

79192



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

Descreve-se um processo para a preparação de composições de hidrogel, que consiste em nelas se incluir uma mistura de dois polimeros termoplásticos sem ligação cruzada, sendo um hidrófobo e o outro hidrófilo e possuindo uma morfologia separada por microfase.

=====

THE KENDALL COMPANY.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE HIDROGELES SEPARADOS POR MICROFASE PARA A LIBERTAÇÃO CONTROLADA DE MATERIAIS BIO
ACTIVOS"



Estas composições de hidrogel são úteis como dispositivos para controlar o índice de libertação de agentes bioactivos, como é caso de medicamento terapêuticos, antimicrobianos, agentes contraceptivos, ou outros semelhantes, num meio biológico. De acordo com a natureza química do agente a ser libertado, pode controlar-se sua velocidade de libertação através da selecção apropriada dos componentes poliméricos da mistura e das suas proporções relativas.

Fundamentos do Invento

O presente invento refere-se a polímeros. O presente invento também se refere a hidrogéis e polímeros de ligação cruzada, insolúveis em água, mas intrumescentes.

O presente invento refere-se ainda a hidrogéis de misturas de polímeros separados por microfase.

O presente invento refere-se especialmente à utilização de hidrogéis de misturas de polímeros separados por microfase, como é o caso dos descritos na patente dos E.U.A. No.4.300.820, para aplicação controlada de materiais biologicamente activos.

O objectivo da aplicação controlada de um fármaco ou de um sistema de agentes distribuidor biologicamente activo é tornar o fármaco ou o agente disponíveis no local de aplicação, i.e. o órgão ou tecido em causa, a níveis de concentração terapêuticamente eficazes



durante um periodo de tempo prolongado.

Contrariamente, a administração convencional de fármacos por via oral ou por via intravenosa e obriga à utilização de doses frequentes e repetidas, o que tem como resultado inicial um elevado nível de fármaco no plasma, nível este que decresce rapidamente devido à diluição sistemática, degradação metabólica e ao processo de excreção. Além disso, estes procedimento produz uma mistura de efeitos desejados e não desejados dependentes de tempo. Estes problemas inerentes, associados aos modos convencionais de administração do fármaco, podem ser substancialmente minimizados na aplicação controlada do fármaco ou no sistema de agente distribuidor do presente invento.

Em geral, os sistemas de distribuição e aplicação controlada de fármacos são compostos por um fármaco e um polímero que controla a aplicação do fármaco actuando como uma membrana difusora. A maior parte dos sistemas de aplicação controlada de fármacos podem ser classificados como dispositivos do tipo monolítico (matriz), reservatório (deposito), ou a sua combinação monolitico-reservatório.

Num sistema de aplicação matriz, o fármaco é uniformemente distribuido e dissolvido num polímero.

Um dispositivo do tipo reservatório consiste numa cápsula polimérica que é cheia com o fármaco. O indice de libertação do fármaco no sistema matriz é proporcional à concentração do fármaco no polímero, não sendo deste modo constante e tem cinética de primeira ordem. Por outro, lado os sistemas de reservatório podem apresentar indices de libertação quase constantes, i.e.,



de ordem zero. No entanto, a possibilidade de uma aplicação subita e catastrófica devido a uma deficiência mecânica ou a um minúsculo orifício no dispositivo, é uma grande desvantagem dos sistemas do tipo reservatório.

Os hidrogéis reticulados tri-dimensionais de polímeros hidrófilos de ligação cruzada e intrumescentes, são especialmente indicados como membranas e/ou materiais de matriz, para a distribuição controlada do fármaco", devido à sua excelente compatibilidade biológica, características de macieza e elástomeras, e uma elevada permeabilidade a moléculas de pequenas dimensões.

A natureza das ligações cruzadas em hidrogéis estáveis ou permanentes é geralmente do tipo covalente, podendo no entanto encontrar-se ligações iónicas cruzadas nos complexos de polielectrolito. Certos hidrogéis de copolímeros de cadeia ou de enxerto, que possuem uma morfologia de microfase hidrofoba-hidrofila, tem sido mencionados por Milkovich (Patente dos E.U.A. no.4.085.168). Wichterle (Patente dos U.S.A. No.4.095.877), Nakashima, et al (J. Biomed. Materials Res., 11, 787 (1977)), e Okano, et al (J. Appl. Polymer Sci, 22, 369 (1978)). Nestes hidrogéis as fases hidrófobas e hidrófilas estão ligadas entre si através de ligações covalentes.

A aplicação controlada de progesterona, um fármaco contraceptivo, a partir de dispositivos de hidrogel monolítico, tem sido estudada por S.Song "Hidrogel Devices for Controlled Drug Release", PhD. Dissertation U. de Utah, Utah, 1980", utilizando homopolímeros e copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de metoxietilo e metacrilato de metoxietoxietilo. Ficou demonstrado que a aplicação da progesterona a partir destes hidrogéis tem cinética de primeira ordem, tal como se esperava.



Cowsar et al (ACS Symp. Series 31, Am. Chem. Soc. , Washington, D.C., p.180(1976)), mencionaram controlada de fulor através de hidrogéis de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo)para o tratamento da cárie dentaria.

Hosaka, et al (J. Appl. Polymer Sci., 23, 2089(1979)), mencionaram os indices de libertação da eritromicina e do estolato de eritromicina a partir de matrizes de hidrogel de copolímeros de N-vinil pirrolidina em função da composição do copolímero.

