

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143384 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 4281/75 (51) Int.Cl.³ A 61 K 47/00
(22) Indleveringsdag 24. sep. 1975
(24) Løbedag 24. sep. 1975
(41) Alm. tilgængelig 25. mar. 1976
(44) Fremlagt 17. aug. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 24. sep. 1974, 2445971, DE

(71) Ansøger SSCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen, 1 Berlin
65, DE.
(72) Opfinder Gisela SSchoepflin, DE.

(74) Fuldmægtig Firmaet Chas. Hude.

(54) LTV-organosiloxan-formmassebase=
rede bærermaterialer for læge=
midler.

Opfindelsen angår LTV-organosiloxan-formmassebaserede bærermaterialer for lægemidler med konstant og vedvarende afgivelse af terapeutisk aktiv forbindelse.

De med bærer materialet ifølge opfindelsen fremstillede lægemidler er en let indførlig, let tilbagehalelig og let fjernelig kilde til lægemiddellindgivelse over længere tid med uafbrudt gunstig virkning på mennesker og dyr. Med deres hjælp er det blevet muligt at ingive lægemidler kontinuerligt i løbet af bestemte tider for medicinbehandling.

Det er kendt, at organopolysiloxanelastomere er egnede som bærer-materiale for depotlægemiddeltilberedninger til langtidsbehandling i den levende organisme, da de hverken bliver nedbrudt eller resorberet af dette og har god vævsforlidelighed i sammenligning med andre syntetiske polymere.

I organopolysiloxanelastomere og i organosiloxanharpiksforstærkede organopolysiloxanelastomere indesluttede, ikke-ionogene, lipoidopløselige, terapeutisk aktive stoffer bliver afgivet lidt efter lidt fra bærer materialet (f.eks. Kincl et al., Steroids 11 (5), 675-680 (1968), Dzuik og Cook, Endocrinology 78, 208-211 (1966), Carret og Chemburkar, J. Pharm. Sci. 57, 1401-1409 (1968), DE offentliggørelsesskrift nr. 2.158.226).

Anvendelsen af organopolysiloxanelastomere og organosiloxanharpiksforstærkede organopolysiloxanelastomere som lægemiddelbærer materiale i fast form med kontrollerbar afgivelse af terapeutisk aktive stoffer er i og for sig kendt (U.S.A. patentskrift nr. 3.279.996, britisk patentskrift nr. 998.794 og DE offentliggørelsesskrift nr. 1.912.343, 1.900.196, 1.467.861 samt 2.158.226).

Følgende organopolysiloxanelastomerråstoffer til fremstilling af bærer materialer for lægemidler er egnede:

Varmehærdelige organopolysiloxaner, der skal vulkaniseres med hærningskatalysatorer på peroxidbasis såsom benzoylperoxid eller di-p-chlorbenzoylperoxid ved temperaturer på ca. 200°C og behøver en varmeefterbehandling.

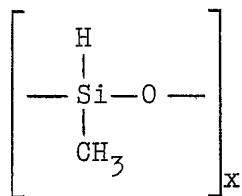
Der bliver desuden ved stuetemperatur efter tilsætning af tværbindingsmidler i nærværelse af hærningskatalysatorer under luftens adgang til elastomere tilsat hærdende hydroxylendeafsluttede organopolysiloxaner af RTV-typen (room temperature vulcanising). Typiske hærningskatalysatorer er metalsalte af carboxylsyrer, f.eks. tinoc-toat.

Desuden kendes også anvendelsen af enkeltkomponent-silikonkautsjuk-masser, som ved stuetemperatur i nærværelse af luftfugtigheden hærder uden yderligere tilsætning. Disse enkeltkomponentmasser indeholder hovedsagelig organopolysiloxaner med to endestillede acyloxygrupper, såsom acetoxygrupper, som i nærværelse af luftfugtigheden hydrolyse-

rer under dannelse af trifunktionelle siloxanenheder og i polymerisatet virker som tværbindingsmiddel under dannelse af elastomere.

Det er yderligere kendt, at platinkatalyserede additionstværbindende tokomponent-dimethylpolysiloxanmasser ved stuetemperatur eller let forhøjet temperatur er egnede som bæremateriale for depotlægemidler til langtidsbehandling i den levende organisme (DE offentliggørelsesskrift nr. 2.158.226 = DK patentskrift nr. 136.399). For det meste anvendes dimethylpolysiloxaner, som hver har en vinylgruppe i enden af kæden. Vinylgrupperne må dog ikke være endestillede.

Som tværbindingsmiddel tjener herved en methylhydrogenpolysiloxan med den almene formel



som eventuelt også kan indeholde dimethylpolysiloxangrupper, dog indeholder de mindst 3 H-atomer pr. molekyle (Chemiker-Zeitung 97 (4) (1973) 178-179).

Ifølge dansk patentskrift nr. 136.399 er siliconelastomerbærrermaterialet ejendommeligt ved, at siliconelastomeren er af LTV-typen, dvs. sådanne, som fås af lineære organopolysiloxaner indeholdende alkenyl- og Si-H-bindinger i nærværelse af ædelmetalkatalysatorer ved vulkanisation ved stue- eller legemstemperatur eller især ved 40-120°C, idet der, alt efter arten og antallet af de funktionelle grupper i organopolysiloxanerne, dannes enten rene eller organosiloxanharpiksholdige elastomere.

