

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

(21) **PI 0713630-7 A2**

(22) Data de Depósito: 27/06/2007  
(43) Data da Publicação: 30/10/2012  
(RPI 2182)



(51) *Int.Cl.:*  
C08G 18/32  
C08G 18/48  
C08G 18/66  
A61K 9/00

(54) **Título:** POLÍMERO LINEAR INTUMESCÍVEL EM ÁGUA PARA PRODUZIR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

(30) **Prioridade Unionista:** 05/07/2006 GB 061333.4

(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 GB2007002401 de 27/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/003932de 10/01/2008

(57) **Resumo:** POLÍMERO LINEAR INTUMESCÍVEL EM ÁGUA, MÉTODO PARA PRODUZIR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA. Um polímero linear intumescível em água é fabricado reagindo junto um óxido de polietileno com um peso molecular médio numérico menor do que 4.000, um diol alifático e um isocianato difuncional. A composição de liberação controlada compreende o polímero junto com um agente ativo. O polímero é capaz de absorver os agentes ativos farmacologicamente com um peso molecular de 200 a 20.000.

“POLÍMERO LINEAR INTUMESCÍVEL EM ÁGUA, MÉTODO PARA  
PRODUZIR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO  
CONTROLADA”

5 A presente invenção refere-se a polímeros de poliuretano  
linear hidrofílico, apropriados para a produção de composições de liberação  
controlada para a liberação de agentes ativos farmacologicamente durante um  
período de tempo prolongado.

Certos polímeros hidrogel de poliuretano reticulado são  
conhecidos na Publicação da Patente europeia EP0016652 e EP0016654.  
10 Estas descrições de patente descrevem poliuretanos reticulados  
formados reagindo um óxido de polietileno com um peso equivalente maior  
do que 1500 com um isocianato polifuncional e um composto trifuncional  
reativo com os mesmos, tal como um alcã triol. Os polímeros de  
poliuretano reticulado resultantes são intumescidos em água para formar um  
15 hidrogel, mas são insolúveis em água e podem ser carregados com agentes  
ativos farmacologicamente solúveis em água. Um polímero de poliuretano em  
particular é o produto da reação de polietileno glicol (PEG) 8.000,  
dicrohexilmetano-4,4diisocianato (DMDI) e 1,2,6-hexã triol e que tem  
sido usado comercialmente para distribuição vaginal de prostaglandinas.

20 Entretanto, tais polímeros de poliuretano reticulado possuem  
diversas desvantagens práticas. Enquanto o uso de um agente de reticulação  
de triol é efetivo em prover polímeros com características de intumescimento  
relativamente reproduzíveis, a porcentagem de intumescimento é tipicamente  
de 200 a 300% (isto é, o aumento em peso do polímero intumescido dividido  
25 pelo peso do polímero seco). Agentes ativos farmacologicamente são  
carregados contactando o polímero com uma solução aquosa de agente ativo  
farmacologicamente, de modo que a solução é absorvida pelo polímero,  
formando um hidrogel. O polímero intumescido é depois seco novamente  
para um teor de água escolhido antes do uso. Como uma consequência, o grau

de intumescimento limita o peso molecular do agente ativo farmacologicamente que pode ser absorvido dentro da estrutura do hidrogel para abaixo de cerca de 3.000 g/mol. Uma outra desvantagem é que somente agentes ativos farmacologicamente solúveis em água podem ser usados para  
5 carregar. E as propriedades de liberação são muito limitadas já que a liberação prolongada não pode ser alcançada; um tempo de liberação máxima de 24 horas in vivo pode ser atingido para drogas solúveis em água.

Além destas desvantagens, o polímero de poliuretano reticulado convencional é essencialmente um polímero não termoplástico  
10 (termofixo), e é conseqüentemente insolúvel em ambos, água e solventes orgânicos, tornando o processamento adicional do polímero em outras formas sólidas, tais como filmes, dispositivos monolíticos, espumas, pastilhas, compósitos, estruturas em sanduíche, partículas, pelotas, espumas ou revestimentos, efetivamente impossível. Além disso, a natureza termofixa do  
15 polímero de poliuretano reticulado convencional exclui a possibilidade de misturar em fusão a droga com o polímero a fim de carregar o polímero com um agente ativo apropriado sem usar solventes ou água.