Good e Muller (Patente dos E.U.A. no.4.277.582) divulgaram um sistema de hidrogel de dois componentes, composto por um macrómero, como o óxido de polialquileno, possuindo grupos terminais vinílicos reactivos, polímeros e copolímeros de monómeros hidrofílos de ligação cruzada, como o metacrilato de hidroxietilo e a vinil pirrolidona, etc., Os autores descrevem a utilização destes hidrogéis de dois componentes como portadores para a distribuição controlada de fármacos ou agentes farmacologicamente activos.

Ryde e Ekstedt (Patente dos E.U.A. no.3.968.201) reivindicaram composições sob a forma de um corpo sólido para a aplicação auxiliar de medicação na vista. As composições são constituídas por: a) substância lipófila e.g. cera de parafina; b) um polímero solúvel em água ou intrumesciente, e.g. polivinilpirrolidina, dextrano, etc., c) polímero lipófilo insolúvel em água, e.g. polietileno, copolímero de etileno e acetato de vinilo, poli(metacrilato de butilo); e d) fármaco oftálmico.

A preparação dos comprimidos a partir dos quais a substância é aplicada a uma taxa controlada até 8 horas, é mencionada por Hill (Patente dos E.U.A



no.3.458.622). O medicamento deste invento é misturado numa mistura polimérica de pirrolidona vinil com um polímero de carboxivinilo hidrófilo.

Tal como a maior parte das composições de hidrogéis das técnicas anteriores, utilizadas para a aplicação controlada do fármaco, que são caracterizadas por uma morfologia de fase única, o índice de libertação dos solutos dissolvidos (agentes activos) dos matrizes desses hidrogéis, deve, como é previsível ter cinética de primeira ordem, i.e. uma diminuição contínua com o tempo.

Sumário do Invento

Um objectivo do presente invento é fornecer um hidrogel de misturas poliméricas separadas por microfase.

Outro objectivo do presente invento é fornecer um hidrogel de misturas de polímeros separadas por microfase, para a aplicação controlada de materiais biologicamente activos ou outros semelhantes.

Um objectivo adicional do presente invento é controlar o índice de libertação de um agente durante um período de tempo extenso, variando convenientemente as composições químicas e as proporções dos ingredientes poliméricos que constituem as misturas de hidrogéis.

E ainda outro objectivo do presente invento atingir índices de libertação quase constantes, semelhantes aos de um dispositivo do tipo reservatório, conservando ao mesmo tempo as vantagens do sistema matriz,



i.e., evitando a aplicação súbita ou incontrolável devido a ruptura mecânica ou a um orifício minúsculo no dispositivo.

O presente invento introduz a utilização de hidrogéis de misturas de polímeros termoplásticos, englobando os domínios da microfase hidrófila e hidrófoba, como um sistema indicado para a aplicação controlada de agentes biologicamente activos, como é caso dos fármacos terapêuticos, antimicrobiais, agentes contraceptivos, insecticidas, fungicidas, aromatizantes, cheiros ou outros semelhantes. A formulação de libertação controlada engloba o agente activo, que se auto-distribui pelas duas fases poliméricas, que dependem do seu coeficiente de fragmentação.

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é uma vista esquemática da morfologia da mistura da morfologia da mistura de polímero do presente invento.

A figura 2 é uma representação gráfica dos índices comparativos de libertação de hidrocortisona de diversas composições de hidrogel do presente invento.

A figura 3 é uma representação gráfica dos índices de libertação de progesterona tomando por base um valor exemplificativo do presente invento.



Descrição das Preferências Qualitativas e quantitativas

As composições de hidrogel do presente invento, são indicadas para a utilização como dispositivos para aplicação controlada de fármacos e outros agentes biologicamente activos, ou materiais que se libertam. São constituídas por misturas de um homopolímero de N-vinil lactama solúvel em água ou de um copolímero de N-vinil-lactama solúvel em água, com uma percentagem molar entre 1 e 90, de um monómero copolimerizável com insaturação etilénica e um copolímero insolúvel em água. O último copolímero insolúvel em água, pode ser composto por cerca de 50 a 90 por cento em peso, tomando por base o peso total de copolímero de um monómero hidrófobo, etilénicamente insaturado e insolúvel em água, 2 a 12 por cento em peso de um monómero etilénicamente insaturado contendo um grupo ácido, e 0 a 50 por cento em peso de um monómero hidrófilo, etilénicamente insaturado e livre de grupos ácidos.

As misturas atrás referidas são também caracterizadas por uma morfologia separada por microfase, na qual os principais componentes poliméricos formam a fase contínua e os componentes poliméricos menos importantes formam a fase dispersa.

A figura 1 é um aspecto esquemático da morfologia da mistura do polímero do presente invento.

As misturas poliméricas, geralmente representadas por (10) são nítidas, sob o ponto de vista optico e substancialmente livres de neblusidades, o que indica que as misturas são homogêneas apesar do homopolímero ou copolímero N-vinil lactama ser solúvel em água e o outro copolímero ser insolúvel em água. O exame da morfologia da mistura a grandes ampliações com um micros-



cópio electrónico, revela a presença de domínios de micro-fase do material insolúvel em água (diâmetro inferior ou igual a 4.000Å), representados por (12), disperso na fase contínua (assinalada por 14), do polímero ou copolímero de vinil lactama solúvel em água.

A presença destes domínios de micro-fase do componente do copolímero insolúvel em água impede a dissolução do polímero de fase contínua na água, mas, contrariamente à ligação transversal covalente dos polímeros, não torna a mistura do hidrogel não termoplástica. Em vez disso, a mistura do hidrogel possui a faculdade de ser repetidamente moldada ou formada sob pressões moderadas a uma temperatura tão baixa como 150°C, ou nalguns casos ainda mais baixas. A composição do hidrogel, moldada ou formada retém a sua configuração à temperatura ambiente estando sujeita a distorção quando intrumescida com a água.