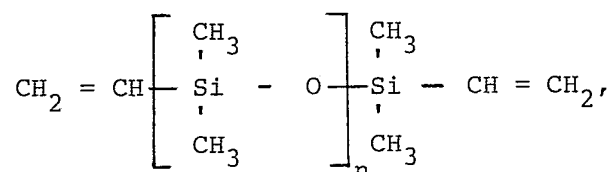
Ifølge dansk patentskrift nr. 136.399 anvendes LTV-siliconkautsjuk-tokomponentmasser ifølge U.S.A. patentskrift nr. 2.823.218 bestående af 89-91% lineære dimethylpolysiloxaner, som maksimalt indeholder 0,5 mol% methylvinylsiloxanenheder, og med en molekylvægt på 500-1000, som pr. molekyle indeholder 3 Si-H-bindinger og er katalyserede med platin eller platinforbindelser, såsom hexachlorplatinsyre, som bærrermaterialer for depotlægemiddeltilberedninger til langtidsbehandling i den levende organisme.

Ifølge dansk patentskrift nr. 136.399 egner sig ligeledes platin-katalyserede additionstværbindende dimethylpolysiloxan-tokomponent-masser, som for indtil 85-89% består af dimethylpolysiloxan, indeholdende maksimalt 0,5 mol% methylvinylsiloxanenheder, 5-6% dimethylpolysiloxan med Si-H-bindinger og 5-10% af en tværbindende og forstærkende virkende dimethylpolysiloxanharpiks med maksimalt 1,2 mol% methylvinylsiloxanenheder, katalyseret med en platinforbindelse, som bærer materiale til fremstilling af langtids-depotlægemiddelformer.

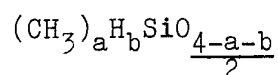
Anvendelsen af additionstværbindende dimethylpolysiloxan-tokomponent-masser som bærer materialer for depotlægemiddelformer strander ofte på, at disse masser kun i blanding med terapeutisk aktive stoffer, som kemisk næsten er mættede stoffer, kan overføres i brugbare vulkanisater. Umættede stoffer som f.eks. 3-methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol (mestranol) og ethynyløstradiol forhindrer i blanding med disse LTV-silikonkautsjuk-tokomponentmasser vulkaniseringen af silikonbasen.

Det har nu vist sig, at man på overraskende måde kan fremstille lægemidler til langtidsanvendelse med lipofile, ikke-ionogene terapeutisk aktive stoffer, uafhængigt af hvor stærkt umættet stofferne er, når man som bærer materiale anvender visse silikon-copolymerholdige LTV-organopolysiloxan-tokomponentformmasser. Disse platinkatalyserede silikonkautsjuk-tokomponentmasser af LTV-typen er i og for sig kendte (jvf. DE fremlæggeskrift nr. 1.900.969, DE offentliggørelsesskrift nr. 1.940.124, U.S.A. patentskrift nr. 3.271.362 samt U.S.A. patentskrift nr. 2.970.150, U.S.A. patentskrift nr. 2.823.218, 3.159.601, 3.159.662 og 3.220.972).

Bærer materialet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at det udover katalytiske mængder af platin eller en platinforbindelse er sammensat af 20-100 vægtdele af en vinyltermineret dimethylpolysiloxan med formelen



hvor n er et helt tal mellem 200 og 1600, 4,5-15 vægtdele af et tværbindingsmiddel i form af en methylhydrogenpolysiloxan med den reducerede bruttoformel pr. Si-atom



hvor i forholdet a/b har en værdi fra 1 til 5, og summen $a+b$ har en værdi fra 1 til 2,5 og indeholdende mindst tre til forskellige Si-atomer bundne hydrogenatomer pr. molekyle, og 5-50 vægtdele af en organopolysiloxanopolymer bestående af 40 mol% SiO_2 -enheder, 45 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder og 15 mol% $(\text{CH}_2=\text{CH})(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ -enheder.

Methylhydrogenpolysiloxanen virker som tværbindende middel. Vulkaniseringen ved stuetemperatur kan forhales ved hjælp af kobber(II)-ioner, hvorhos der anvendes 2,61-75 vægtdele kobber(II)-ioner pr. vægt del platin.

Selv om vulkaniseringen af organopolysiloxanformmasserne kan ske i nærværelse af ædelmetalkatalysatorer ved stuetemperatur eller ved materialetemperaturen, er vulkaniseringen ved svagt forhøjet temperatur særlig fordelagtig. Vulkaniseringstiden for den katalyserede blanding udgør fra 1 til 6 timer ved 60-120°C.

Det skal nævnes, at ved vulkaniseringen dannes der ingen biprodukter. En efterfølgende varmebehandling af det hærdede produkt er derfor overflødig.

Den platinholdige komponent i formmassen kan anvendes i en af de kendte former, som katalyserer reaktionen mellem siliciumbundne hydrogengrupper og siliciumbundne vinylgrupper. Der kan nævnes metallisk platin per se eller platin på bærermaterialer, såsom silicagel eller carbonpulver, eller platinsalte, som hexachlorplatinsyre, platincarbonyl-dichlorid PtCOCl_2 eller platindicarbonyldichlorid $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$.

Alle disse platinforbindelser er anvendelige som katalysatorer i bærematerialet ifølge opfindelsen.

Platinforbindelser, der anvendes i fast form som katalysator, lader tværbindingsreaktionen forløbe langsomt og vanskelig regulerbar, hvorhos reaktionen som sådan lettere kan afbrydes end ved anvendelsen af tilsvarende katalysatorer i opløsning. Hexachlorplatinsyre anvendes som katalysator fortrinsvis opløst i isopropanol, PtCOCl_2 og $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ i en vinylgruppeholdig diorganopolysiloxan indeholdende 10-15 mol% vinylgrupper. Herved skal platin anvendes i en mængde på mindst 0,1 vægtedel pr. million. Da forureninger af formmasserne kan forgifte sådanne ringe katalysatormængder, anvendes fortrinsvis 10-40 dele pr. million platin. Større platinmængder påvirker ikke reaktionen.

