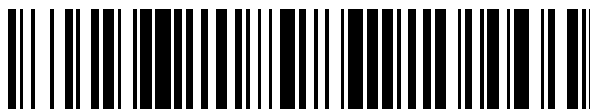


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 882 098**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2015** **PCT/JP2015/061670**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015** **WO15159942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2015** **E 15780612 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021** **EP 3132804**

54 Título: **Dispositivo médico que incluye un fármaco aniónico**

30 Prioridad:

17.04.2014 JP 2014085664

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2021

73 Titular/es:

SEED CO., LTD. (50.0%)
40-2, Hongo 2-chome
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8402, JP y
SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

OBATA, HARUKA;
SHOJI, KIYOSHI;
YAMAZAKI, YOSHIKO;
MATSUNAGA, TORU;
SATO, TAKAO;
ASAYAMA, WAKIKO y
YASUEDA, SHINICHI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 882 098 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo médico que incluye un fármaco aniónico

Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo médico que contiene fármaco aniónico.

5 Técnica anterior

Las inyecciones intravítreas, las inserciones de tapones puntuales y las administraciones de fármacos son conocidas, entre otras, como técnicas terapéuticas para trastornos oculares tal como el glaucoma y la sequedad ocular. Sin embargo, las inyecciones intravítreas y las inserciones de tapones puntuales son terapias invasivas para los ojos y, por lo tanto, van acompañadas de problemas tal como los de causar dolor, causar sensación de cuerpo extraño, etc., a los pacientes. Por otro lado, la administración de fármacos puede dar lugar a un problema de no lograr los efectos previstos en función de la dosis y el procedimiento de administración seleccionado para el paciente. Se han hecho varios intentos para encontrar medios de administración de fármacos que proporcionen efectos terapéuticos notables.

Cuando se administra un fármaco por instilación, el fármaco que se añade a la solución oftálmica a administrar y dejar caer en un ojo se diluye rápidamente con las lágrimas y se descarga por vía lagrimal. Por lo tanto, para mantener la concentración del fármaco en un nivel eficaz, es necesario añadir una gran dosis a la solución oftálmica y/o administrar la solución oftálmica con frecuencia. En consecuencia, ambos suponen una pesada carga para los pacientes. Además, la administración de un fármaco a un usuario de lentes de contacto por instilación puede conllevar efectos adversos tal como la distorsión de la forma y/o la degradación de la calidad de la lente de contacto. Además, algunos antisépticos que normalmente contienen los medicamentos oftálmicos disponibles en el mercado presentan un riesgo de desarrollar alergias por absorción en las lentes de contacto. Por lo tanto, las terapias medicinales que implican el uso de la instilación no son adecuadas para los usuarios de lentes de contacto.

En vista de las circunstancias identificadas anteriormente, se han desvelado técnicas que utilizan un sistema de administración de fármacos (DDS) que suministra un fármaco a los tejidos oculares de un paciente mediante el uso de lentes fabricadas para contener un fármaco terapéutico por adelantado, o lentes de contacto que contienen fármaco, con el fin de tratar a los pacientes que usan lentes de contacto de una manera segura, simple y fácil.

Los geles poliméricos conocidos que son aplicables a las lentes de contacto que contienen fármaco terapéutico incluyen los que tienen una sal de amonio cuaternario en una cadena lateral de los mismos para que adsorban y retengan un fármaco aniónico (véase la Literatura de Patentes 1 enumerada a continuación) y los que están fabricados para mostrar una relación molar asimétrica entre el monómero aniónico y el monómero catiónico de los mismos, que son componentes del hidrogel, para hacer que el exceso de monómeros catiónicos se una a un fármaco aniónico por enlace iónico (véase la Literatura de Patentes 2 enumerada a continuación)

[Literaturas de la Técnica Anterior] [Literaturas de Patentes] [Literatura de Patentes 1] Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Abierta al Público Núm. 06-145456

[Literatura de Patentes 2] Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Abierta al Público Núm. 2004-307574

35 Divulgación de la invención**[Problema a resolver por la invención]**

Los geles poliméricos descritos en las Literaturas de Patentes 1 y 2 se forman componiendo un monómero catiónico que tiene un grupo catiónico, cuyo monómero catiónico se aporta como componente del material base del gel polimérico, con otros componentes y haciendo que un fármaco terapéutico aniónico seleccionado se una al grupo catiónico mediante enlace iónico. Cualquiera de estos geles poliméricos descritos en las literaturas de patentes debe contener el monómero catiónico utilizado en una gran cantidad para poder acomodar la gran cantidad del fármaco terapéutico que debe contener el interior del gel.

Sin embargo, los monómeros catiónicos generalmente tienen una alta capacidad de retención de humedad y, por lo tanto, a medida que se eleva la proporción de composición del monómero catiónico contenido en un gel polimérico, la proporción de retención de humedad del gel polimérico que se obtiene como producto final aumenta inevitablemente. Por otro lado, la resistencia del gel polimérico disminuye a medida que aumenta la proporción de retención de humedad del mismo. Así, al aumentar el contenido de fármaco en un gel polimérico mediante el incremento de la proporción de composición del monómero catiónico, surge el problema de que la resistencia del gel polimérico obtenido inevitablemente cae como resultado del aumento de la proporción de retención de humedad del mismo. Con respecto a este problema, por ejemplo, la Literatura de Patentes 1 describe en su párrafo [0015] que el monómero catiónico puede añadirse sólo en un 5 mol% como máximo en relación con la cantidad total de los monómeros que forman el gel polimérico y que la resistencia mecánica del gel polimérico obtenido disminuirá si el monómero catiónico se añade por encima de ese nivel.

Además, a medida que un gel polimérico que contiene un fármaco libera el fármaco que contiene, la forma del gel polimérico puede distorsionarse fácilmente hasta un punto indeseable. Por ejemplo, con la composición de un gel de polímero descrita en la Literatura de Patentes 1, el gel de polímero sigue mostrando una forma deseable antes de liberar el fármaco debido a una interacción entre el gel de polímero y el fármaco pero, tras liberar el fármaco, la forma del gel de polímero se degrada hasta un punto indeseable porque la interacción deja de existir. La degradación de la forma tras la liberación del fármaco contenido es especialmente notable cuando la proporción de composición de los monómeros catiónicos es alta.