O princípio do sistema de distribuição e aplicação controlada de agente bioactivo do presente invento, consiste na utilização dos domínios de micro-fase das fases poliméricas dispersas como os depósitos ou reservatórios para os fármacos ou outros materiais a serem aplicados. Com efeito, no meio aquoso, a fase contínua hidratada serve de membrana para controlar o índice de difusão do agente activo para a vizinhança média do material polimérico de mistura. Assim sendo, a mistura polimérica hidratada de duas fases actua como sistema "depósito-membrana".

Se o agente activo ou o fármaco é altamente solúvel em água, prefere-se a composição de mistura do hidrogel que possui o componente polimérico hidrófobo como fase contínua para controlar a libertação do agente durante um período de tempo prolongado. No entanto, em certos casos, qualquer dos polímeros poderá ser a fase

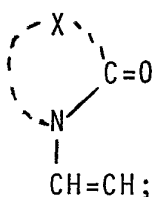


contínua, facto que depende das características do agente aplicável a ser distribuído. Contrariamente, no caso de um agente ou fármaco que seja ligeiramente solúvel em água pode preferir-se a composição de mistura do hidrogel que tenha o componente polimérico hidrófilo como fase contínua, para controlar a aplicação do agente durante um período de tempo prolongado.

Para que esta mistura polimérica de hidrogel hidrófilo-hidrófobo de duas fases constitua um sistema "deposito-membrana", ideal i.e., para conseguir uma cinética de ordem zero, a natureza química dos componentes poliméricos da mistura deverá ser tal, que o coeficiente de fragmentação do agente ou fármaco biologicamente activo nas duas fases seja ideal, i.e., a concentração do agente na fase dispersa deverá ser muito maior do que a sua concentração na fase contínua.

Além disso, dependendo da natureza química do agente activo ou fármaco ou de outras composições ou materiais a aplicar, o índice de libertação pode ser controlado e aproximado aos valores desejados para a cinética de ordem zero através de uma selecção apropriada das características hidrófilas ou hidrofobas dos componentes poliméricos, e das suas proporções relativas na mistura.

Os homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactama que podem ser utilizados no presente invento incluem os que possuem a seguinte estrutura:





em que X representa uma ponte alquilenas possuindo três a cinco átomos de carbono como a 1-vinil-2-pirrolidona, 1-vinil-5-metil-2-pirrolidona, 1-vinil-2-piperidona e N-vinil- ϵ -caprolactama.

Os monómeros copolimerizaveis com os quais os N-vinil lactamas podem ser copolimerizados para formar copolímeros contendo uma percentagem molar de 10 a 90, de preferência 25 a 29 de N-vinil lactama e correspondentemente 1 a 90, de preferência 1 a 75 de percentagem molar de comonómero, incluem N,N-dimetil acrilamida, metacrilato de gliceril, monometacrilato de dietileno ou trietileno glicol ou outros monómeros hidrófilos, bem como o acetato de vinilo, acrilato ou metacrilato alquilo, éteres de vinil alquilos, acrilonitrilo, cloreto de vinilo, ou outros monómeros hidrófobos.

No caso de monómeros como o acetato de vinilo, que formam por si sós homopolímeros insolúveis em água, o limite máximo da quantidade desse monómero que pode ser empregue para formar o copolímero solúvel em água que se pretende, é muito menor que no caso de monómeros como a N,N-dimetil acrilamida que forma homopolímeros solúveis em água. Estes homopolímeros e copolímeros podem ter pesos moleculares compreendidos entre 10.000 e 1.000.000 ou mais, mas preferem-se os que possuem pesos moleculares compreendidos entre 100.000 e 1.000.000. Também se preferem os homopolímeros e copolímeros de 1-vinil-2-pirrolidona.

Os copolímeros insolúveis em água que podem ser empregues como misturas nas composições do presente invento, como o polímero ou copolímero de vinil lactama, incluem os copolímeros insolúveis em água de um monómero hidrófobo insolúvel em água e etilénicamente insaturado, como os ésteres alquilos de ácido acrílico ou



metacrílico em que o grupo alquilo possui de 1 a 16 átomos de carbono, estireno, acrilonitrilo, acetato de vinilo, cloreto de vinilo, cloreto de vinilidona, etileno, propileno, butileno, butadieno e outros alcadienos polimerizáveis, éteres vinil alquilo e vinil alquilo cetonas em que os alquilo tenham 3 ou mais átomos de carbono, e outros semelhantes.

Os copolímeros também incluem como outro monómero essencial um monómero etilénicamente insaturado contendo um grupo ácido como os grupos ácidos carboxílico, sulfónico ou fosfónico; entre os monómeros ácidos indicados encontram-se o ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido maleico, 2-sulfoetilo, metacrilato, ácido vinil-1-fenil fosfónico, e outros semelhantes. O terceiro monómero é seleccionado a partir do grupo de monómeros hidrófilos etilénicamente insaturados, possuindo um parâmetro de solubilidade em excesso de $11 \text{ (calorias/cm}^3)^{1/2}$, livre de grupos acídicos como a metacrilamida, acrilamida, metacrilato de hidroxietilo, monometacrilato glicol dietileno ou trietileno glicol metacrilato gliceril, etc.,

No caso de cada um dos três tipos de monómeros, pode utilizar-se uma mistura de dois ou mais monómeros individuais do mesmo tipo.

As proporções relativas dos diferentes monómeros no copolímero insolúvel em água podem variar substancialmente; o monómero hidrófobo etilénicamente insaturado e insolúvel em água pode atingir os 50% a 90% em peso, tomando por base o peso total do copolímero, ao passo que o monómero etilénicamente insaturado que contém um grupo acídico pode atingir os 2% a 12% em peso; o monómero hidrófilo etilénicamente insaturado pode atingir de 0 a 50% em peso. As proporções exactas dos três tipos



de monômeros são determinadas pelo equilíbrio hidrofobo-hidrofílico necessário em cada caso. Em muitos casos, para atingir este equilíbrio é necessário juntar de 15 a 45% de um monômero hidrófilo.