Bærematerialet ifølge opfindelsen er inaktiv overfor ikke-ionogene, lipofile terapeutiske aktive stoffer, ugiftig for den levende organisme, forligelig og bliver ikke absorberet deraf. Det er universelt egnet som bærer for ikke-ionogene, lipofile terapeutisk aktive stoffer og kombinationer deraf, hvormed uønskede tilstande i eller på menneskelige eller dyriske organismer skal behandles eller reguleres.

Bærematerialerne ifølge opfindelsen for lægemidler egner sig på grund af deres særlige struktur til fremstilling af depotlægemiddelformer med ikke-ionogene, lipoidopløselige terapeutisk aktive stoffer, som indeholder umættede bindinger i molekylet. Som sådanne skal eksempelvis nævnes 3-methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-dien-20-yn-17-ol (mestranol), ethynyløstradiol, 3-cyklopentyloxy-17 α -ethynyl-1,3,5(10)-østratrien-17 β -ol, 17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-on (ethisteron), 17 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -(1-propynyl)-4-androsten-3-on (dime-thisteron), 17 β -hydroxy-17 α -ethynyl-19-nor-4-androsten-3-on (norethisteron), 17 β -acetoxy-17 α -ethynyl-19-nor-4-androsten-3-on (norethisteronacetat), 17 β -hydroxy-17 α -ethynyl-19-nor-5(10)-androsten-3-on (norethynodrel), 17 β -hydroxy-17 α -vinyl-5(10)-østren-3-on (vinyløstrenolon), 3 β ,17 β -diacetoxy-17 α -ethynyl-4-østren (ethynodiolacetat), 17 α -ethynyl-19-nor-4-androsten-17 β -ol (lynoestrenol), 3-cyklopentyloxy-17 β -acetoxy-17 α -ethynyl-3,5-østradien (quingestanolacetat), dl-17 β -hydroxy-13 β -ethynyl-17 α -ethynyl-4-gonen-3-on (dl-norgestrel), d-norgestrel,

17 α -acetoxy-16-methylen-4,6-pregnatrien-3,20-dion, 17 β -hydroxy-17 α -ethynyl-4,9,11-østratrien-3-on (norgestrienon) og 17 β -heptanoyloxy-17 α -ethynyl-4-østren-3-on (norethisteronønanthat).

Bærermaterialerne ifølge opfindelsen for lægemidler har den fordel, at det inkorporerede virksomme lægemiddel jævnt forhalet kan blive afgivet i nøjagtig kontrollerbar mængde, selv i den allermindste dosering. Herved bliver der i den levende organisme muliggjort en ensartet og konstant koncentration af virksomt stof i løbet af et forudbestemt tidsrum, medens de fysiologiske virkninger er ønsket. Bærermaterialerne ifølge opfindelsen kombineres med 10-60%, fortrinsvis 30-55%, virksomt stof.

Et yderligere vigtigt træk ved bærer materialet ifølge opfindelsen for lægemidler består i, at dens form for så vidt kan vælges efter ønske, da denne kun bliver bestemt af arten og mængden af det virksomme stof, der skal indgives, af den ønskede afgivelseshastighed af terapeutisk aktive stoffer fra bæreren og af applikationsstedet, da vulkanisationen af de omhandlede organopolysiloxaner er mulig i lukkede og åbne systemer, da hverken hærdningsgraden eller hærdningshastigheden påvirkes forstyrrende af luftfugtigheden.

Af bærer materialet bliver de ønskede lægemidler fremstillet således, at man blander komponenterne med det terapeutisk aktive stof og derpå vulkaniserer ved forhøjet temperatur, fortrinsvis ved 40-120°C. Lægemidlerne er da helt eller delvis opbygget efter matrix-princippet. Lægemidlerne kan imidlertid også bestå af en kerne af virksomt stof og et udvendigt silikonelastomerhylster af vilkårlig tykkelse og fattigt på virksomt stof eller omvendt bestå af en lægemiddelfattig kerne omgivet af et elastomerlag med lægemiddel. Et sådant lægemiddelfattigt hylster over en lægemiddelberiget kerne med overvejende suspenderet virksomt stof fås f.eks. ved kortvarig ekstraktion af et efter matrix-princippet opbygget lægemiddel med et egnet opløsningsmiddel, f.eks. lige dele ethanol og vand. Lægemidlet kan også fremstilles i form af protetiske indretninger til legemet, hvorfra det virksomme stof afgives forhalet. Hvis det kræves, kan også katalyserede blandinger af elastomerråstof og virksomt lægemiddel injiceres og blive vulkaniseret på et forud bestemt virkested.

Til specielle anvendelser kan det være nyttigt at forsyne lægemiddelbæreren med en tilbagehalingsstråd af egnet materiale som f.eks. kirurgsilke og at indføre den i en egnet applikator.

Lægemidlet kan også om nødvendigt bestå af en lægemiddelberiget kerne af det eller de virksomme stoffer og hjælpestoffer, som ikke i nævneværdig grad er opløselige i siliconelastomeren, eller medfører afgivelsen af det virksomme stof i ønsket omfang, og et derved anbragt lægemiddelfattigt eller lige så lægemiddelberiget LTV-siliconelastomerhylster.

Lægemidlerne kan implanteres i organet, hvori det skal virke, såvel som i andre legemsdele, i hvilke en af lægemidlet forårsaget virkning er ønsket. Til bedre lokalisering i legemet kan bærer materialet for lægemidlet indeholde bariumsulfat.

Med bærer materialet ifølge opfindelsen kan man med succes anvende mange virksomme lægemidler, som ikke i egnede lægemiddeltilberedninger kunne anvendes med de hidtil kendte og sædvanlige bærer materialer, f.eks. til intrauterin eller intravaginal applikation af terapeutisk aktive stoffer.