Certos polímeros hidrogel de poliuretano termoplástico são conhecidos através da Publicação de patente WO2004029125  
20 (PCT/GB2003/004208). Este relatório descritivo de patente descreve poliuretanos termoplásticos lineares formados reagindo um óxido de polietileno com peso molecular maior do que 4.000 /g/mol com um isocianato polifuncional e um composto bifuncional reativo com os mesmos, tais como, um alceno diol ou diamina. Os polímeros de poliuretano termoplástico  
25 resultantes são intumescíveis em água para formar um hidrogel, mas são insolúveis em água e podem ser carregados com agentes ativos farmacologicamente solúveis em água. Um polímero de poliuretano em particular é o produto da reação de polietileno glicol 8.000, Desmodur (MDI isto é, diclohexilmetano-4,4-diisocianato) e 1,10 decano diol, que tem

mostrado uma % de intumescimento de 600 até 1700% ou até mais. Este tipo de polímero tem mostrado sua adequabilidade para carregamento com difusão e distribuição num período curto de drogas relativamente solúveis em água, por exemplo, fosfato de clindamicina, oxitocina, e misoprostol.

5                   Entretanto, tais polímeros de poliuretano termoplástico altamente intumescíveis também possuem algumas desvantagens práticas. Devido ao teor de peso alto e comprimento do bloco de PEG, o polímero é apropriado somente para liberação num período curto de tempo (isto é, liberação controlada de 10 minutos a somente poucas horas) de agentes  
10 ativos, especialmente no caso de drogas altamente solúveis em água. Além disso, o teor hidrofóbico baixo, por exemplo, quantidade baixa de composto hidrofóbico, por exemplo, decano diol (DD) ou dodecanodiol (DDD), torna o polímero não apropriado para drogas hidrofóbicas, conseqüentemente restringindo seu uso. Além disso, este desequilíbrio entre regiões hidrofóbicas  
15 e hidrofílicas dificulta a separação da microfase, reduzindo a resistência mecânica do polímero em ambos os estados, seco e úmido. Drogas hidrofílicas e hidrofóbicas necessitam ter interações com ambas as fases a fim de que a sua liberação seja controlada pela estrutura do polímero.

                  A porcentagem de intumescimento dos poliuretanos  
20 termoplásticos altamente intumescíveis é tipicamente 200-1700% e é dependente do teor de PEG e/ou do comprimento do bloco de PEG. Agentes ativos farmacologicamente podem ser carregados usando exatamente o mesmo método com o descrito acima para o poliuretano reticulado convencional, e o tempo e perfil de liberação são muito similares.

25                   O relatório descritivo da Patente WO 94/22934 descreve a produção de um copolímero em bloco aleatório linear a partir de óxido de polietileno (peso molecular médio numérico de 1.000 a 12.000), uma diamina e um diisocianato. Yu et al. Biomaterials 12 (1991) Março, N<sup>o</sup>. 2, páginas 119-120 descreve o uso de hidrogéis de poliuretano formados de polietileno glicol

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

Um objetivo de certas formas de realização da presente invenção é prover um polímero de poliuretano linear, com intumescimento  
10 baixo hidrofílico do tipo mencionado acima. Outro objetivo é aumentar a processabilidade do polímero para permitir o uso de técnicas de processamento em fusão convencionais, por exemplo, extrusão, moldagem por compressão e moldagem por injeção, assim como, tipos diferentes de solventes no processamento do polímero e etapas de carregamento de drogas.

15 A presente invenção é com base na síntese de poliuretanos lineares com intumescimento baixo tendo propriedades de processamento em fusão apropriadas para o carregamento de drogas, assim como, boas características de liberação de drogas, os quais são preparados reagindo um polietileno glicol com um diol ou outro composto difuncional e um isocianato  
20 difuncional.

Em particular, a presente invenção provê um polímero linear intumescível em água obtido reagindo juntos:

- um óxido de polietileno com um peso molecular médio numérico menor do que 4.000;
- 25 - um diol alifático; e
- um isocianato difuncional.

O polímero linear com baixo intumescimento produzido é intumescível em água até certo grau, dependendo da relação dos três componentes (a), (b) e (c), por exemplo, de 1% até 200% (por exemplo, de 20

a 100%), conseqüentemente obtendo um controle melhor sobre a liberação agentes ativos farmacêuticamente do que com o polímero linear com alto intumescimento conhecido. Os polímeros da invenção podem também ser intumescidos em outros solventes (nos quais eles são insolúveis) tais como, etanol ou álcool isopropílico. O polímero linear da presente invenção é também solúvel em certos solventes orgânicos tais como, diclorometano, 1-metil-2-pirrolidona (NMP) e tetrahidrofurano, que permitem que o polímero seja dissolvido e moldado em filmes ou revestimentos. Ele também permite o carregamento de agentes ativos instáveis termicamente com solubilidade pobre em água, mas que são solúveis em solventes orgânicos, a serem carregados no polímero.