Deste modo, no caso de um grupo preferido de copolímeros insolúveis em água, a quantidade de metacrilato de metilo (ou de acrilato estireno ou 2-etilhexilo) é de 55 a 70% em peso, tomando por base o peso total do copolímero, a quantidade de ácido acrílico é de 2 a 12% em peso, e a quantidade de metacrilato de n-butilo é de 55 a 80% em peso, tomando por base o peso total do copolímero, a quantidade de ácido acrílico é de 2 a 12% em peso e a quantidade de metacrilamida é de 15 a 35% em peso,.

Ainda no caso de outro copolímero insolúvel em água preferido, a quantidade de metacrilato de metilo é de 88 a 90% em peso da totalidade do copolímero, enquanto que o ácido 2-acrilamido-2-metilo propano-sulfônico, o outro único monômero constituinte é de 10-12% em peso. Neste caso a presença de um comonômero hidrófilo não ácido não é essencial.

Ainda no caso de outro copolímero insolúvel em água preferido, a quantidade de metacrilato de n-butilo é de 50 a 78% em peso da totalidade do copolímero, a quantidade de ácido acrílico é de 2 a 12% em peso, e a quantidade de sulfanomida hidrófila de p-estireno é de 20 a 35% em peso. Noutro copolímero insolúvel em água preferido, a quantidade de metacrilato de n-butilo é de 55 a 70% do peso total do copolímero, o ácido acrílico é de 2 a 12% e o metacrilato hidroxietilo é de 25 a 43%.

As proporções relativas do polímero ou copolímero solúvel em água e do copolímero insolúvel em



água na mistura podem variar numa escala bastante vasta, i.e., de cerca de 10 a 90 por cento, tomando por base o peso da mistura total do primeiro ou do último componente polimérico. As proporções ideais de cada componente, compreendidas entre os valores anteriormente mencionados variarão de acordo com o coeficiente de fragmentação do fármaco ou agente activo; da taxa de libertação desejada: solubilidade total do agente presente na mistura; e da solubilidade do agente no fluido aquoso do meio.

O coeficiente de fragmentação do agente ou do fármaco nas duas fases, i.e. contínua e dispersa, pode ser afectado não só por todas as composições químicas dos dois componentes poliméricos, mas também pela inclusão facultativa na mistura do polímero de um plasticizante líquido compatível, que seja solúvel em água com o etileno glicol, dietileno glicol, glicerina, poli(óxidos de etileno)líquido.

Por outro lado, a quantidade de plasticizante solúvel em água adicionada facultativamente, pode variar de 0 a 50 partes, de preferência de 0 a 40 partes dos pesos combinados dos componentes poliméricos.

Adicionalmente, a composição dos agentes activos ou materiais que podem ser incorporados para serem libertados, deve de preferência, ser não polimérica e não fortemente acidica ou básica. Os agentes activos capazes de uma interacção forte com os componentes poliméricos da mistura de hidrogel, não serão libertados facilmente podendo até interferir na formação da morfologia de microfase desejada na mistura de hidrogel.

A quantidade do agente activo que pode ser libertado, incorporado na mistura de hidrogel varia substancialmente, dependendo do agente em causa, da



actividade biológica desejada e do período de tempo em que o agente deve ser libertado.

A concentração do agente activo na mistura de hidrogel será de preferência inferior a 30 por cento em peso da mistura de hidrogel. Níveis de concentração elevados poderão eventualmente afectar de maneira adversa a morfologia de microfase desejada, da mistura de hidrogel, bem como os índices de libertação dela resultantes.

Na Patente dos E.U.A. No.4.277,582 (colunas 10 e 11) e na Patente dos E.U.A. No.3.732.865 (colunas 10 e 11) podem encontrar-se muitos dos fármacos terapêuticos indicados para a aplicação controlada. Adicionalmente, os agentes de controle de natalidade, como os fármacos anti-fertilidade (e.g. progesterona, levonorgestrel, setradiol de etilo, etc) e espermicidas e.g. nonoxinol-9, ureia e Gossipol (um pigmento polifenólico extraído do algodão), antimicrobiais, cheiros, aromatizantes, fluoretos, bem como fungicidas, insecticidas, herbicidas e outros agentes de controle de pragas podem ser convenientemente incluídos nas composições de hidrogel deste invento. Na Patente dos E.U.A. No.3.660.563 (ver colunas 3 a 7) podem encontrar-se outros exemplos de agentes biologicamente activos que podem ser indicados para a utilização neste invento.

Preve-se também que o presente invento possa ser utilizado com êxito na aplicação controlada de quimicos não bioactivos ou de outras substâncias para fins não biológicos e/ou industriais. Uma situação prevista é a aplicação controlada de um agente catalizador numa mistura de reacção.

Além disso, a mistura de hidrogel



que contém o agente activo pode ser preparada dissolvendo em conjunto e o agente e os componentes poliméricos da mistura num solvente apropriado, como o 2-metoxietanol, N,N-dimetilformamida, ou metanol, removendo depois o solvente depois o solvente por evaporação, de preferência no vácuo a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C.

Adicionalmente, a mistura de hidrogel contendo o agente a aplicar, pode ser preparada numa configuração ou dispositivo desejado (como a película, tubo, barra, etc) por meio de um processo de extrusão derretida, moldagem ou fundindo a solução.