Bærer materialet ifølge opfindelsen for lægemiddel kan også anvendes til indføring af en grunddosis af det virksomme stof, og en yderligere periodevis nødvendig højere dosering kan ske ved oral eller parenteral applikation.

De terapeutisk aktive stoffer findes overvejende suspenderet i bærer materialet. Faste stoffer er i reglen mere kemisk stabile end opløsnings og lader sig derfor fordelagtigt anbringe på applikationsstedet. Til fremstilling af en suspension bliver de virksomme stoffer fortrinsvis i tør pulveriseret form forarbejdet således, at de fås ensartet fordelt og overvejende suspenderet i de til anvendelsesformålet optimale kornstørrelser eller mere eller mindre komprimeret og omgivet af elastomer i bærer materialet. Jo mere vandopløseligt det terapeutisk virksomme stof er, des større vælges partiklerne. Partikelstørrelsen ligger hensigtsmæssigt i intervallet fra 2 til 500 μ m.

Bærer materialet ifølge opfindelsen kan steriliseres i mættet tryk-

vanddamp ved 120°C , uden at der derved sker uønskede ændringer.

Lægemidler på basis af bærematerialet ifølge opfindelsen nedbrydes ikke ved mekaniske påvirkninger, og ved indføring i organismen bliver de ikke så let beskadiget ved håndtering med metalinstrumenter som lægemiddelbærere på basis af RTV-elastomere, som ofte til forbedring af de mekaniske egenskaber måtte tilsættes aktive fyldstoffer med deres uheldige egenskaber på lægemidlet.

Som det fremgår af følgende sammenligningsforsøg, har bærematerialet ifølge opfindelsen særlige fordele fremfor bærematerialet ifølge dansk patentskrift 136.399 ved anvendelsen af kemisk umættede terapeutisk aktive forbindelser.

Den fordelagtige anvendelse af bærematerialet ifølge opfindelsen er betinget af det anderledes vulkanisationsforhold i sammenligning med kemisk umættede terapeutisk aktive forbindelser som f.eks. ethinyløstradiol. I almindelighed er fordelene ved anvendelse af bærematerialet ifølge den foreliggende opfindelse betinget af, at det egner sig som lægemiddelbærer for ikke-ionogene, lipofile, terapeutisk aktive forbindelser uafhængigt af, om disse er kemisk mættede eller umættede stoffer, dvs. bærematerialet ifølge opfindelsen er også i lige så høj grad egnet til kemisk mættede forbindelser.

Der blev gennemført følgende forsøg:

"Silopren" er registreret som varemærke i Danmark og det kan oplyses at "Silopren" [®] VP AC 860 A er en blanding af en vinyltermineret polydimethylsiloxan med en viscositet på 300 cP og 25% af en vinylholdig siliconharpiks med en viscositet på 785 cP; "Silopren" [®] 0323 består af en vinyltermineret polydimethylsiloxan med en viscositet på ca. 4500 cP; tværbindende "Silopren" [®] HRJ 1436 er en lavmolekylær polysiloxan med $=\text{Si}(\text{CH}_3)\text{H}$ -enheder og tværbindende "Silopren" [®] VP AC 3064 er en lavmolekylær polysiloxan med $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{H}$ -enheder.

- A. En blanding bestående af 81 vægtdele "Silopren" [®] VP AC 860 A (siliconpolymer, siliconcopolymer og platinkatalysator) og 9 vægtdele "Silopren" [®] VP AC 3064 (tværbindende middel) opvarmes i 30 min. til 110°C .

- B. Den under A. beskrevne blanding blev tilberedt, dog blev yderligere 10 vægtdele ethinyløstradiol suspenderet mikrokrySTALLinsk og vulkaniseret som under A.
- C. En yderligere blanding bestående af 81 vægtdele "Silopren"[®] VP AC 0323 og 9 vægtdele "Silopren"[®] VP AC 3064 bliver opvarmet i 3 timer til 110°C.
- D. Den under C. beskrevne blanding blev tilberedt, dog blev yderligere 10 vægtdele ethinyløstradiol suspenderet mikrokrySTALLinsk og vulkaniseret som under B.

De opnåede vulkanisater blev vurderet efter følgende skala:

- 1 : ingen vulkanisering.
- 2 : svag vulkanisering.
- 3 : intet klæbefrit vulkanisat.
- 10 : klæbefrit vulkanisat.

Forskellen på 7 mellem på den ene side klæbefrit vulkanisat og på den anden side delvis vulkaniserede klæbrige produkter blev valgt i analogi med produkternes anvendelighed. Som terapeutisk aktive stoffer anvendes dog kun klæbefri vulkanisater.

Der blev opnået følgende resultater:

	Blanding	Polymer	Tværbinder	Aktivt stof	Vurdering
Ifølge opfindelsen	A	860 A	3064	uden	10
Ifølge opfindelsen	B	860 A	3064	10 vægtdele	10
Dansk patent-skrift 136.399	C	0323	3064	uden	3
Dansk patent-skrift 136.399	D	0323	3064	10 vægtdele	3

Af tabellen fremgår det klart, at kun blandingerne A og B førte til klæbefri vulkanisater.

Den fordelagtige anvendelse af harpikspåvirkede LTV-siliconkaut= sjukblandinger, som indeholdt komponent B som bærer for lægemid= del, kan klart kendes på deres forskellige vulkaniseringsforhold i nærværelse af lægemidler, som er kemisk umættede stoffer, som f.eks. stoffet ethinyløstradiol.

Generelt er den fordelagtige anvendelse af bærermaterialer ifølge den foreliggende opfindelse at se i, at de egner sig som lægemid= delbærerstoffer for ikke-ionogene, lipofile terapeutisk aktive stoffer, uafhængigt af om disse er kemisk mættede eller umættede.