Parra-Ruiz *et al.* (Parra-Ruiz *et al.* European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 46, no. 10 (2011)) discuten los sistemas poliméricos formados por sales de 2-metacriloxietil-4-arililamonio de AINE y diferentes acrilatos.

Solovskii *et al.* (Solovskii *et al.* KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL, IZDATEL'STVO FOLIUM, RU, vol. 11, no. 3, (1977) (CAplus Data Base)) muestran un compuesto de 2-metacrilolioxetil-4-benzoildietilamonio. El documento US 2008 0193 497 A1 discute revestimientos hidrófilos para dispositivos médicos.

Un gel polimérico descrito en la Literatura de Patentes 2 contiene un monómero aniónico además del monómero catiónico como componente. Un gel polimérico como el descrito en la Literatura de Patentes 2 no muestra ninguna degradación notable de la forma tras que el gel polimérico libera el fármaco contenido en este porque el monómero aniónico y el monómero catiónico están unidos entre sí en este debido a una interacción electrostática entre estos y la proporción de composición entre el monómero aniónico y el monómero catiónico no es notablemente asimétrica. Sin embargo, la relación de composición del monómero aniónico y del monómero catiónico está sometida a un cierto límite, ya que cuando se hace que muestren una relación notablemente asimétrica para permitir que el gel polimérico pueda contener el fármaco en una proporción de alto contenido, surge el riesgo de que la forma del gel polimérico se degrade considerablemente tras la liberación del fármaco contenido. Así, un gel polimérico descrito en la Literatura de Patentes 2 va acompañado del problema de que la proporción de contenido del fármaco que contiene es limitada. Como se ha descrito anteriormente, los geles poliméricos descritos en las Literaturas de Patentes 1 y 2 están sujetos a limitaciones en cuanto a la proporción de contenido de los fármacos que contienen respectivamente. En otras palabras, con cada una de las Literaturas de Patentes, si se eleva la proporción de contenido del fármaco contenido en un gel polimérico descrito en esta, puede surgir un problema de caída de la resistencia del gel y de degradación de la estabilidad de la forma una vez que se libera el fármaco contenido.

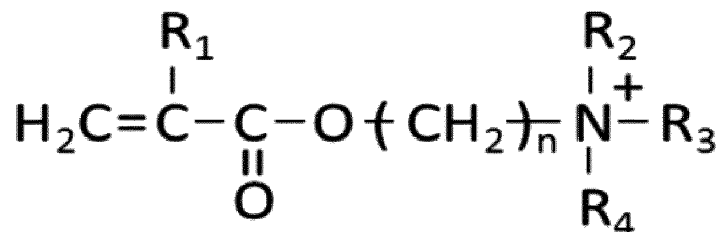
En vista de los problemas identificados anteriormente del estado de la técnica, por lo tanto, el problema a resolver por la presente invención es proporcionar un gel polimérico que pueda aumentar la proporción de contenido de fármaco y reducir la influencia indeseable en la resistencia del gel y la estabilidad de la forma tras la liberación del fármaco, en comparación con los geles poliméricos descritos en las Literaturas de Patentes 1 y 2, y también proporcionar un dispositivo médico que contenga fármacos que aplique el gel polimérico.

[Medios para resolver el problema]

Los inventores de la presente invención realizaron intensos esfuerzos de investigación con el fin de resolver los problemas identificados anteriormente en el estado de la técnica y estudiaron detenidamente la relación entre la estructura del monómero catiónico que se utiliza para formar un gel de polímero y la propiedad de retención de la humedad y la estabilidad de la forma del gel de polímero formado utilizando el monómero catiónico. Como resultado, los inventores llegaron a prestar atención a un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo que tiene un grupo aralquilo y ácido (met)acrílico. Cuando el producto de condensación se emplea como componente de un material base de gel de polímero, se puede esperar que suprima el aumento de la relación de retención de humedad del gel de polímero a obtener incluso cuando el producto de condensación se compone en el material base de gel de polímero a una alta relación de composición debido al efecto hidrófobo del anillo de benceno en su molécula. Así, los inventores de la presente invención prepararon un gel aniónico que contiene fármacos, utilizando el producto de condensación como monómero catiónico, y consiguieron suprimir los problemas anteriormente identificados de los geles poliméricos descritos en las Literaturas de Patentes 1 y 2, incluyendo el aumento de la relación de retención de humedad del material base del gel polimérico debido a un aumento de la relación de composición del monómero catiónico y la caída de la resistencia del material base probablemente atribuible al aumento de la relación de retención de humedad. Además, los inventores de la presente invención descubrieron que la tasa de liberación del fármaco puede controlarse utilizando la interacción repulsiva entre el material base y el fármaco hidrófilo contenido. Además, para sorpresa de los inventores de la presente invención, se ha descubierto que, cuando el producto de condensación se compone como monómero catiónico a una alta proporción de composición, el gel polimérico no da lugar a ninguna forma degradada después de la liberación del fármaco contenido y, por lo tanto, muestra una excelente estabilidad de forma. La presente invención se completa sobre la base de estos hallazgos y logros.

Así, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico que comprende (1) un fármaco aniónico y (2) un hidrogel que comprende un copolímero que contiene, como constituyentes, un monómero catiónico que incluye un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo que tiene un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico o una sal del producto de condensación y un monómero hidrófilo capaz de copolimerización con el producto de condensación o la sal del producto de condensación, y un monómero de reticulación capaz de copolimerización con el producto de condensación

o la sal del producto de condensación. De acuerdo con la presente invención, preferentemente el producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y el ácido (met)acrílico se expresa mediante la fórmula general (I) mostrada a continuación:

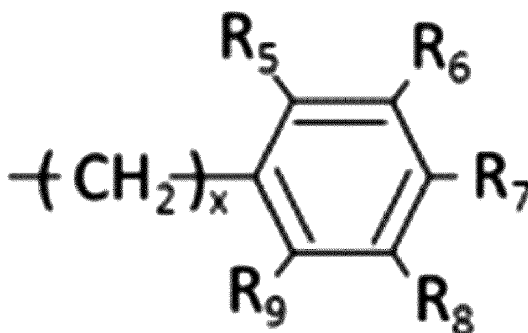


5 ... (I) ,

(en la que

R₁ representa un átomo de hidrógeno o CH₃).