Além disso, a composição também pode ser aplicada numa diversidade de substractos que possuam a forma ou estrutura desejada.

No caso dos fármacos, as composições e/ou dispositivos de hidrogel para a aplicação controlada, são especialmente indicadas para a utilização em cavidades corporais, como a oral, ocular, vaginal e retal. Além disso, as películas de mistura de hidrogel contendo determinados fármacos como a nitroglicerina, podem ser indicados, para a aplicação transdermal, ou absorção através das membranas mucosas da boca, como a cavidade bucal.

A Figura 2 é uma representação gráfica dos índices comparativos de libertação da hidrocortisona de diversas composições de hidrogel do presente invento.

A figura 3 é uma representação gráfica dos índices de libertação de progesterona, tomando por base um valor exemplificativo do presente invento.

No caso específico dos agentes estudados, a alteração mais significativa, i.e., diminuição



na índice de libertação de hidrocortisona, foi observada quando a proporção do copolímero solúvel em água na mistura de hidrogel diminuiu de 50 para 30 por cento. Estes resultados podem ser interpretados em termos de morfologia de microfase da mistura e solubilidade relativas, i.e. coeficiente de fragmentação da hidrocortisona nos componentes poliméricos da mistura.

Como a hidrocortisona é solúvel em água, preve-se que seja relativamente mais solúvel no copolímero solúvel em água do que no copolímero insolúvel em água.

Das três composições de mistura estudadas, só a que contém 30 por cento do copolímero solúvel em água pode ter o copolímero como fase dispersa. Consequentemente, os "depósitos", de microfase da hidrocortisona só provavelmente poderão ser encontrados nesta composição, em que a fase contínua do copolímero insolúvel em água actuará como membrana controladora do índice de libertação. Nas outras duas composições, a hidrocortisona é aplicada a partir de uma matriz do copolímero solúvel em água, formando a fase contínua. Deste modo, o índice de libertação da hidrocortisona foi consideravelmente mais lento no primeiro caso do que nos dois últimos casos.

Os diversos exemplos que se seguem servem de novo para ilustrar o presente invento, de acordo com valores qualitativos e quantitativos preferidos para o mesmo. No entanto, deve compreender-se que o invento não está limitado aos exemplos incluídos, mas que outros exemplos equivalentes se tornarão evidentes, para aqueles que conhecem esta técnica e que foram mencionados neste trabalho.



Exemplos

Estudaram-se em função do tempo, os índices de libertação de dois esteroides i.e., hidrocortisona e progesterona, a partir de hidrogéis de misturas poliméricas em equilíbrio num grande excesso de água. Em qualquer dos casos, a proporção do esteroide foi de 10%, baseada no peso combinado do esteroide e dos componentes poliméricos, que eram (i) copolímero solúvel em água contendo N-vinil-2-pirrolidona e N,N-dimetilacrilamida numa percentagem molar de 30 e 70 respectivamente; e (ii) um copolímero insolúvel em água de 73 por cento em peso de metacrilato de n-butilo, 22 por cento em peso de metacrilamida, e 5 por cento em peso de ácido acrílico, tomando por base o peso total de copolímero, como se pode ver nas figuras 2 e 3.

As misturas poliméricas do hidrogel que contém os esteroides, foram preparadas de modo anteriormente descrito e como é indicado na Patente dos E.U.A., no.4.300.820, empregando como solvente o 2-metoxietanol. Através de um processo convencional de moldagem sob pressão a 350⁰F, prepararam-se discos circulares com 3/4" de diâmetro e uma espessura de 0,026".

Em qualquer dos casos o disco foi colocado em cerca de 500 ml de água destilada a 22⁰C agitando-se continua e ligeiramente. Seguiram-se os índices de libertação do esteroide determinado a mudança na sua concentração através de espectroscopia de ultra violeta no meio aquoso circundante através de espectroscopia de ultra violeta.



Exemplo 1 - Hidrocortisona

Os índices de libertação (ver Figura 2) de um fármaco relativamente solúvel em água, como a hidrocortisona, variaram de horas, no caso da mistura mais hidrófila (copolímero solúvel em 70 por cento de água), para duas semanas no caso da mistura menos hidrófila (copolímero solúvel em 30 por cento de água).

Exemplo 2 - Progesterona

Durante duas semanas, seguiram-se os índices de libertação (ver Figura 3) da progesterona, que é menos solúvel na água que a hidrocortisona, a partir da mistura de hidrogel contendo 30 por cento de copolímero solúvel em água. Durante este tempo libertaram-se gradualmente no meio aquoso cerca de 30 por cento do esteroide contido na mistura de hidrogel.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1ª.- Processo para a preparação de uma composição para a libertação controlada e consistente de um medicamento, agente bioactivo, ou outros análogos, caracterizado por se incluir na referida composição:

um componente polimérico sem ligação cruzada e solúvel em água;

um copolímero sem ligação cruzada e insolúvel em água;

um agente de libertação; e por os referidos componentes poliméricos solúveis em água e insolúveis em água bem como o referido agente de libertação, serem dispersos



numa mistura polimérica numa morfologia de momínio de microfase.

2ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente de libertação ser um agente bioactivo e por o componente polimérico solúvel em água ser um homopolímero de N-vinil-lactama.

3ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente de libertação ser um agente bioactivo e por o componente polimérico solúvel em água ser um copolímero de N-vinil-lactama.

4ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o componente polimérico solúvel em água também incluir uma percentagem molar de 1 a 90% de um monómero copolimerizável contendo insaturação etilénica.

5ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido agente de libertação ser incorporado em e libertado a partir de um sistema de depósito-membrana.

6ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o copolímero insolúvel em água ser composto por cerca de 50 a 90 por cento, baseado no peso total do copolímero, de um monómero hidrófobo etilénicamente insaturado e insolúvel em água, 2 a 12 por cento em peso de um monómero etilénicamente insaturado contendo um grupo ácido e 0 a 50 por cento em peso de um monómero hidrófilo etilénicamente insaturado, isento de grupos ácidos.

7ª.- Processo para a preparação de uma composição para a libertação controlada e con-



-21-

sistente de um medicamento, agente bioactivo, ou outros análogos, caracterizado por se incluir na referida composição;

um homopolímero, solúvel em água, de N-vinil-lactama;
um copolímero insolúvel em água, composto por cerca de 50 a 90 por cento em peso, tomando por base o peso total de copolímero, de um monómero etilénicamente insaturado, insolúvel em água e hidrófobo, 2 a 12 por cento em peso de um monómero etilénicamente insaturado contendo um grupo ácido, e 0 a 50 por cento em peso de um monómero etilénicamente insaturado e hidrófilo, isento de grupos ácidos;

um agente bioactivo; e por os referidos componentes poliméricos solúveis em água e insolúveis em água, e o referido agente bioactivo, serem completamente dispersos numa morfologia de domínio de microfase.

8ª.- Processo para a preparação de uma composição para a libertação controlada e consistente de um medicamento agente bioactivo, caracterizado por se incluir na referida composição:

um homopolímero, solúvel em água, de N-vinil-lactama;
um copolímero insolúvel em água composto por cerca de 50 a 90 por cento em peso, tomando por base o peso total, do copolímero, de um monómero etilénicamente insaturado, insolúvel em água e hidrófobo, 2 a 12 por cento em peso de um monómero etilénicamente insaturado contendo um grupo ácido e 0 a 50 por cento em peso de um monómero etilénicamente insaturado e hidrófilo, isento de grupos ácidos;
um agente bioactivo; e por os referidos componentes do copolímero solúveis em água e insolúveis em água, e o referido agente bioactivo serem completamente dispersos numa morfologia de domínio de microfase.



9ª.- Processo para a preparação de uma composição para a libertação controlada e consistente de um medicamento, agente bioactivo, ou outros análogos, caracterizado por se incluir na referida composição;

um componente polimérico sem ligação cruzada e solúvel em água;

um copolímero sem ligação cruzada e insolúvel em água;

um agente de libertação; e para os referidos componentes poliméricos solúveis em água e insolúveis em água, e o referido agente de libertação serem dispersos numa mistura polimérica num estado hidratado numa morfologia de domínio de microfase.

10ª.- Dispositivo para a libertação controlada e consistente de um medicamento, agente bioactivo, ou outros análogos, caracterizado por compreender:

um componente polimérico sem ligação cruzada e solúvel em água;

um copolímero sem ligação cruzada e insolúvel em água;

um agente de libertação; e por os referidos componentes poliméricos solúveis em água e insolúveis em água e o referido agente de libertação, estarem completamente dispersos numa morfologia de domínio de microfase.

11ª.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o agente de libertação ser um agente bioactivo e por o componente polimérico solúvel em água ser um homopolímero de N-vinil-lactama.

12ª.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o agente de libertação ser um agente bioactivo e por o componente polimérico solúvel em água ser um copolímero de N-vinil-lactama.

13ª.- Dispositivo de acordo com a



reivindicação 10, 11 ou 12, caracterizado por o componente polimérico solúvel em água também incluir uma percentagem molar de 1 a 90% de um monómero copolimerizável contendo insaturação etilénica.

14ª.- Dispositivo de acordo com as reivindicações 10, 11 ou 12, caracterizada por o copolímero insolúvel em água ser composto por cerca de 50 a 90 por cento em peso, baseado no peso total do copolímero de um monómero hidrófobo etilenicamente insaturado e insolúvel em água, 2 a 12 por cento em peso de um monómero etilenicamente contendo um grupo ácido e 0 a 50 por cento em peso de um monómero hidrófilo etilenicamente insaturado, isento de grupos ácidos.

15ª.- Dispositivo para a libertação controlada e consistente de um medicamento, agente bioactivo, ou outros análogos, caracterizado por compreender:

um homopolímero de N-vinil-lactama, solúvel em água;
um copolímero insolúvel em água composto por cerca de 50 a 90 por cento em peso, tomando por base o peso total do copolímero, de um monómero etilenicamente insaturado, insolúvel em água e hidrófobo, 2 a 12 por cento em peso de um monómero etilenicamente insaturado contendo um grupo ácido, e 0 a 50 por cento em peso de um monómero etilenicamente insaturado e hidrófilo, isento de grupos ácidos;
um agente bioactivo; e por os referidos componentes poliméricos solúveis em água e insolúveis em água e o referido agente bioactivo estarem completamente dispersos numa morfologia de domínio de microfase.

16ª.- Dispositivo para a aplicação controlada e contínua de um medicamento, agente bioactivo, ou outros análogos, caracterizado por compreender:

um copolímero de N-vinil-lactama, solúvel em água;
um copolímero insolúvel em água composto por cerca de 50 a 90 por cento em peso, tomando por base o peso total do copolímero, de um monómero etilenicamente insaturado, insolúvel em água e hidrófobo, 2 a 12 por cento em peso de um monómero etilenicamente insaturado contendo um grupo ácido, e 0 a 50 por cento em peso de um monómero etilenicamente insaturado e hidrófilo, isento de grupos ácidos;
um agente bioactivo; e por os referidos componentes poliméricos solúveis em água e insolúveis em água e o referido agente bioactivo estarem completamente dispersos numa morfologia de domínio de microfase.