De følgende eksempler belyser opfindelsen nærmere.

Eksempel 1

5,5 g mikrofindelt 17β -acetoxy- 17α -ethynyl-4-østren-3-on (norethisteronacetat) blandes med 4,5 g af en organopolysiloxanformmasse bestående af 75 vægtdele af en bilateralt vinylendestoppet polydimethylsiloxan med en viskositet på 50.000 centistoke ved 25°C , 25 vægtdele af en copolymer med sammensætningen: 40 mol% SiO_2 -enheder, 45 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 15 mol% $(\text{CH}_2=\text{CH})(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 8 vægtdele af en Si-H-komponent bestående af: 16,6 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 33,4 mol% $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$ -enheder, 50 mol% CH_3HSiO -enheder og 10 dele pr. million platin beregnet på den samlede blanding i form af en 2%ig opløsning af H_2PtCl_6 i isopropanol (= formmasse A). Den formalede luftblærefri masse af norethisteronacetat i organopolysiloxanformmassen formes til cylindre med halvkugler for enderne, en samlet længde på 6 mm, en cylinderdiameter på 5 mm og en krumningsradius for halvkuglen på 2,8 mm. De formede emner vulkaniseres ved 2 timers opvarmning til 110°C . Man får lægemiddelbærere opbygget efter matrix-princippet, som indeholder norethisteronacetat i overvejende mikrokrySTALLINSK form. De har efter sterilisation i trykvanddamp i 1 time ved 120°C en Shore A hårdhed på 55-56 og er bestemt til implantation.

Eksempel 2

60,0 g mikrofindelt D-13-ethynyl- 17α -ethynyl- 17β -hydroxy-4-gonen-3-on (D-norgestrel) forarbejdes med 40,0 g af den i eksempel 1 nærmere beskrevne organopolysiloxanformmasse A til en homogen luftblærefri suspension. Suspensionen formes til cylindre med en længde på 20 mm og

en diameter på 2,5 mm og vulkaniseres ved 2 timers opvarmning til 110°C. De formede emner er bestemt til implantation.

Eksempel 3

54,0 g mikrofindelt ethynyløstradiol forarbejdes med 5,0 g bariumsulfat og 41,0 g af en organopolysiloxanformmasse bestående af 75 vægtdele af en bilateralt vinylendestoppet polydimethylsiloxan med en viskositet på 1000 centistoke ved 25°C, 25 vægtdele af en copolymer af sammensætningen: 40 mol% SiO₂-enheder, 45 mol% (CH₃)₂SiO_{0,5}-enheder, 15 mol% (CH₂=CH)(CH₃)₂SiO_{0,5}-enheder, 8 vægtdele af en Si-H-komponent bestående af 16,6 mol% (CH₃)₃SiO_{0,5}-enheder, 33,4 mol% (CH₃)₂SiO-enheder, 50 mol% CH₃HSiO-enheder og 10 dele pr. million platin beregnet på den samlede blanding i form af en 2%ig opløsning af H₂PtCl₆ i isopropanol (= formmasse B), til en homogen suspension. Suspensionen afgasses i vakuum og formes derpå til cylindre med en længde på 20 mm og en diameter på 1,5 mm og vulkaniseres ved 2 timers opvarmning til 110°C. De formede emner er bestemt til implantation.

Eksempel 4

58,0 g østradiol rives med 42,0 g af en organopolysiloxanformmasse bestående af 85 vægtdele af en bilateralt vinylendestoppet polydimethylsiloxan med en viskositet på 1000 centistoke ved 25°C, 15 vægtdele af en copolymer af sammensætningen: 40 mol% SiO₂-enheder, 45 mol% (CH₃)₃SiO_{0,5}-enheder, 15 mol% (CH₂=CH)(CH₃)₂SiO_{0,5}-enheder, 4,5 vægtdele af en Si-H-komponent bestående af 38 mol% SiO₂-enheder, 29 mol% (CH₃)₃SiO_{0,5}-enheder, 33 mol% (CH₃)₂HSiO_{0,5}-enheder og 10 dele pr. million platin, beregnet på den samlede blanding i form af en 2%ig opløsning af H₂PtCl₆ i isopropanol (= formmasse C). Den resulterende masse forarbejdes som beskrevet i eksempel 3 til cylinderformede emner med en længde på 20 mm og en diameter på 1,5 mm og beregnet til implantation.

Eksempel 5

Af 20,0 g mikrofindelt D-13-ethyl-17α-ethynyl-17β-hydroxy-4-gonen-3-on (D-norgestrel) bliver med 20,0 g højdispers siliciumdioxid og 60,0 g af en organopolysiloxanformmasse bestående af 75 vægtdele af en bilateralt vinylendestoppet polydimethylsiloxan med en viskositet på 1000 centistoke ved 25°C, 25 vægtdele af en copolymer med sammensæt-

ningen: 40 mol% SiO_2 -enheder, 45 mol% $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 15 mol% $(\text{CH}_2=\text{CH})(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 8 vægtdele af en Si-H-komponent bestående af 16,6 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 33,4 mol% $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$ -enheder og 50,0 mol% CH_3HSiO -enheder og 30 dele pr. million platin, beregnet på den samlede blanding, i form af en 1%ig opløsning af $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ opløst i en åbenkædet vinylgruppelholdig dimethylpolysiloxan indeholdende 12 mol% vinylgrupper og 5 vægtdele, beregnet på vægtdele platin, Cu-(II)-ioner (= formmasse D), som i eksempel 1, fremstilles cylinderformede emner til implantation.