Óxidos de polietileno contêm a unidade de repetição (-CH<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>O-) e são preparados convenientemente através da etapa de adição de óxido de etileno em um composto contendo um átomo de hidrogênio reativo. Polietileno glicóis são preparados adicionando óxido de etileno ao etileno glicol para produzir uma estrutura de polietileno glicol difuncional HO(CH<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H em que n é um número inteiro de tamanho variado dependendo do peso molecular do óxido de polietileno. Os óxidos de polietileno usados na presente invenção são geralmente polietileno glicóis lineares, isto é, dióis tendo um peso equivalente de 200 a 4.000 g/mol.

O diol alifático difuncional é reativo com o isocianato difuncional, e é tipicamente pelo menos um diol C<sub>6</sub> ou C<sub>8</sub>. Dióis na faixa de C<sub>5</sub> a C<sub>20</sub>, preferivelmente C<sub>8</sub> a C<sub>15</sub> são preferidos. Assim, verificou-se que o decano diol produz particularmente bons resultados. O diol pode ser um diol saturado ou insaturado. Dióis ramificados podem ser usados, mas dióis com cadeia reta são preferidos. Os dois grupos hidroxila estão geralmente nos átomos de carbono terminal. Desse modo, os dióis preferidos incluem, 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol e 1,16-hexadecanodiol.

O isocianato difuncional é geralmente um dos diisocianatos

convencionais, tais como dicitclohexilmetano-4,4diisocianato, difenilmetano-4,4-diisocianato, 1,6-hexametileno diisocianato etc.

A relação dos componentes (a) para (b) para (c) (em termos de pesos equivalentes) está geralmente na faixa de 0,01-0,1 para 1 para 1,01-1,1.

5 É claro, que o versado na arte com uma experimentação razoável poderia determinar a melhor relação de ingredientes para dar as propriedades desejadas. A quantidade de componente (c) é geralmente igual as quantidades combinadas de (a) e (b) para prover a estequiometria correta.

10 Preferivelmente, a quantidade de unidades de PEG hidrofílico é menor do que 50% em peso, preferivelmente menor do que 40% em peso, e freqüentemente menor do que 30% em peso. Além disso, a quantidade de diol hidrofóbico preferivelmente excede 20% em peso, 30% em peso ou 40% em peso. O diisocianato é geralmente 20-50% em peso do polímero.

15 A invenção também provê um método para produção do polímero, o qual compreende fundir e secar o óxido de polietileno junto com o diol alifático com uma temperatura de 85°C a 100°C a vácuo; e depois adicionar o isocianato difuncional.

20 Os polímeros são geralmente produzidos fundindo e secando o polietileno glicol junto com o composto difuncional junto com um catalisador de poliuretano típico, por exemplo, cloreto férrico, trietileno diamina (DABCO) e/ou octoato de estanho (II), com uma temperatura de 85°C a 100°C (por exemplo, 95°C) e a vácuo para remover o excesso de umidade antes que o diisocianato, por exemplo, DMDI ou HMDI seja adicionado aos mesmos. A mistura da reação é então despejada dentro de moldes e reagida  
25 por um tempo específico. Desse modo, o polímero é inicialmente formado como um sólido. Entretanto, os polímeros lineares da presente invenção são solúveis em certos solventes orgânicos tais como os mostrados na Tabela 2 (embora nem todos os polímeros sejam solúveis em todos os solventes). Isto permite que o polímero seja dissolvido e a solução resultante é moldada em

filmes. A solução pode ser empregada também para revestir grânulos, tabletes etc., a fim de modificar suas propriedades de liberação. Alternativamente, a solução pode ser despejada em um não solvente a fim de precipitar micropartículas ativas no polímero. Além disso, o polímero pode ser moído, picado, peletizado e fundido usando técnicas convencionais para o processamento de polímeros termoplásticos.

Desse modo, a invenção provê também composições de liberação controlada compreendendo o polímero linear junto com um ingrediente ativo. Qualquer tipo apropriado de equipamento de processamento plástico, por exemplo, extrusor, máquina de moldagem por injeção, e misturador em fusão pode ser usado para misturar o polímero e o droga e formá-lo ou remodelá-lo em qualquer tipo de formato carregado com droga. O agente ativo pode ser um agente ativo para uso humano ou animal. Ele pode ser também qualquer outro agente onde propriedades de liberação constante (por exemplo, algicidas, fertilizantes etc.), são exigidas. As formas de dosagem sólida farmacologicamente incluem supositórios, anéis e pessário para uso vaginal, suplementos bucais para administração oral, emplastros para administração transdérmica etc. Estas formas de dosagem são administradas geralmente ao paciente, retidas no local até que a distribuição do agente ativo tenha ocorrido e o polímero é então removido.

O polímero pode ser usado também para implantes, os quais permanecem no corpo; ou para revestimentos de tais implantes (por exemplo, stents).