17ª.- Dispositivo para a aplicação controlada e consistente de um medicamento, agente bioactivo, ou outros análogos, caracterizado por compreender:

um copolímero de N-vinil-lactama, solúvel em água;
um copolímero insolúvel em água composto por cerca de 50 a 90 por cento em peso, tomando por base o peso total do copolímero, de um monómero etilenicamente insaturado, insolúvel em água e hidrófobo, 2 a 12 por cento em peso de um monómero etilenicamente insaturado contendo um grupo ácido, e 0 a 50 por cento em peso de um monómero etilenicamente insaturado e hidrófobo, isento de grupos ácidos;
um agente bioactivo; por os referidos componentes poliméricos solúveis em água e insolúveis em água e o referido agente bioactivo estarem completamente dispersos numa morfologia de domínio de microfase; e por o referido agente bioactivo estar incorporado e ser libertado a partir do sistema de depósito-membrana.

Lisboa, 11 de Setembro de 1984



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA



FOLHA 1
(3 FOLHAS)

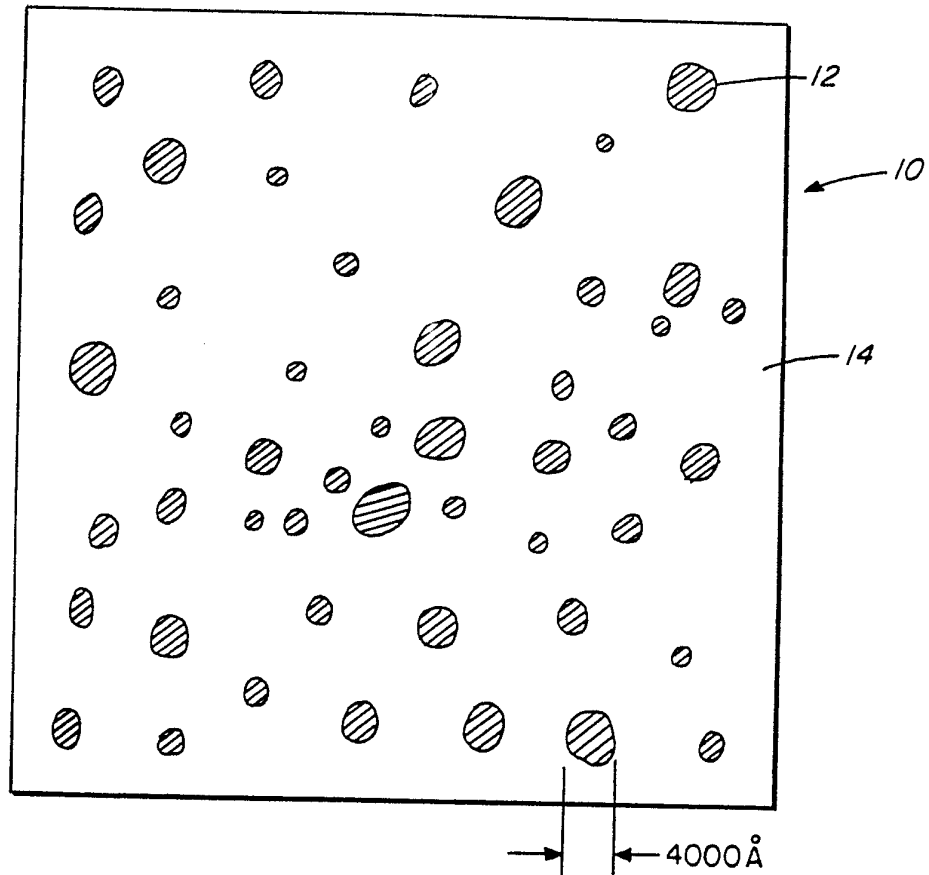
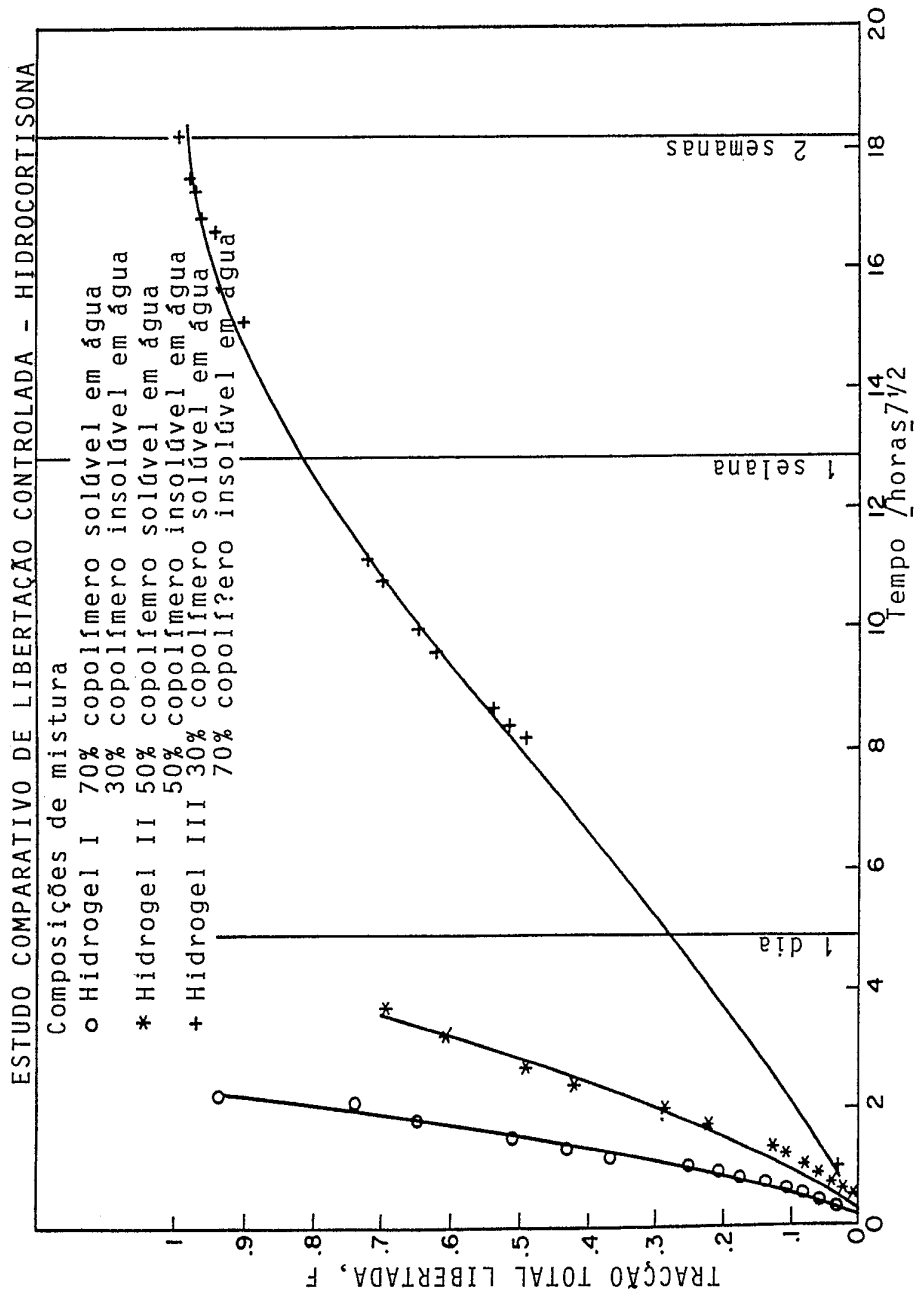