Eksempel 6

62,0 g 17 α -ethynyl-19-nor-testosteronacetat (norethisteronacetat) suspenderes med 38,0 g af en organopolysiloxanformmasse med følgende sammensætning: 75 vægtdele af en bilateralt vinylendestoppet polydimethylsiloxan med en viskositet på 50.000 centistoke ved 25°C, 25 vægtdele af en copolymer med sammensætningen: 40 mol% SiO_2 -enheder, 45 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 15 mol% $(\text{CH}_2=\text{CH})(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 8 vægtdele af en Si-H-komponent bestående af: 16,6 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 33,4 mol% $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$ -enheder, 50 mol% CH_3HSiO -enheder og 35 dele pr. million platin, beregnet på den samlede blanding, i form af en 1,5%ig opløsning af $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ opløst i en vinylgruppelholdig dimethylpolysiloxan indeholdende 15 mol% vinylgrupper (= formmasse E) og som i eksempel 2 forarbejdet til cylinderformede emner til implantation.

Eksempel 7

20,0 g mikrofindelt D-norgestrel suspenderes under aseptiske betingelser i 54,0 g bilateralt vinylendestoppet polydimethylsiloxan med en viskositet på 50.000 centistoke ved 25°C, 18,0 g copolymer med sammensætningen: 40 mol% SiO_2 -enheder, 45 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 15 mol% $(\text{CH}_2=\text{CH})(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ -enheder og 10 dele pr. million platin (beregnet på 54,0 g bilateralt vinylendestoppet polydimethylsiloxan) i form af en 1%ig opløsning af $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ opløst i en vinylgruppelholdig dimethylpolysiloxan indeholdende 10 mol% vinylgrupper. 0,9 ml af denne suspension og 0,1 ml sterilt filtreret Si-H-komponent bestående af 16,6 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder, 33,4 mol% $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$ -enheder og 50 mol% CH_3HSiO -enheder fyldes efter 2 timers afgang i vakuum ved 150 mm Hg i en tokammer-injektionssprøjte. De to påfyldte komponent-

ter af det således påfyldte præparat kan blandes kort tid før påtænkt injektion. Den katalyserede lægemiddelholdige suspension vulkaniseres i organismen på det forudbestemte sted.

Eksempel 8

25,0 g mikrofindelt progesteron forarbejdes med 75,0 g af den i eksempel 6 beskrevne organopolysiloxanformmasse E til en suspension. Af denne suspension fremstilles ved formning og efterfølgende vulkanisering i 2 timer ved 100°C vaginalkapsler med en diameter på 3 cm, en lagtykkelse på 0,3 cm og en krumningsradius på 1,5 cm, ved en højde på 2 cm og en central boring med en diameter på 8 mm.

Eksempel 9

18,0 g mikrofindelt ethynyløstradiol suspenderes i 82,0 g af en organopolysiloxanformmasse af følgende sammensætning: 75 vægtdele bilateral vinylendestopet polydimethylsiloxan med en viskositet på 50.000 centistoke ved 25°C, 25 vægtdele copolymer af sammensætningen: 40 mol% SiO₂-enheder, 45 mol% (CH₃)₃SiO_{0,5}-enheder, 15 mol% (CH₂=CH)(CH₃)₂SiO_{0,5}-enheder, 8 vægtdele af en Si-H-komponent bestående af: 16,6 mol% (CH₃)₃SiO_{0,5}-enheder, 33,4 mol% (CH₃)₂SiO-enheder, 50 mol% CH₃HSiO-enheder og 25 dele pr. million platin, beregnet på den samlede blanding, i form af en 2%ig opløsning af Pt(CO)₂Cl₂ opløst i en vinylgruppeholdig dimethylpolysiloxan indeholdende 10 mol% vinylgrupper (= formmasse F). Suspensionen hældes på den side af en tandprotese, som vender mod gummerne, i en lagtykkelse på 1,5 mm i en mængde på 300 mg efter affedtning af det egentlige protesemateriale, og vulkaniseres ved 3 timers opvarmning til 80°C.

Eksempel 10

30,0 g norethisteronacetat rives med 70,0 g organopolysiloxanformmasse F, som er beskrevet i eksempel 9. Suspensionen hældes i forme, som fremstiller cylindre, der forinden er forsynet med halvkugler og med en krumningsradius for halvkuglen på 2,8 mm og en cylinderdiameter på 6 mm og en samlet længde på 15 mm, samt en ilagt V₂A-fiber (dvs. en fiber af rustfrit stål indeholdende 18% Cr, 8% Ni og maksimalt 0,12% C, jvf. DIN nr. 17.440), med en diameter på 0,4 mm, der i cylinderenderne rager ca. 3 cm ud af formene. Ved 3 timers opvarmning af suspensionen til 120°C fås en lægemiddelbærer, som ved hjælp

af de anbragte V₂A-tråde og ved hjælp af de i kabeortopædien sædvanlige fastsiddende båndapparater, såsom de, der bl.a. bliver anvendt til káberegulering, fikseret i mundhulen.

Eksempel 11

45,0 g megestrolacetat blandes med 55,0 g organopolysiloxanformmasse F, som beskrevet i eksempel 9. Blandingen presses i cylinderforme med en diameter på 2,5 mm og en længde på 4 mm med ilagt kirurgisk sysilke af styrke 2 EP I, (dvs. fibren har en styrke på 2 som angivet i Europäischen Pharmakopoë 1. udgave) som udenfor formen danner en 8 cm lang sløjfe, og opvarmes ved 3 timers opvarmning til 90°C. Vulkanisaterne centrerer ved hjælp af de ilagte tråde i cylinderforme med en diameter på 3,5 mm og en længde på 6 mm. Det i formen eksisterende hulrum opfyldes med organopolysiloxanformmasse E, som er beskrevet i eksempel 6. Ved 90 minutters opvarmning til 100°C vulkaniseres det lægemiddelvirkestoffri hylster på den megestrolacetatholdige siliconelastomerbærer. De formede emner med tilbagehentnings-tråde er bestemt til intrauterin anvendelse.