10 Uno o cada uno de los dos o tres de R₂ a R₄ representan independientemente un grupo funcional expresado por la fórmula general (II) mostrada a continuación:



15 ... (II) ,

(en la que x representa un número entero entre 1 y 3 y cada uno de R₅ a R₉ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada de C₁ a C₆),

cada uno de los dos, uno o ninguno de los restantes de R₂ a R₄ representa un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada de C₁ a C₃ y

20 n representa un número entero entre 1 y 4.

De acuerdo con la presente invención, preferentemente la proporción de composición del monómero catiónico, tal como se ha definido anteriormente, está comprendida entre 0,5 y 20 mol% en relación con 1 mol del monómero hidrófilo.

25 De acuerdo con la presente invención, preferentemente el fármaco aniónico como se ha definido anteriormente es fosfato sódico de dexametasona o cromoglicato sódico.

[Ventajas de la invención]

30 Un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico de acuerdo con la presente invención, empleando un condensado de un compuesto de amonio cuaternario alquilo con un grupo aralquilo y ácido (met)acrílico como monómero catiónico, el dispositivo médico puede no tener una degradación notable de la resistencia del material de base de gel, incluso cuando el dispositivo médico se forma utilizando un monómero catiónico a una alta proporción de composición y se hace para contener un fármaco aniónico a un alto nivel de concentración, y una excelente estabilidad de forma para que su forma no se degrade después de la liberación del fármaco aniónico contenido.

Por lo tanto, se espera que, aplicando el dispositivo médico que contiene el fármaco aniónico según la presente invención, se pueda realizar el tratamiento de la enfermedad ocular de forma eficaz, y se pueda suprimir la sensación de cuerpo extraño para sus usuarios y también los efectos adversos que se pueden ejercer sobre las propiedades ópticas del dispositivo, ya que el cambio de forma entre antes y después de la liberación del fármaco aniónico contenido es mínimo.

[Breve descripción de los dibujos]

La FIG. 1 es un gráfico que ilustra la relación entre el contenido del monómero catiónico y la proporción que contiene la droga de cada uno de los Ejemplos 1 a 4 y de los Ejemplos comparativos 1 a 4.

La FIG. 2 es un gráfico que ilustra la relación entre el contenido del monómero catiónico y la proporción de fármaco por unidad de monómero catiónico en cada uno de los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos comparativos 1 a 3.

[Mejor modo de llevar a cabo la invención]

A continuación, la presente invención se describirá con mayor detalle.

Un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico de acuerdo con la presente invención comprende al menos (1) un fármaco aniónico y (2) un hidrogel que comprende un copolímero. El copolímero de (2) contiene como sus constituyentes al menos un monómero catiónico que comprende un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico o una sal del producto de condensación y un monómero hidrófilo capaz de copolimerización con el producto de condensación o la sal del producto de condensación, y un monómero de reticulación capaz de copolimerización con el producto de condensación o la sal del producto de condensación.

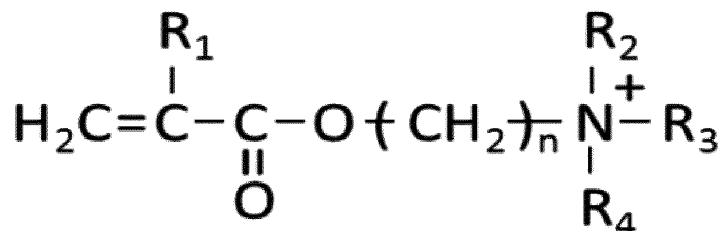
Un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico de acuerdo con la presente invención se caracteriza porque un monómero catiónico que comprende un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico está compuesto en este como un componente del dispositivo médico que funciona como portador de un fármaco aniónico. Dado que un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico proporciona un efecto hidrófobo, la proporción de retención de humedad del dispositivo médico no aumentaría notablemente incluso cuando se compone como un componente para la polimerización a una alta proporción de composición. En otras palabras, un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención puede suprimir cualquier caída indeseable de su resistencia y también cualquier liberación del fármaco que contiene a un nivel de concentración alto en las etapas iniciales del uso del mismo porque puede suprimir cualquier aumento de su proporción de retención de humedad si se hace para contener el fármaco en una gran cantidad debido al monómero catiónico que contiene a una proporción de contenido alta aunque el alcance tecnológico de la presente invención no está de ninguna manera limitado por ninguna conjetura. Además, la forma de un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención no se degrada tras liberar el fármaco que contiene, incluso cuando el producto de condensación se compone a una alta proporción de composición como monómero catiónico. Además, incluso si un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico de acuerdo con la presente invención libera el fármaco que contiene a un alto nivel de concentración, no muestra ningún cambio significativo en su forma después de liberar el fármaco y, por lo tanto, muestra una excelente estabilidad de forma.

El monómero catiónico que se utilizará para el propósito de la presente invención comprende al menos un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo que tiene un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico o una de sus sales. El producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y el ácido (met)acrílico no está sujeto a ninguna limitación particular a condición de que uno de los grupos alquilo del compuesto de amonio cuaternario con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y los grupos alquilo y el grupo carboxilo del ácido (met)acrílico formen una estructura aparentemente condensada.

No existen limitaciones particulares en cuanto al procedimiento que debe utilizarse para preparar un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo que tenga un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico. En otras palabras, no es necesariamente un procedimiento para preparar literalmente un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario de alquilo con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico, sino que puede ser un procedimiento para producir una sustancia con una estructura aparentemente formada por la condensación de un compuesto de amonio cuaternario de alquilo que tenga un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico como resultado neto. Por ejemplo, el cloruro de metacrilatoetil dimetilbencil amonio, que es un ejemplo específico de una sal de un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario de alquilo que tiene un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico, está disponible en MRC UNITEC y puede prepararse por referencia a la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Abierta al Público Núm. 2001-106732.

A los efectos de la presente invención, el monómero catiónico, tal como se ha definido anteriormente, puede ser una mezcla de un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo que tenga un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico o una sal del mismo y un monómero con un grupo catiónico diferente.

- 5 En un modo específico, por ejemplo, el producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico puede ser un compuesto que tiene una estructura expresada por la fórmula general (I) mostrada a continuación:

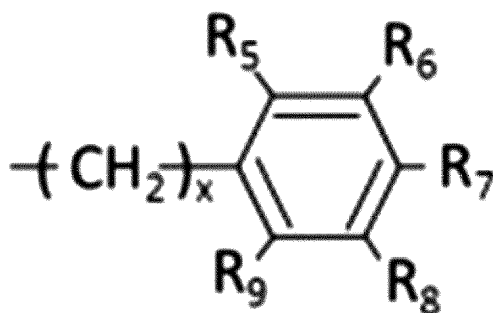


... (I),

- 10 (en la que

R₁ representa un átomo de hidrógeno o CH₃).