FIG. 1



FOLHA 2
(3 FOLHAS)

FIG. 2





FOLHA 3
(3 FOLHAS)

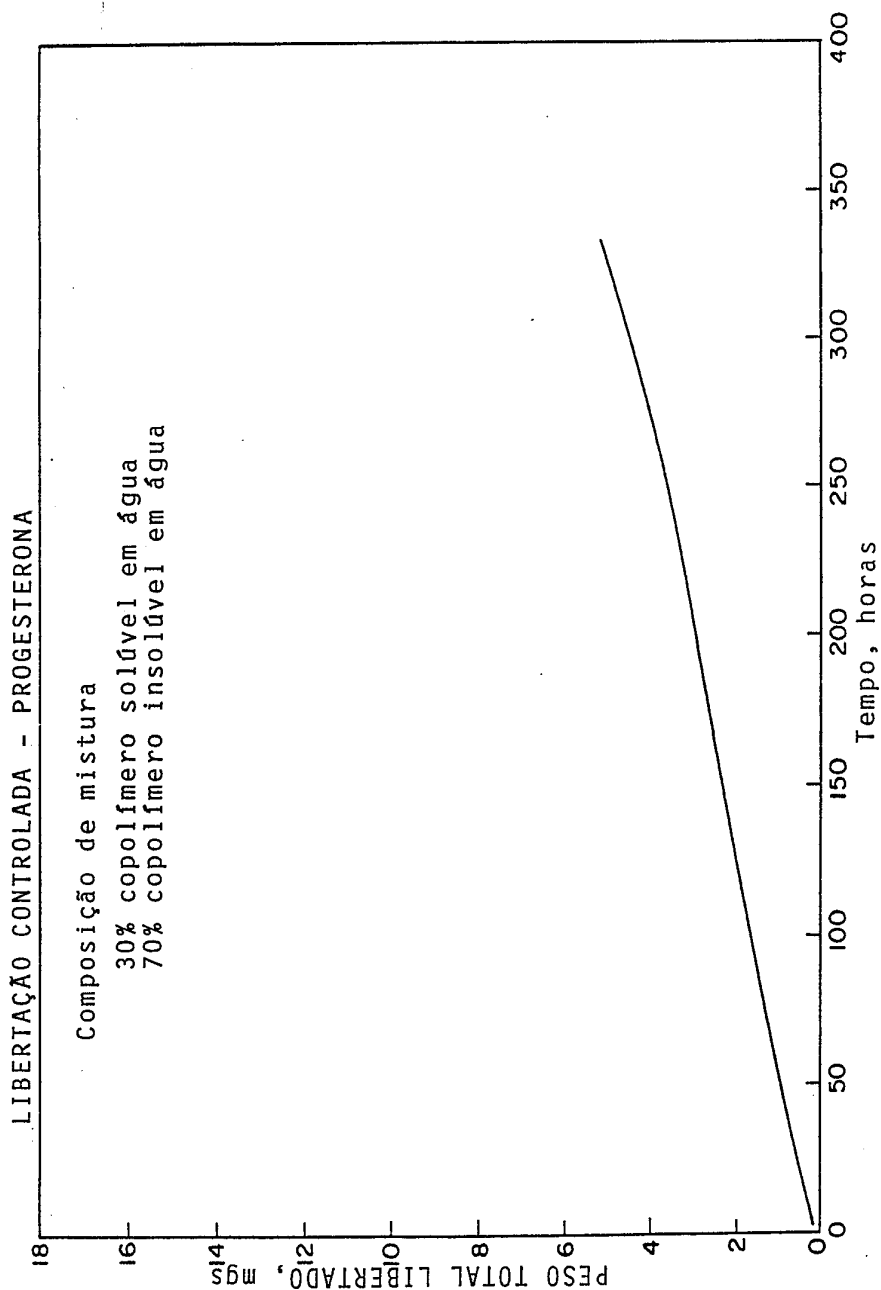


FIG. 3