Eksempel 12

30,0 g noresthisteronacetat suspenderes med 24,0 g højdispers siliciumdioxid i 46,0 g organopolysiloxanformmasse F, som beskrevet i eksempel 9. Af suspensionen fremstilles ved formning og 2 timers vulkanisering ved 110°C fibermateriale med en diameter på 0,5 mm. Dette fibermateriale forarbejdes sammen med bomuldstråde til et 2 cm bredt og 2,5 cm langt tekstilmateriale med lærredsbinding, som er beregnet til intravaginal anvendelse. Tekstilmaterialet har i kæden en fibertykkelse på 12 fibre pr. cm, hvorhos hver tredje fiber er en lægemiddelholdig siliconelastomerfiber, og bomuldsfibre på 17 g pr. 1000 m bliver indvævet. I skuddet har tekstilmaterialet en fibertykkelse på 8 fibre pr. cm og bomuldsfibre i et indhold på 14 g pr. 1000 m. Det noresthisteronacetatafgivende tekstilmateriale er i kæden yderligere forsynet med en 2 mm stærk bomuldsfiber, som er beregnet til at virke som tilbagehentningstråd.

Eksempel 13

Fibermaterialet på basis af organopolysiloxanformmasse F bliver, som beskrevet i eksempel 9 eller 12, fremstillet under anvendelse af noresthisteronacetat som terapeutisk aktivt stof. Fibermaterialet bliver forarbejdet til et 2 cm bredt og 2 cm langt tekstilmateriale med lær-

redsbinding, som i kæden har 6 fibre og i skuddet 4 fibre pr. cm. På dette tekstilmateriale bliver der på begge sider pålagt et 0,1 cm højt cellulosevatlag. Lægemiddelholdigt tekstilmateriale og vatlag sammenbindes ved hjælp af en centralt i længderetningen indvævet bomuldstråd med en diameter på 1,5 mm, og som samtidig er opbygget som tilbagehentningstråd. Alt sammen oprulles til en vaginaltampon med en længde på 2 cm og en diameter på 1,2 cm.

Eksempel 14

En suspension af 50 vægtdele mikrofindelt mestranol i 50 vægtdele af organopolysiloxanformmassen E, som er beskrevet i eksempel 6, udvalses til en lagtykkelse på 1 mm og vulkaniseres ved 3 timers opvarmning til 90°C. Af denne folie udskæres foliestrimler på 15 x 30 mm, og disse fikseres midt på den ene side med polyamidfolier på 25 x 45 mm, som er belagt med polyacrylatklæber. Den stadig fri klæbefolie og foliens modsatte side forsynes med en i midten overlappende afrivningsstrimmel, der kan fjernes. Som polyacrylatklæbemasse anvendes fortrinsvis et blandingspolymerisat af acrylsyre og isooctylacrylat i molforholdet ca. 6:94. Ved plastre af denne art giver mestranolet ved langtidsanvendelse systemisk virkning efter absorption gennem huden.

Eksempel 15

45,0 g mikrofindelt 17 α -ethynyl-19-nortestosteron α -nonthat blandes homogent med 8,0 g højdispers siliciumdioxid, 5,0 g bariumsulfat og 42,0 g organopolysiloxanformmasse A, som er beskrevet i eksempel 1. Blandingen anbringes i forme, som udgør en rundstavsforbindelse af flere kugler og har et Y-lignende grundrids. De formede emner vulkaniseres ved 6 timers opvarmning til 60°C. Der fås lægemiddelbærematerialer til intrauterin anvendelse, som ved en samlet længde på 3,6 cm er opbygget på følgende måde: Fra en central kugle med en diameter på 2,8 mm udgår 3 i kugler udløbende rundstave af forskellig længde med en diameter på 1,4 mm. 2 rundstave ender ved en længde på 0,8 eller 1,2 cm i kugler med en diameter på 1,5 mm eller 4,8 mm og er placeret i en stump vinkel i forhold til den tredje rundstav. Den tredje rundstav fortsættes i 3-rundstavsforbindelse af 4 kugler med en diameter på 2,8 mm i et bønnelignende endestykke med en længde på 4,5 mm og med en central boring med en diameter på 1 mm. I den

som bønneformet endestykket formede øsken er der fastbundet 9 cm polyesterfibre med fiberstyrke 2 EP I (European Pharmacopoe I) som identifikations- og tilbagehentningstråde for lægemidlet til intra-uterin anvendelse.

Eksempel 16

Lægemiddelbærer materiale med 45 vægtdele D-norgestrel med den i eksempel 15 angivne form fremstilles af formmasse A. Endekuglerne med en diameter på 1,5 eller 4,8 mm og de 4 midterkugler med en diameter på 2,8 mm overtrækkes med et 20 µm tykt lag kobberledningslak, som indeholder 60 vægtdele mikrofindelt elektrolytkobber i en polyvinylidenharpiksopløsning. På dette lag kobberledningslak udskilles ca. 150 µm kobber galvanisk. Disse formede emner er således partielt belagt med kobber og indeholder D-norgestrel som virksomt stof. De er bestemt til intrauterin anvendelse. Før applikationen forsynes de med en identifikations- og tilbagehentningsfiber af nylon, idet identifikationsfibre fastgøres i lægemiddelbærer materialets bønneformede øsken.