O polímero linear da presente invenção é um polímero termoplástico anfifílico e é desse modo apropriado para absorver os agentes ativos farmacologicamente hidrofílico, hidrofóbico, com peso molecular baixo e alto (até e excedendo um peso molecular de 3.000, por exemplo, 10.000, 50.000, 100.000 ou até mesmo 200.000). Geralmente, o peso molecular do agente ativo está na faixa de 200 a 20.000. Uma variedade ampla de

substâncias ativas farmacologicamente solúveis em água tais como aquelas listadas no relatório descritivo de patente EP0016652 podem desse modo ser incorporadas. Desse modo, os polímeros lineares da presente invenção podem ser carregados com agentes ativos farmacologicamente, que são pouco solúveis em água, provendo que estes possam ser dissolvidos em um solvente comum com o polímero. A solução resultante pode então ser moldada em quaisquer formas sólidas desejadas. Além disso, os polímeros lineares da presente invenção podem ser carregados por extrusão ou ser fundidos misturados com ingredientes ativos farmacologicamente, que são estáveis termicamente na temperatura de processamento do polímero.

O tempo de liberação dos presentes polímeros pode exceder 200, 400, 800, 1200 min ou até mais – para completar substancialmente a liberação do agente ativo disponível.

Agentes ativos farmacologicamente de particular interesse incluem: Proteínas, por exemplo, alfa, beta e gama interferona, insulina, hormônio de crescimento humano, leuprolíde; Benzodiazepinas, por exemplo, midazolam; Agentes anti-enxaqueca, por exemplo, triptofanos, ergotamina e seus derivados; Agentes anti-infecciosos, por exemplo, azóis, vaginose bacterianas, cândida; e agentes oftalmológicos, por exemplo, latanoprost.

Uma lista detalhada de agentes ativos incluem antagonista de receptor  $H_2$ , antimuscarínicos, prostaglandina análoga, inibidor de bomba de próton, aminosalicilato, corticosteróide, agente quelante, glicosídeo cardíaco, inibidor de fosfodiesterase, tiazídicos, diurético, inibidor de anidrase carbônica, anti-hipertensivo, anti-câncer, anti-depressão, bloqueador de canal de cálcio, analgésico, antagonista opióide, anti-platel, anticoagulante, fibrinolítica, estatina, agonista de adrenoceptor, bloqueador de beta, antiestamina, estimulante respiratório, micolítico, expectorante, benzodiazepina, barbiturato, ansiolítico, antipsicótico, anti-depressão tricíclico, antagonista  $5HT_1$ , opiato,  $5HT$ , agonista, antiemético, antiepilético,

dopaminérgico, antibiótico, antifungo, antelmíntico, antiviral, antiprotozoal, antidiabético, insulina, tirotoxina, hormônio sexual feminino, hormônio sexual masculino, antiestrogeno, hipotalâmico, hormônio pituitário, antagonista de hormônio pituitário posterior, antagonista de hormônio antidiurético, bifosfonato, estimulante de receptor de dopamina, andrógeno, antiinflamatório não esteroide, anestésico local imunossupressor, sedativo, antipsiquiátrico, sal de prata, antibacteriano tópico, vacina.

As formas de realização da presente invenção serão agora descritas através dos exemplos abaixo. Os efeitos do tipo e relações de polietileno glicóis, dióis e diisocianatos nas propriedades dos polímeros podem ser vistos nas Tabelas, Exemplos e Figuras seguintes.

Nas Figuras, a Figura 1 mostra a variação de peso molecular com tempo de polimerização para o polímero A; e a Figura 2 é uma comparação dos perfis de liberação de vários polímeros.

### 15 **Exemplo 1. Fabricação de Polímero**

Vários tipos de polietileno glicóis, dióis e diisocianatos, na faixa de relações estequiométricas foram usados para demonstrar seu efeito nas propriedades dos polímeros de poliuretano linear hidrofílicos produzidos. PEG400, PEG600, PEG1.000, PEG1200, PEG2.000 e PEG4.000 são polietileno glicóis tendo pesos moleculares de 400, 600, 1.000, 1200, 2.000 e 4.000 g/mol respectivamente; DD é 1,10-decanodiol e DDD é 1,12-dodecanodiol; DMI é dicitclohexilmetano-4,4-diisocianato e HMDI é 1,6-hexametileno diisocianato; FEC13 é cloreto férrico, DABCO é trietileno diamina; SnOct<sub>2</sub> é octoato estanhoso.

Os polímeros foram produzidos usando o método de polimerização da Publicação da patente WO2004029125. O PEG foi fundido e seco a vácuo a 95°C com diol e catalisador em um evaporador rotativo, antes da adição de diisocianato. A Tabela 1 mostra os polímeros fabricados que foram produzidos.