Uno o cada uno de los dos o tres de R₂ a R₄ representan independientemente un grupo funcional expresado por la fórmula general (II) mostrada a continuación:



- 15 ... (II),

(en la que x representa un número entero entre 1 y 3 y cada uno de R₅ a R₉ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada de C₁ a C₆),

- 20 cada uno de los dos, uno o ninguno de los restantes de R₂ a R₄ representa un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada de C₁ a C₃ y

n representa un número entero entre 1 y 4.

- Entre los compuestos que se expresan mediante la fórmula general (I), los que pueden utilizarse adecuadamente para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, aquellos en los que R₁ es un átomo de hidrógeno o CH₃ y uno de R₂ a R₄ es un grupo bencílico, mientras que cada uno de los dos restantes es CH₃ o C₂H₅ y n es un número entero que es 1 o 2. Entre estos compuestos, es preferente el cloruro de metacriloxietil dimetilbencil amonio.

- La proporción de composición del monómero catiónico no está sujeta a ninguna limitación particular a condición de que el dispositivo pueda mantener la forma dada. Por ejemplo, la relación de composición puede estar entre varios mol% y decenas de varios mol% en relación con la proporción de composición del monómero hidrófilo, que es el segundo componente de polimerización como se describirá en adelante en la presente memoria. Como ejemplo específico de la proporción de composición del monómero catiónico, se encuentra preferentemente dentro de un intervalo que no excede el 30 mol% en relación con un mol del monómero hidrófilo, más preferentemente dentro de un intervalo entre 0,5 y 20 mol% (entre 0,005 y 0,2 moles), más preferentemente dentro de un intervalo entre 0,5 y 10

mol% (entre 0,005 y 0,1 moles). Cuando la proporción de composición del monómero catiónico es inferior a 0,5 mol%, se reduce la cantidad de fármaco aniónico que puede contener un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención. Entonces, puede ser difícil formar un dispositivo médico que contenga un fármaco aniónico que pueda proporcionar un efecto terapéutico satisfactorio. Cuando, por otro lado, la proporción de composición del monómero catiónico supera el 30 mol%, la proporción de retención de humedad del dispositivo médico obtenido es alta para hacer que su forma sea inestable y, además, el dispositivo médico no puede mantener un nivel satisfactorio de resistencia y dará una sensación incómoda al usuario cuando lo lleve puesto.

Un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico de acuerdo con la presente invención puede formarse como hidrogel cuando se compone un monómero hidrófilo como segundo componente de polimerización además del monómero catiónico. El monómero hidrófilo que se utilizará para los fines de la presente invención no está sujeto a ninguna limitación particular a condición de que tenga al menos un grupo hidrófilo y un grupo (me)acrilato o un grupo vinilo en la molécula y pueda utilizarse de forma viable para la polimerización. Los ejemplos de monómeros hidrófilos que pueden utilizarse para el propósito de la presente invención incluyen (me)acrilato de hidroximetilo, (me)acrilato de 2-hidroxietilo, (me)acrilato de 2-hidroxipropilo, (me)acrilato de 2,3-dihidroxipropilo, mono(me)acrilato de 2-polietilenglicol, (me)acrilato de 2-polipropilenglicol, N,N-dimetil (me)acrilamida, N,N-dietil (me)acrilamida y N-vinil pirrolidona. Para el propósito de la presente invención, cualquiera de dichos monómeros hidrófilos puede ser utilizado solo o dos o más de dichos monómeros hidrófilos pueden ser utilizados en combinación.

Si bien la proporción de composición del monómero hidrófilo no está sujeta a ninguna limitación particular a condición de que el polímero producido por copolimerización con el monómero hidrófilo pueda adoptar la forma de hidrogel, suele estar entre el 50 y el 90 % en peso, preferentemente entre el 60 y el 80 % en peso, de todos los componentes de la polimerización. Cuando la proporción de composición del monómero hidrófilo es inferior al 50% en peso, la suavidad del dispositivo médico obtenido será baja y, en consecuencia, dará una sensación de uso incómodo. Cuando, por otro lado, la proporción de composición del monómero hidrófilo supera el 90 % en peso, el monómero catiónico puede no estar compuesto en una cantidad suficiente.

Un monómero hidrófobo puede estar compuesto en un dispositivo médico que contenga un fármaco aniónico de acuerdo con la presente invención como componente de polimerización para controlar la tasa de salida del fármaco aniónico en la lágrima en el ojo del usuario que lleva el dispositivo. Cualquier monómero hidrófobo puede utilizarse para el propósito de la presente invención a condición de que no tenga ningún grupo hidrófilo pero tenga uno o más grupos (met)acrilólicos o un grupo vinilo en la molécula y pueda utilizarse de forma factible para la polimerización. Entre los ejemplos de monómeros hidrófobos que pueden utilizarse para los fines de la presente invención se encuentran los monómeros a base de (me)acrilato, como el metacrilato de trifluoroetilo, la amida de metacrilato, el metacrilato de siloxanilo, el metacrilato de n-butilo, el metacrilato de terc-butilo, el metacrilato de bencilo, el metacrilato de etilo y el (me)acrilato de laurilo; y monómeros que contienen silicona, tal como α -mono(metacriloximetil) polidimetilsiloxano, α,ω -di(metacriloximetil) polidimetilsiloxano, α -mono(3-metacriloxipropil) polidimetilsiloxano, α,ω -di(3-metacriloxipropil) polidimetilsiloxano, α -mono(3-metacriloxibutil) polidimetilsiloxano, α,ω -di(3-metacriloxibutil) polidimetilsiloxano, α -monovinilpolidimetilsiloxano, α,ω -divinilpolidimetilsiloxano, 3-tris(trimetilsiloxi)sililmetil (met)acrilato, 3-tris(trimetilsiloxi)sililpropil (met)acrilato, 3-metilbis(trimetilsiloxi)sililmetil (met)acrilato, 3-metilbis(trimetilsiloxi)sililpropil (met)acrilato, 3-trimetilsiloxi-dimetilsilil (met)acrilato, 3-trimetilsiloxi-dimetilsilpropil (met)acrilato y 3-metildimetoxisilpropil (met)acrilato. Para el propósito de la presente invención, cualquiera de dichos monómeros hidrófobos puede ser utilizado solo o dos o más de dichos monómeros hidrófobos pueden ser utilizados en combinación.