Eksempel 17

Der fremstilles et lægemiddelbærer materiale med Y-lignende grundrids på grundlag af organopolysiloxanformmasse A med de i eksempel 15 anførte dimensioner indeholdende 55 vægtdele D-norgestrel. Lægemiddelbærer materialet bliver foruden identifikations- og tilbagehentnings-tråden, som angivet i eksempel 16, forsynet med en lægemiddelbærer materialeholdig tråd indeholdende 60 vægtdele ethynyløstradiol. Denne tråd fremstilles på basis af organopolysiloxanformmassen E, som er beskrevet i eksempel 6. Suspensionen af virksomt stof i formmassen vulkaniseres ved 2 timers opvarmning til 110°C. Tråden har en diameter på 0,5 mm og en længde på 9 cm og fastgøres således til lægemiddelbærer materialets bønneformede endestykke, at anordningen løber ud i to trådender med ca. 4 cm's længde. Denne lægemiddelform er bestemt til intrauterin applikation. De trådformede forlængelser af anordningen forbliver efter applikationen af anordningen i cervikal-kanalen. Tråden steriliseres sammen med det svangerskabsforebyggende middel i trykvanddamp i 30 minutter og emballeres sterilt.

Eksempel 18

35 vægtdele østradiol blandes homogent med 25 vægtdele højdispers siliciumdioxid og 40 vægtdele organopolysiloxanformmasse E, som er beskrevet i eksempel 6. Af suspensionen formes ringe med en udvendig diameter på 6 cm og en indvendig diameter på 4,2 cm. Den formede suspension vulkaniseres ved 2 timers opvarmning til 110°C. Der fås et lægemiddelbærer materiale til intravaginal applikation.

Eksempel 19

15 vægtdele norethisteronacetat forarbejdes med 31 vægtdele højdispers siliciumdioxid og 54 vægtdele organopolysiloxanformmasse E, hvis sammensætning er beskrevet i eksempel 6, til en suspension, der formes til ringe med de i eksempel 18 anførte dimensioner, og som vulkaniseres ved 2 timers opvarmning til 120°C. Det ringformede lægemiddelbærer materiale er bestemt til intravaginal applikation.

Eksempel 20

Blandingen af 10,0 g mikrofindelt D-norgestrel med 14,8 g mælkesukker og 0,2 g magnesiumstearat presses på en tabletpresse på kendt måde til bikonvekse 25 mg tunge tabletter med en diameter på 3 mm og en krumningsradius på 3 mm. De pressede emner fyldes i til 100°C forvarmede metalforme med en diameter på 4 mm og en krumningsradius på 4 mm sammen med den i eksempel 5 beskrevne D-norgestrel suspension i den højdisperse siliciumdioxidholdige organopolysiloxanformmasse D. Ved den hurtige vulkanisering af organopolysiloxanformmassen bliver de pressede emner centreret godt i formen. Suspensionen vulkaniseres ved 2 timers opvarmning i formen til 100°C. De D-norgestrelholdige formede emner er bestemt til implantation.

Eksempel 21

Analogt eksempel 6 fremstilles norethisteronacetatholdige lægemiddelbærer materialer. Vulkanisaterne ekstraheres efter hinanden i 90 minutter med 96%ig ethanol, derpå yderligere i 30 minutter med 96%ig ethanol, 60 minutter med 70%ig ethanol og 30 minutter med 50%ig ethanol ved stuetemperatur. Efter aftørring af det til vulkanisaterne vedhæftende fortyndede ethanol steriliseres lægemiddelbærer materialerne i 30 minutter i trykvanddamp. Der fås et lægemiddelbærer-

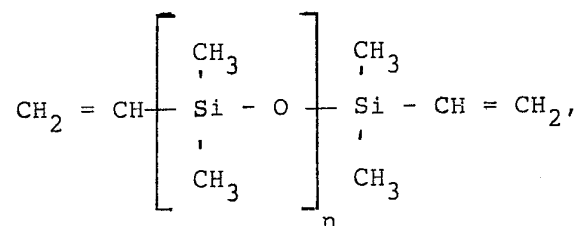
materiale med et norethisteronacetatfattigt hylster på en norethisteronacetatberiget kerne, som er beregnet til implantation.

Eksempel 22

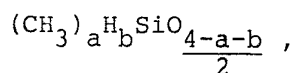
Til intrauterin anvendelse bestemte lægemiddelbærmateriale med Y-lignende grundrids, som indeholder D-norgestrel homogent suspenderet i organopolysiloxanformmassen A fremstilles som beskrevet i eksempel 16 og overtrækkes på ende- og midterkuglerne med kobber. Dette lægemiddelbærmateriale overtrækkes yderligere på endekuglen med en diameter på 4,8 mm, på den efter det bønneformede endestykke følgende midterkugle samt den næste kugle med diameter 2,8 mm galvanisk med 50 µm sølv på kobber.

P a t e n t k r a v

LTV-organosiloxan-formmassebaseret bærmateriale for lægemidler med konstant og vedvarende afgivelse af terapeutisk aktiv forbindelse, kendetegnet ved, at det udover katalytiske mængder af platin eller en platinforbindelse er sammensat af 20-100 vægtdele af en vinyltermineret dimethylpolysiloxan med formlen



hvor n er et helt tal mellem 200 og 1600, 4,5-15 vægtdele af et tværbindingsmiddel i form af en methylhydrogenpolysiloxan med den reducerede bruttoformel pr. Si-atom



hvor forholdet a/b har en værdi fra 1 til 5, og summen $a+b$ har en værdi fra 1 til 2,5 og indeholdende mindst tre til forskellige Si-atomer bundne hydrogenatomer pr. molekyle, og 5-50 vægtdele af en organopolysiloxancopolymer bestående af 40 mol% SiO_2 -enheder, 45 mol% $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ -enheder og 15 mol% $(\text{CH}_2=\text{CH})(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ -enheder.

Fremdragne publikationer:

Dansk ans.nr. 5785/72 (patent nr. 136399).