Tabela 1. Polímeros de poliuretano hidrofílico fabricados.

Nome do Polímero	PEG		DD		DDD		DMDI		III1D1 I		
	PM	Relação molar	% em peso	PM	Relação molar	% em peso	PM	Relação molar	PM	Relação molar	% em peso
PolímeroA	4000	0,1	46,4	174	1	20,2	-	-	262	1,1	33,4
PolímeroB	4000	0,1	44,9	-	-	-	202	1	262	1,1	32,4
PolímeroC	4000	0,1	50,8	-	-	-	202	1	-	-	168 1,1 23,5
PolímeroD *1	4000	0,1	50,8	-	-	-	202	1	-	-	168 1,1 23,5
PolímeroE	4000	0,05	29,5	-	-	-	202	1	262	1,05	40,6
PolímeroF	4000	0,05	34,6	-	-	-	202	1	-	-	168 1,05 30,5
PolímeroG	4000	0,01	7,9	-	-	-	202	1	262	1,01	52,2
PolímeroH	2000	0,1	34,1	-	-	-	202	1	-	-	168 1,1 31,5
PolímeroI	2000	0,1	34,1	-	-	-	202	1	-	-	168 1,1 31,5
PolímeroJ	2000	0,05	20,9	-	-	-	202	1	-	-	168 1,05 36,9
PolímeroK	1500	0,1	29,5	174	1	34,2	-	-	-	-	168 1,1 36,3
PolímeroL	1500	0,05	17,6	174	1	40,9	-	-	-	-	168 1,05 41,5
PolímeroM	400	0,1	10,0	174	1	43,6	-	-	-	-	168 1,1 46,3
PolímeroN *2	400	0,1	8,0	174	1	34,7	-	-	262	1,1	57,4
PolímeroO *3	400	0,1	10,0	174	1	43,6	-	-	-	-	168 1,1 46,3
PolímeroP *3	400	0,1	10,0	174	1	43,6	-	-	-	-	168 1,1 46,3

\* 1 sem catalisador

\* 2 DABCO

\* 3 DABCO + SnOct

**EXEMPLO 2. Reação de polimerização como uma função de tempo.**

O efeito do tempo de polimerização no polímero produzido foi investigado usando detecção tripla de Cromatografia por Exclusão de Tamanho (SEC). A determinação do peso molecular como uma função do tempo de polimerização foi realizada com o polímero A e é mostrada na Figura 1. O peso molecular do polímero determinará a reologia, o fluxo em fusão e as propriedades mecânicas do polímero. Por esse motivo, a importância em determinar os valores do peso molecular é evidente.

**EXEMPLO 3. O efeito do catalisador nas reações de polimerização.**

As polimerizações foram realizadas como no Exemplo 1, mas o cloreto férrico foi substituído por DABCO e SnOct para o polímero P (Tabela 1); enquanto somente DABCO foi usado para o polímero O (Tabela 1). O polímero D (Tabela 1) foi preparado sem catalisador.

**EXEMPLO 4. O uso de diferentes diisocianatos.**

As polimerizações foram realizadas como no Exemplo 1, mas o DMDI foi substituído por HMDI para os polímeros C, D, F, H, I, J, K, L, M, O e P na Tabela 1.

**EXEMPLO 5. Método de polimerização em duas etapas.**

Um método de polimerização em duas etapas foi usado para fabricar o polímero H na Tabela 1. A mistura de catalisador-PEG foi seca em um evaporador rotativo antes da reação de polimerização. O diisocianato (HMDI) foi alimentado primeiro para o reator com tanque de misturação aquecido (95°C) seguido pela adição da mistura de catalisador-PEG fundida que foi adicionada em 12 minutos usando uma misturação constante (60 rpm). A reação foi deixada continuar por mais 28 minutos, ponto o qual o diol (DDD) foi alimentado para o reator. A mistura da reação foi agitada por mais 7 minutos. Neste ponto a misturação foi parada e o polímero foi curado novamente por 10 horas a 95°C antes que fosse deixado esfriar em temperatura ambiente.

**EXEMPLO 6. Solubilidade de polímeros em solventes diferentes.**

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

Tabela 2. Solubilidade do polímero em solventes selecionados em temperaturas diferentes.