Aunque la proporción de composición del monómero hidrófobo en un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención no está sujeta a ninguna limitación particular, suele estar entre el 0 y el 30 % en peso, preferentemente entre el 0 y el 20 % en peso, en relación con el peso total de todos los componentes de polarización. Cuando la proporción de composición del monómero hidrófobo supera el 30% en peso, la suavidad del dispositivo médico obtenido será baja y, en consecuencia, dará una sensación de uso incómodo y, por lo tanto, dicha proporción de composición no es deseable.

Un monómero de reticulación está compuesto además de los componentes descritos anteriormente de un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención con el fin de formar una estructura de malla en el gel polimérico y ajustar la resistencia mecánica del mismo. No existen limitaciones particulares en cuanto al monómero de reticulación que se utilizará para este fin, a condición de que se trate de un compuesto que tenga dos o más grupos (me)acrílicos o grupos vinílicos en la molécula. Entre los ejemplos de monómeros de reticulación que pueden utilizarse para los fines de la presente invención se encuentran di(met)acrilato de etilenglicol, bis(met)acrilamida de metileno, 2-hidroxil-1,3-di(met)acrilopropano y tri(met)acrilato de trimetilopropano. Cualquiera de dichos monómeros de reticulación puede utilizarse solo o pueden combinarse dos o más de dichos monómeros de reticulación para su uso. Aunque la proporción de composición del monómero de reticulación no está sujeta a ninguna limitación particular, suele estar entre el 0,3 y el 10 mol%, preferentemente entre el 0,7 y el 3 mol%, en relación con el número total de moles de los componentes de la polimerización. Cuando la proporción de composición del monómero de reticulación supera el 10 mol%, la suavidad del dispositivo médico que contiene el fármaco aniónico obtenido será baja y, en consecuencia, dará una sensación de uso incómodo y, por lo tanto, dicha proporción de composición no es deseable.

Un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención puede fabricarse combinando una serie de etapas de fabricación que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Aunque el procedimiento de fabricación de un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención no está sujeto a ninguna limitación particular, puede típicamente incluir las siguientes etapas: preparar una solución de mezcla de monómeros añadiendo un iniciador de polimerización a la mezcla de monómeros componentes de un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico y agitando y disolviéndola; poner la solución de mezcla de monómeros obtenida en un molde de una forma deseada y obtener un copolímero mediante una reacción de copolimerización; obtener un hidrogel enfriando el copolímero, liberándolo del molde, ejecutando, si es necesario, una operación de corte y pulido, y haciendo posteriormente que el copolímero moldeado se hidrate e hinche; y sumergir el hidrogel obtenido en una solución que contenga un fármaco disuelto para obtener un dispositivo médico que contenga un fármaco aniónico que contenga el fármaco en el interior del hidrogel.

Los iniciadores de polimerización que pueden utilizarse para el propósito de la presente invención incluyen iniciadores de polimerización radicales populares, que incluyen iniciadores de polimerización a base de peróxido, tal como peróxido de lauroilo, hidroperóxido de cumeno y peróxido de benzoilo; e iniciadores de polimerización a base de azo, tal como azo bis dimetilvarelonitrilo y azo bis isobutylonitrilo. Cualquiera de estos iniciadores de polimerización puede emplearse solo o pueden combinarse dos o más de estos para su uso. La proporción a la que se añade el iniciador de la polimerización no está sujeta a ninguna limitación particular a condición de que sea suficiente para acelerar la copolimerización de los monómeros, aunque preferentemente puede estar entre 10 y 7.000 ppm en relación con el peso total de los monómeros que son los componentes de la polimerización.

La etapa de obtención de un copolímero puede ejecutarse con éxito poniendo la solución de la mezcla de monómeros en un molde típicamente de metal, vidrio o plástico, sellando herméticamente el molde, elevando la temperatura de la solución de forma escalonada o continua en un baño termostático o similar a entre 25 y 120°C y completando la polimerización en 5 a 120 horas. Para la polimerización pueden utilizarse rayos ultravioleta, rayos de electrones, rayos gamma o similares. La polimerización en solución puede realizarse adecuadamente añadiendo agua o un disolvente orgánico a la solución de la mezcla de monómeros.

En la etapa de obtención de un hidrogel, se puede obtener un hidrogel tras el final de la polimerización enfriando el polímero moldeado a temperatura ambiente, liberando el polímero del molde y haciendo que el polímero se hidrate y se hinche, si es necesario, tras ejecutar una operación de corte y/o pulido. Un líquido para hacer que el polímero se hinche (solución de hinchamiento del polímero) puede seleccionarse típicamente de agua, solución salina, solución de tampón isotónica, etc. La solución de hinchamiento del polímero se calentará a una temperatura entre 60 y 100°C y el polímero se sumergirá en la solución de hinchamiento del polímero durante un período de tiempo predeterminado hasta que llegue a un estado de hinchamiento. Preferentemente, los monómeros que todavía están contenidos en el polímero en un estado no polimerizado se eliminan del polímero durante el proceso de hinchamiento.

La etapa de obtención de un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico se ejecuta sumergiendo el hidrogel obtenido mediante las etapas descritas anteriormente en una solución que contiene un fármaco aniónico en estado disuelto y ejecutando un proceso de esterilización por vapor a alta temperatura bajo alta presión. El fármaco aniónico se mantendrá en el hidrogel por la unión iónica entre el fármaco y el grupo catiónico proporcionado por el monómero catiónico, que es un componente del hidrogel. Dado que esta etapa se ejecuta a alta temperatura y a alta presión, también adopta el papel de un proceso de esterilización en autoclave. Entonces, como resultado, el usuario puede llevar el dispositivo médico que contiene el fármaco aniónico de forma segura y sólida y el dispositivo médico puede ser producido sin requerir una etapa adicional de esterilización.