Nome do Polímero	DCM	HFIP	CHCl <sub>3</sub>	THF	DMAC	DMSO	NMP	NMP	NMP+LiBr
	RT	40°C	50°C	37°C	80°C	80°C	85°C	120°C	120°C
Polímero A	SIM	N/A	N/A	SIM	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero B	SIM	N/A	N/A	SIM	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero C	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	N/A	N/A
Polímero D	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	N/A	N/A
Polímero E	SIM	N/A	N/A	SIM	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero F	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	Gel	SIM	SIM
Polímero G	NÃO	N/A	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	N/A	N/A
Polímero H	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	N/A	N/A
Polímero I	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	N/A	N/A
Polímero J	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	Gel	Gel	SIM
Polímero K	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Polímero L	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	Gel	SIM	SIM
Polímero M	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	Gel	SIM	SIM
Polímero N	SIM	N/A	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	N/A	N/A
Polímero O	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	Gel	SIM	SIM
Polímero P	NÃO	Gel	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	Gel	SIM	SIM

DCM = diclorometano

10 HFIP = hexafluoro isopropanol

CHCl<sub>3</sub> = triclorometano

THF = tetrahidrofurano

DMAC = dimetil acetamida

DMSO = sulfóxido de dimetila

15 NMP = 1-metil-2 pirrolidona

LiBr = brometo de lítio

**EXEMPLO 7. Capacidade de intumescimento dos polímeros com solventes diferentes.**

As determinações de intumescimento para os diversos polímeros

selecionados foram realizadas em água, etanol, álcool isopropílico (IPA) e em uma mistura de 50% IPA/água a fim de medir a quantidade de solvente absorvida pelo polímero. Os resultados foram calculados com base no intumescimento médio de 5-10 espécimes e são mostrados na Tabela 3. A formula usada para os cálculos é mostrada abaixo.

$$\% \text{ intumescimento} = \frac{\text{Peso intumescido} - \text{Peso seco}}{\text{Peso seco}} \times 100$$

Tabela 3. Porcentagem de intumescimento dos polímeros selecionados em diferentes meios de intumescimento (água, etanol, IPA e 50% IPA/água).

Nome do polímero	% de intumescimento em água	% de intumescimento em etanol	% de intumescimento em IPA	% de intumescimento em 50% IPA/água
Polímero A	81	190	15	300
Polímero E	41	80	18	115
Polímero J	10	-	-	-
Polímero K	5,6	-	-	-
Polímero P 3	1,5	-	-	-

#### **EXEMPLO 8. Teste de dureza Shore.**

Os polímeros fabricados foram testados para dureza shore usando os durômetros A e D. Estas medições são bem conhecidas dos versados na arte. Os resultados são apresentados como a média de quatro medições e são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Valores de dureza Shore determinados para os polímeros fabricados.

Nome do Polímero	Durômetro A		Durômetro D	
	Dureza Max. Creep (15 seg.)		Dureza Max. Creep (15 seg.)	
Polímero A	95,3	0,8	59,3	5,3
Polímero B	98,0	0,0	60,6	4,1
Polímero C	97,5	0,5	53,1	2,1
Polímero D	96,0	0,0	50,5	4,3
Polímero E	98,0	0,0	67,0	6,5
Polímero F	94,5	0,0	53,5	3,3
Polímero G	97,5	0,0	65,8	6,0
Polímero H	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero I	96,5	1,0	53,8	0,8
Polímero J	93,0	1,5	55,8	2,3
Polímero K	99,0	0,0	63,0	3,6
Polímero L	99,0	0,0	66,0	4,8
Polímero M	99,0	0,0	68,4	4,9
Polímero N	99,5	0,0	77,8	4,9
Polímero O	99,0	0,0	70,6	2,9
Polímero P	100,0	0,0	67,8	3,8

Condições experimentais:

Temperatura 21°C

Umidade relativa % UR 39

### **EXEMPLO 9. Filmes de polímero fabricados através de moldagem por compressão**

Diversos dos polímeros selecionados e uma formulação de polímero carregado com droga da Tabela 1 foram secos durante a noite a vácuo antes do processamento. A temperatura superior e inferior da placa da máquina de moldagem por compressão foi ajustada para a temperatura alvo de processamento. Duas folhas de teflon foram colocadas entre o molde e as placas quentes. O tempo em fusão foi 3-5 minutos seguido por 30-120 segundos mantidos sob pressão (170-200 bar). Uma quantidade predeterminada de polímero foi usada para encher o molde. Depois de esfriar em temperatura ambiente as amostras (dispositivos pessários com dimensões de 30 mm x 10 mm x 1 mm) foram retirados mecanicamente e mantidos no freezer para análises posteriores. As condições do processamento do filme são mostradas na Tabela 5.