El fármaco aniónico que se utilizará para el propósito de la presente invención no está sujeto a ninguna limitación particular a condición de que sea un fármaco que tenga un grupo aniónico como un grupo sulfo, un grupo carboxilo o un grupo ácido fosfórico. Los ejemplos preferentes de fármacos que tienen un grupo sulfo incluyen sulfonato de sodio de azuleno, metasulfobenzoato de sodio de dexametasona y condroitín sulfato de sodio. Los ejemplos preferentes de fármacos que tienen un grupo carboxilo incluyen cromoglicato de sodio, cromoglicato de potasio, bromfenaco sódico, diclofenaco sódico, valsartán, fosfato sódico de dexametasona, fosfato sódico de betametasona, moxifloxacino, amlexanox, pranoprofeno, norfloxacino, ofloxacino, hialuronato sódico y condroitín sulfato sódico. Los ejemplos preferentes de fármacos que tienen un grupo de ácido fosfórico incluyen fosfato sódico de dexametasona y fosfato sódico de betametasona. Para el propósito de la presente invención, cualquiera de dichos fármacos aniónicos puede ser utilizado solo o dos o más de dichos fármacos aniónicos pueden ser utilizados en combinación.

No hay limitaciones particulares en cuanto al disolvente que debe utilizarse para disolver un fármaco a efectos de la presente invención. Los ejemplos de disolventes que pueden utilizarse incluyen agua, disolventes hidrófilos y una mezcla de disolvente de agua y disolvente hidrófilo. Si bien el disolvente hidrófilo que se utilizará para los fines de la presente invención no está sujeto a ninguna limitación particular, los ejemplos preferentes de disolventes hidrófilos incluyen alcoholes tal como etanol, metanol, isopropanol y n-butanol, dimetilsulfóxido y soluciones tampón.

La concentración del fármaco contenido en la solución farmacéutica no está sujeta a ninguna limitación particular. En otras palabras, la concentración del fármaco puede seleccionarse adecuadamente teniendo en cuenta la solubilidad del fármaco, la menor concentración efectiva del fármaco necesaria para expresar el efecto terapéutico del mismo, la mayor concentración segura, etc. del fármaco.

Un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico de acuerdo con la presente invención puede encontrar varias aplicaciones por la manipulación de su forma. Más específicamente, puede utilizarse como lente oftálmica, por ejemplo, como lente de contacto, haciendo que muestre un radio de curvatura determinado. El fármaco puede administrarse eficazmente desde la superficie de la esclerótica hasta el tejido del segmento posterior de un ojo haciendo que muestre un perfil anular que cubra cómodamente la esclerótica del ojo. También puede utilizarse como cubierta de una herida o como cataplasma cuando se hace para mostrar un perfil similar al de una sábana.

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle a modo de ejemplos. Sin embargo, cabe destacar que la presente invención no se limita en absoluto a estos ejemplos y que puede realizarse en varios modos diferentes, a condición de que dichos modos puedan resolver eficazmente el problema que se pretende resolver con la presente invención y a condición de que dichos modos estén cubiertos por el alcance de las reivindicaciones.

[Ejemplos]

[Preparación de Dispositivos Médicos que contienen Fármacos en los Ejemplos (1) a (8)]

En cada uno de estos ejemplos, a una mezcla que contiene 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) y cloruro de metacrilatoetilmetilbencilamonio (MOEBAC), estando la relación de contenido relativa a 1 mol de HEMA indicada en la Tabla 1, el diacrilato de polietilenglicol (A-200) y el azo bis isobutilitrilo (AIBN) se añadieron, respectivamente, en un 1 mol% respecto al número total de moles de los monómeros y en 3.000 ppm (externas) respecto al peso total de los monómeros, y a continuación se mezclaron y agitaron para obtener una solución de mezcla de monómeros. La solución de mezcla de monómeros obtenida se vertió en un molde y la temperatura de la solución de la mezcla se elevó a un intervalo entre 30 y 110°C en 17 horas para provocar una reacción de copolimerización con el fin de obtener un polímero previsto. El polímero obtenido se enfrió a temperatura ambiente y se liberó del molde. A continuación, el polímero se sumergió secuencialmente en una solución tampón de ácido fosfórico caliente a 60°C que contenía etanol durante 1 hora y en una solución tampón de ácido fosfórico también durante 1 hora y luego se sumergió en agua pura a temperatura ambiente durante más de 2 horas para obtener un hidrogel hidratado e hinchado. En cada uno de los Ejemplos (1) a (4), (7) y (8), el hidrogel obtenido se sumergió en una solución acuosa de 0,2% en peso de fosfato sódico de dexametasona (DSP) y, en cada uno de los Ejemplos (5) y (6), el hidrogel obtenido se sumergió en una solución acuosa de 1,0% en peso de cromoglicato sódico (DSCG). A continuación, los hidrogeles se esterilizaron con vapor a 121°C bajo alta presión durante 30 minutos para obtener los dispositivos estilizados de los Ejemplos (1) a (8).

[Preparación de Dispositivos Médicos que contienen Fármacos en los Ejemplos Comparativos (1) a (8)]

En cada uno de los Ejemplos Comparativos (1) a (8), se preparó un hidrogel hidratado e hinchado como en los Ejemplos (1) a (8), excepto que se utilizó cloruro de metacrilato amida propil trimetil amonio (MAPTAC) en la proporción indicada en la Tabla 1 en lugar de MOEBAC. En cada uno de los Ejemplos Comparativos (1) a (4) y (7), el hidrogel obtenido se sumergió en una solución acuosa de DSP al 0,2% en peso y, en cada uno de los Ejemplos comparativos (5) y (6), el hidrogel obtenido se sumergió en una solución acuosa de DSCG al 1,0% en peso. A continuación, los hidrogeles se esterilizaron con vapor a 121°C bajo alta presión durante 30 minutos para obtener los dispositivos estilizados de los Ejemplos Comparativos (1) a (7). En el Ejemplo Comparativo (8) no se formó ningún dispositivo estilizado.

[Procedimiento de Evaluación de Dispositivos Médicos adaptados a Liberación Sostenida de Fármacos Aniónicos]

(1) Medición del Índice de Retención de Humedad

Después de contener el fármaco aniónico, el dispositivo estilizado en cada uno de los Ejemplos (1) a (8) y los Ejemplos Comparativos (1) a (7) se sacó de la solución de fármaco y se limpió el exceso de humedad. Después, se midió el peso (W_1) del dispositivo que contenía humedad. A continuación, el dispositivo se secó mediante un secador a 60°C durante 24 horas y luego se volvió a medir el peso (W_2) del dispositivo. El índice de retención de humedad del dispositivo se determinó mediante la fórmula matemática que se muestra a continuación.

$$\text{Índice de retención de humedad (\% en peso)} = [W_1 - W_2] / W_1 \times 100$$

(2) [Medición de la Cantidad Contenida de Fármaco Aniónico]

Después de contener el fármaco aniónico, el dispositivo estilizado de cada uno de los Ejemplos (1) a (8) y de los Ejemplos Comparativos (1) a (7) se sumergió en solución salina y se dejó a temperatura ambiente durante 72 horas para que el dispositivo liberara gradualmente el fármaco contenido en su interior en la solución salina. Tras la liberación sostenida del fármaco aniónico, se cuantificó el fármaco aniónico en la solución salina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, disponible en JASCO Corporation) de acuerdo con un procedimiento generalmente aceptado. El valor obtenido se utilizó como tasa de contenido de fármaco aniónico ($\mu\text{g/g}$) del dispositivo.

(3) Resistencia a la Tracción

Cada una de las piezas de prueba se ajustó de acuerdo con el Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics (JIS K 7113) y cada uno de los dispositivos estilizados de los Ejemplos (1) a (8) y los Ejemplos Comparativos (1) a (7) que habían tomado el medicamento y se habían hinchado se probó para la resistencia a la tracción.

- 5 o: no menor que 1,5 MPa
x: menor que 1,5 MPa

(4) Estabilidad de la Forma

Después de la liberación sostenida del fármaco, se comprobó visualmente la forma de cada uno de los dispositivos estilizados de los Ejemplos (1) a (8) y de los Ejemplos Comparativos (1) a (7) mediante un analizador de dimensiones.

- 10 o: círculo verdadero sin ninguna irregularidad en la superficie
x: círculo no verdadero y/o irregularidad en la superficie

[Tabla 1]

		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Ejemplo	MOEBAC	0,5	1	1,25	2,5	5	10	15	20
	MHR (%)	37,2	37,1	37,4	37,9	37,7	38,0	41,1	44,6
	medicamento	DSP	DSP	DSP	DSP	DSCG	DSCG	DSP	DSP
	DCR	3039	4769	5258	10753	31534	44120	47200	64322
	resistencia (MPa)	2,34	2,29	2,26	2,12	2,01	1,72	1,64	1,56
		O	O	O	O	O	O	O	O
	Estabilidad	O	O	O	O	O	O	O	O
Ejemplo Comp.	MOEBAC	-	-	-	-	-	-	-	-
	MAPTAC	0,5	1	1,25	2,5	5	10	15	20
	MHR (%)	38,8	40,5	41,1	42,6	45,5	52,7	59,4	no formable
	medicamento	DSP	DSP	DSP	DSP	DSCG	DSCG	DSP	-
	DCR	2508	3328	3974	5445	21558	36323	40120	-
	resistencia (MPa)	2,33	2,18	2,11	1,70	1,43	1,06	0,76	-
		O	O	O	O	x	x	x	-
	Estabilidad	O	O	O	O	O	O	x	-

- 15 MRH: índice de retención de humedad; DCR: índice de contenido de fármaco (µg/g); A continuación se describe el significado de las abreviaturas de la Tabla 1.

HEMA: metacrilato de 2-hidroxietilo

MOEBAC: cloruro de metacriloetil dimetilbencil amonio (mol%)

MAPTAC: cloruro de metacrilo amida propil trimetil amonio (mol%)

A-200: diacrilato de polietilenglicol

AIBN: azo bis isobutilonitrilo

DSP: fosfato sódico de dexametasona

DSCG: cromoglicato de sodio

- 5 En cada uno de los Ejemplos (1) a (8), si la relación de composición del monómero catiónico se elevó a entre 0,5 y 20 mol%, el aumento resultante de la relación de retención de humedad fue tan pequeño como 19,9% en su conjunto. Por lo tanto, la fuerza del dispositivo se mantuvo (proporción de disminución: 33,3%) y la forma no mostró ningún cambio tras la liberación del fármaco aniónico.
- 10 Por otra parte, en cada uno de los Ejemplos Comparativos (1) a (7), en los que el monómero catiónico se compuso en una proporción igual a la de cada uno de los Ejemplos, la proporción de aumento de la relación de retención de humedad fue tan grande como el 53,1%, que es mucho más alta que las de los Ejemplos, porque el monómero catiónico utilizado para esto no tenía anillo de benceno en la molécula. Así, el dispositivo mostró una notable caída de la fuerza (proporción de disminución: 67,4%) y la estabilidad de la forma tendía a degradarse tras la liberación del fármaco aniónico contenido.
- 15 Además, cuando los dispositivos de los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos se hicieron para contener un monómero catiónico en la misma proporción molar, los dispositivos de los Ejemplos, en los que se empleó un monómero catiónico que tenía un anillo de benceno en la molécula, tomaron el fármaco aniónico en una proporción más alta si se compara con los dispositivos de los Ejemplos Comparativos, en los que se empleó un monómero catiónico que no tenía un anillo de benceno en la molécula. Este hecho también se ve claramente en la FIG. 1 que muestra un gráfico que ilustra la relación entre el contenido del monómero catiónico y la cantidad de fármaco contenida en cada uno de los dispositivos de los Ejemplos (1) a (4) y de los Ejemplos Comparativos (1) a (4), los cuales mostraron un cierto nivel de resistencia. Como se ve en la FIG. 1, los dispositivos de los Ejemplos mostraron un gran aumento en la cantidad de consumo de fármaco debido a los contenidos de los monómeros utilizados para estos en comparación con los de los Ejemplos Comparativos.
- 20
- 25 La FIG. 2 muestra un gráfico que ilustra la relación entre el contenido del monómero catiónico y la cantidad de fármaco ingerida por unidad de monómero catiónico en cada uno de los dispositivos de muestra de los Ejemplos (1) a (3) y de los Ejemplos Comparativos (1) a (3). Como se ve en la FIG. 2, es evidente que la cantidad de fármaco ingerida por unidad de monómero catiónico está menos influenciada por el contenido del monómero catiónico en los dispositivos de los Ejemplos (1) a (3), en comparación con los Ejemplos Comparativos (1) a (3). Por lo tanto, se demostró que la cantidad de ingesta de fármacos puede aumentarse de forma fiable en cada uno de los Ejemplos aumentando el contenido del monómero catiónico que contiene el dispositivo si se compara con los Ejemplos Comparativos, de modo que un dispositivo médico que muestra un nivel deseado de ingesta de fármacos puede diseñarse y fabricarse mucho más fácilmente utilizando la técnica de los Ejemplos si se compara con los Ejemplos Comparativos.
- 30
- 35 Como se ha descrito anteriormente, mediante el uso de un monómero catiónico que tiene un anillo de benceno en su molécula como componente del portador del fármaco, la presente invención puede proporcionar un dispositivo médico que muestra tanto una alta estabilidad de forma tras la liberación del fármaco contenido como un efecto terapéutico notable porque la cantidad del fármaco que contiene el dispositivo puede aumentarse sin dar lugar a un aumento de la proporción de retención de humedad y a una degradación de la resistencia.