Polímero	Fluconazol (% em peso)	Temperatura (°C)	Pressão do cilindro (Bar)	Tempo em fusão (s)	Tempo Pressão (s)	Espessura do molde (mm)
Polímero A	-	150	200	180	60	0,4
Polímero B	-	160	170	180	30	1,0
Polímero B	-	160	200	240	120	1,0
Polímero C	-	190	200	180	20	0,4
Polímero C	-	200	200	180	60	0,4
Polímero D	-	180	200	300	60	0,4
Polímero D	-	200	200	180	50	0,4
Polímero E	-	165	200	270	60	0,4
Polímero E	20	160	200	270	60	1,0
Polímero E	-	170	200	210	60	0,4
Polímero H	-	160	170	180	30	1,0
Polímero P	-	200	200	180	50	0,4

### **Exemplo 10. Carregamento de droga – Extrusão.**

Polímeros selecionados foram carregados com a droga fluconazol. Um extrusor de laboratório com parafuso duplo e co-rotação de 16 mm foi usado para carregar os polímeros. A Tabela 6 mostra as condições de carregamento da droga.

Tabela 6. Condições de carregamento por extrusão usadas para os dispositivos carregados com fluconazol.

Polímero	Droga	Droga (% em peso)	Velocidade do parafuso (rpm)	Perfil de temperatura de alimentação para o molde (°C)
Polímero A	Fluconazol	20	30	96-150-150-150-155
Polímero E	Fluconazol	20	30	95-135-135-135-135

**EXEMPLO 11. Estudos de liberação de droga.**

A quantidade de fluconazol liberada a partir dos polímeros carregados por extrusão foi investigada através do método de dissolução com base no método paddle USP. Esta técnica compreende um sistema de dissolução UV automatizado onde um paddle de dissolução Distek (modelo 2100C) (velocidade 50 rpm) é conectado a um espectrofotômetro 500 UV Unicam via uma bomba peristáltica Icalis. O sistema é operado usando o software Dsolve.

Condições experimentais:

Temperatura 37°C

Média de dissolução 500 ml de água desgasificada deionizada.

As propriedades de liberação da droga in vitro dos polímeros carregados por extrusão foram comparadas com os polímeros reticulados carregados por difusão e polímeros lineares altamente intumescíveis, ver Figura 2. Os polímeros carregados por extrusão A e B foram plotados com outro polímero linear altamente intumescível carregado por extrusão a partir da patente WO2004029125 (alto % SW 20% em peso de fluconazol). O polímero reticulado carregado por difusão da patente EP0016652/EP0016654 (fluconazol reticulado 17% em peso) é também mostrado no gráfico abaixo junto com outro polímero linear de intumescimento alto carregado por difusão da patente WO2004029125 (Alto % SW 17% de fluconazol).

## REIVINDICAÇÕES

1. Polímero linear intumescível em água, caracterizado pelo fato de que é obtido reagindo juntos:

5 (a) um óxido de polietileno com um peso molecular médio numérico menor do que 4.000;

(b) um diol alifático; e

(c) um isocianato difuncional,

e que a relação dos componentes (a) para (b) para (c) está na faixa de 0,01-0,1 para 1 para 1,01-1,1 em termos de pesos equivalentes.

10 2. Polímero linear de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o óxido de polietileno é um diol com um peso equivalente de 200 a 4.000 g/mol.

3. Polímero linear de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que o diol alifático é um diol C<sub>5</sub> a C<sub>20</sub>.

15 4. Polímero linear de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o diol alifático é um diol C<sub>8</sub> a C<sub>15</sub>.

5. Polímero linear de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o diol alifático é 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol ou 1,16-hexadecanodiol.

20 6. Polímero linear de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que o isocianato difuncional é dicitclohexilmetano-4,4-diisocianato, difenilmetano-4,4-diisocianato, ou 1,6-hexametileno diisocianato.

25 7. Polímero linear de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que a quantidade de unidades PEG hidrofílicas é menor do que 50% em peso do polímero.

8. Polímero linear de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que a quantidade de diol hidrofóbico excede 20% em peso do polímero.

9. Polímero linear de acordo com de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a quantidade de diisocianato é de 20 a 50% em peso do polímero.

5 10. Método para produzir um polímero linear intumescível em água como definido em qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende fundir e secar o óxido de polietileno junto com o diol alifático a uma temperatura de 85°C a 100°C a vácuo; e depois adicionar o isocianato difuncional.

10 11. Composição de liberação controlada, caracterizada pelo fato de que compreende o polímero linear como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 junto com um agente ativo.

12. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que tem sido processada na forma de dosagem sólida.

15 13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é um supositório, anel vaginal ou pessário, um suplemento bucal, ou um emplastro transdérmico.

14. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é um implante.