[Aplicabilidad industrial]

- 40 Puede hacerse que un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención ingiera una cantidad deseada de fármaco de forma controlada y muestra una excelente resistencia del gel y una notable estabilidad de la forma tras la liberación del fármaco contenido, de modo que es altamente seguro para el portador del dispositivo y puede proporcionar un excelente efecto terapéutico. Puede contribuir a la salud y el bienestar humanos.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico que comprende:

(1) un fármaco aniónico; y

(2) un hidrogel que comprende un copolímero que contiene, como constituyente

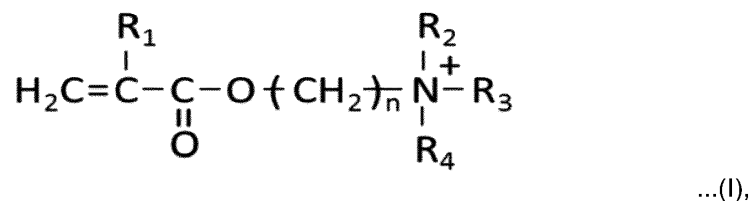
5 i) un monómero catiónico que comprende un producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y ácido (met)acrílico o una sal del producto de condensación y

ii) un monómero hidrófilo capaz de copolimerización con el producto de condensación o la sal del producto de condensación y

10 iii) un monómero de reticulación capaz de copolimerización con el producto de condensación o la sal del producto de condensación.

2. El dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico de la reivindicación 1, en el que el producto de condensación de un compuesto de amonio cuaternario alquilo con un grupo aralquilo sustituido o no sustituido y el ácido (met)acrílico se expresa mediante la fórmula general (I) mostrada a continuación:

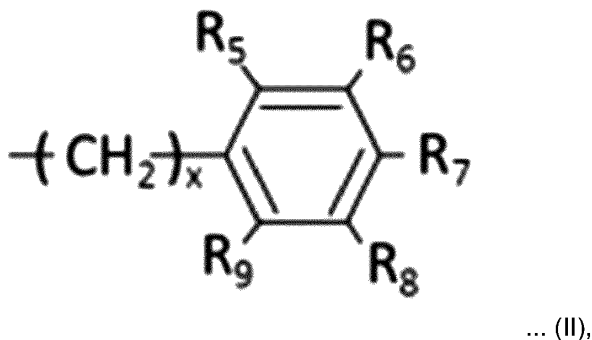
15



en el que

R₁ representa un átomo de hidrógeno o CH₃,

20 uno o cada uno de los dos o tres de R₂ a R₄ representa independientemente un grupo funcional expresado por la fórmula general (II) que se muestra a continuación:



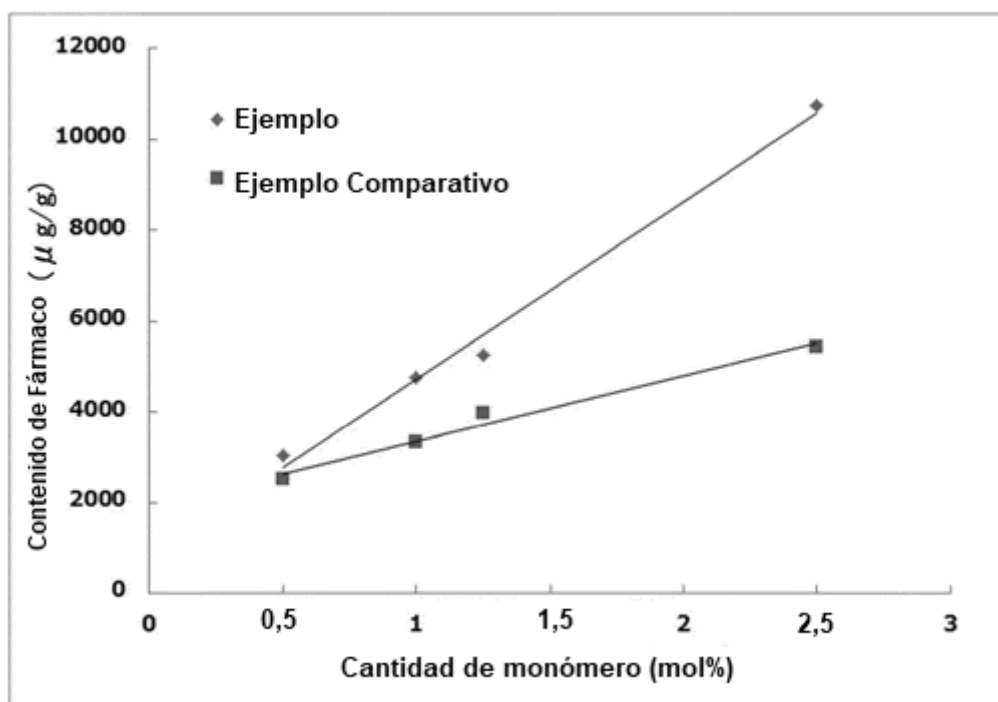
25 en el que x representa un número entero entre 1 y 3 y cada uno de R₅ a R₉ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada de C₁ a C₆),

cada uno de los dos, uno o ninguno de los restantes de R₂ a R₄ representa un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada de C₁ a C₃ y n representa un número entero entre 1 y 4.

30 3. El dispositivo médico que contiene un fármaco aniónico de la reivindicación 1, en el que la proporción de composición del monómero catiónico está entre 0,5 y 20 mol% en relación con 1 mol del monómero hidrófilo.

4. El dispositivo médico que contiene fármaco aniónico de la reivindicación 1, en el que el fármaco aniónico es fosfato sódico de dexametasona o cromoglicato sódico.

[FIG.1]



[FIG.2]