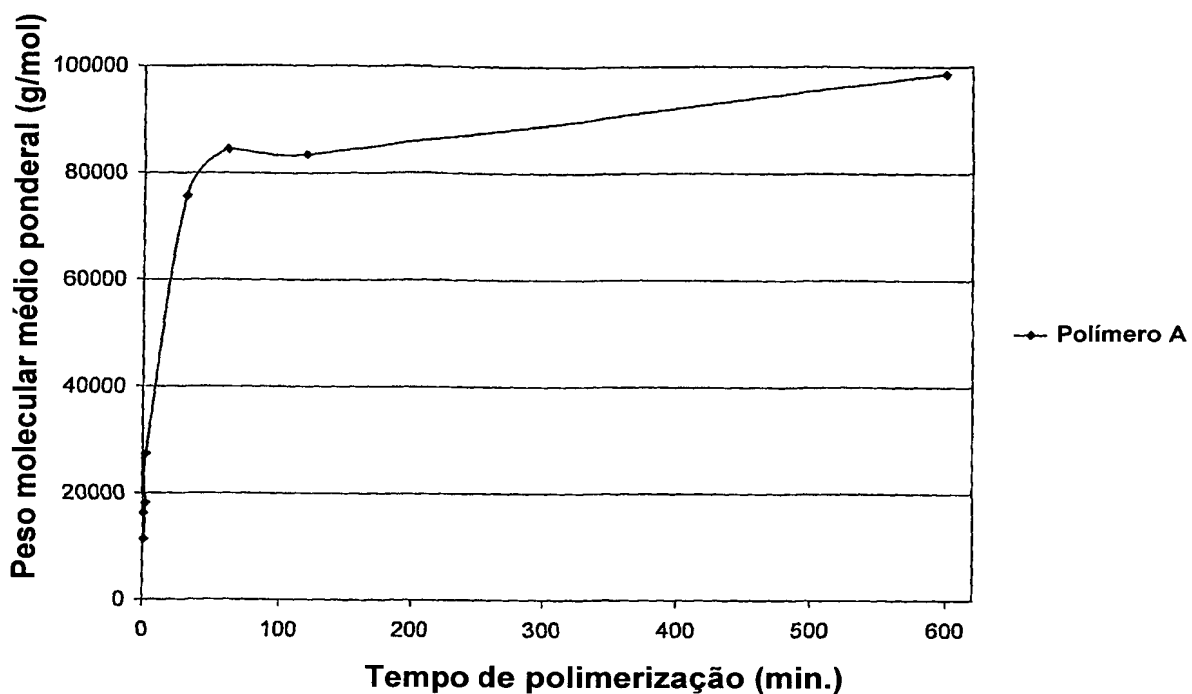


Figura 1. Análise de peso molecular como uma função de tempo de polimerização para o polímero A.

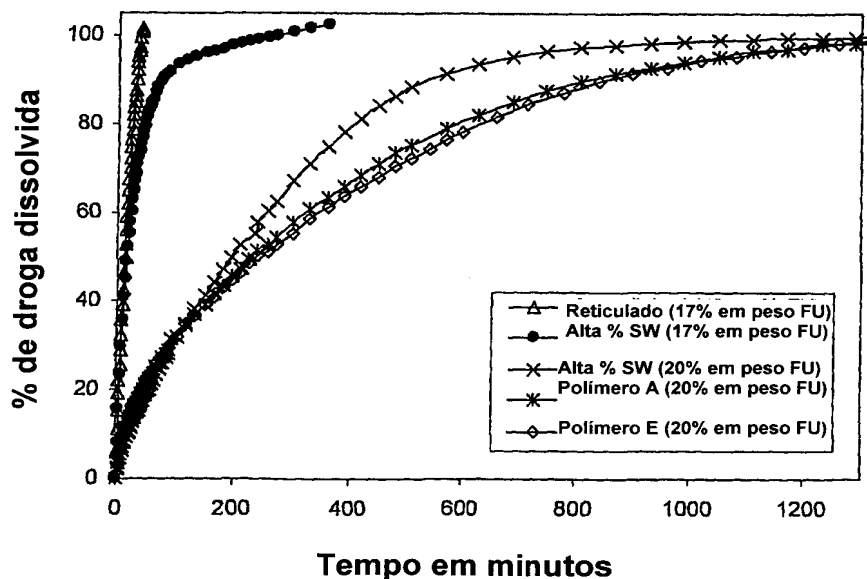


Figura 2. Comparação dos perfis de liberação de fluconazole a partir do polímero reticulado, polímeros lineares com alto intumescimento, polímero A e polímero E.

RESUMO

“POLÍMERO LINEAR INTUMESCÍVEL EM ÁGUA, MÉTODO PARA PRODUZIR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA”

5                   Um polímero linear intumescível em água é fabricado reagindo junto um óxido de polietileno com um peso molecular médio numérico menor do que 4.000, um diol alifático e um isocianato difuncional. A composição de liberação controlada compreende o polímero junto com um agente ativo. O polímero é capaz de absorver os agentes ativos  
10 farmacêuticamente com um peso molecular de 200 a 20.000.