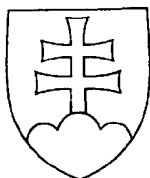


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **701-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **21. 11. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 3. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/472 126**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 12. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **9. 1. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **8. 3. 2010**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FI00/01013**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/47490**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287229

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

A61K 9/00
A61K 31/56
A61K 9/02
A61K 9/70
A61K 31/122
A61K 31/275
A61K 31/4418
A61K 31/50
A61K 31/502
A61P 5/00
A61P 15/00
A61P 19/00
A61P 35/00
C08G 77/00

(73) Majiteľ: **Bayer Schering Pharma Oy, Turku, FI;**

(72) Pôvodca: **Jukarainen Harri, Turku, FI;**
Markkula Tommi, Sale, Cheshire, GB;
Ala-Sorvari Juha, Turku, FI;
Lehtinen Matti, Piispanristi, FI;
Ruohonen Jarkko, Vanhalinna, FI;
Haapakumpu Timo, Littoinen, FI;

(74) Zástupca: **Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Prostriedky na kontrolované uvoľňovanie liečiv majúcih antiprogestínové vlastnosti**

(57) Anotácia:
Prostriedky na kontrolované uvoľňovanie látok, majúcih antiprogestínové vlastnosti, počas dlhšieho časového obdobia, kde uvedené prostriedky zahrnujú jadro obsahujúce liek, prípadne membránu obaľujúcu toto jadro, kde jadro a membrána sú vyrobené z na siloxáne založenej elastomérnej kompozície obsahujúcej aspoň jeden elastomér a prípadne nesieťovaný polymér. Elastomérna kompozícia obsahuje polyalkylénoxidové skupiny prítomné v elastoméri alebo polyméri vo forme ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek alebo ako bloky, uvedené štepy, alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík alebo ako zmes týchto foriem.

SK 287229 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka prostriedkov na kontrolované uvoľňovanie liekov, majúcich antiprogestínové vlastnosti, najmä implantovateľných prostriedkov, vnútromaternicových alebo intravaginálnych prostriedkov, alebo transdermálnych prostriedkov na podávanie uvedených látok požadovanou rýchlosťou počas dlhšieho časového obdobia.

Doterajší stav techniky

Publikácie a ďalšie materiály tu použité na vysvetlenie pôvodu vynálezu a najmä na uvedenie ďalších detailov sú tu uvedené vo forme odkazov.

Použitie prostriedkov na dodanie liekov, ktoré umožňujú pomalé uvoľňovanie liekov do tela kontrolovanou rýchlosťou počas dlhšieho časového úseku na dosiahnutie žiaduceho fyziologického alebo farmaceutického účinku, sa ukázalo ako výhodné v mnohých oblastiach terapie. Principiálna výhoda pomaly uvoľňujúcich kompozícií je v tom, že mnoho terapeutických látok by sa inak rýchlo metabolizovalo alebo vylúčilo z pacientových systémov a vyžadovalo by tak časté podávanie lieku na udržanie terapeuticky účinnej koncentrácie.

V literatúre sú opísané rôzne metódy vrátane fyziologickej modifikácie absorpcie alebo exkrécie, modifikácie rozpúšťadla, chemické modifikácie lieku, absorpcie lieku v nerozpustnom nosiči, použitie suspenzií a implantovaných peliet. Ďalšie metódy zahŕňujú zmiešanie lieku s nosičom, ako sú vosky, oleje, tuky a rozpustné polyméry, ktoré sú postupne dezintegrované svojím prostredím, čo vedie k uvoľneniu lieku. Mnoho pozornosti sa zameralo na prostriedky typu rezervoárov t. j. prostriedkov, kde liek je uzatvorený v polymérnom kontajneri, s alebo bez rozpúšťadla alebo nosiča, ktorý umožňuje prechod lieku z rezervoáru.

Ďalší typ prostriedkov na dodanie liekov je typ, kde liek je dispergovaný v polyméri, z ktorého je uvoľňovaný buď degradáciou polyméru, alebo prechodom lieku cez polymérnu membránu.

V princípe sa môže ako nosič použiť akýkoľvek polymér, ktorý je biokompatibilný. Kinetika uvoľňovania lieku z polymérneho systému závisí od molekulárnej hmotnosti, rozpustnosti, difuzivity a náboja aktívnej látky rovnako ako od charakteristík polyméru, percenta nasýtenia liekom, vzdialenosti, ktorou musí liek difundovať cez objem prostriedku, aby dosiahol jeho povrchu a charakteristík matrice alebo membrány. Dôležitosť týchto faktorov v spojení so špecifickými farmakologickými, toxikologickými a terapeutickými cieľmi ukazuje dôležitosť návrhu polymérneho prostriedku pre konkrétnu látku.

Príklady obvyčajne používaných polymérnych materiálov vrátane elastomérov sú polysiloxány, etylén/vinyl acetátové kopolyméry (EVA) a kopolyméry dimetylsiloxánov a metylvinylsiloxánov. Štrukturálna integrita materiálu sa môže zvýšiť prídavkom materiálu, ako je oxid kremičitý alebo kremelina.

Prostriedky vyrobené z EVA majú ale isté nedostatky. Tieto materiály sú dosť tuhé a nepružné a tak nie veľmi vhodné ako podkožné implantáty.

Polysiloxány, najmä polydimetyl siloxány (PDMS), sú veľmi vhodné na použitie ako membrány alebo matrice regulujúce rýchlosť permeácie liekov v rôznych liekových formách najmä v implantátoch, vnútromaternicových prostriedkoch a vaginálnych krúžkoch. Polysiloxány sú fyziologicky inertné a schopnosť prenikať polysiloxánovými membránami má široký okruh liekov a tieto membrány majú tiež žiaducu pevnosť.

Z literatúry je známe, že prídanie polyetylénoxidových skupín, t. j. PEO skupín, do PDMS polyméru, môže zvýšiť rýchlosť permeácie liekov. Publikácia Ullman et al. Journal of Controlled Release 10 (1989) 251-260 opisuje membrány z blokového kopolyméru, ktorý obsahuje PEO a PDMS a penetráciu rôznych steroidov cez tieto membrány. Je tu uvedené, že zvyšujúce sa množstvo PEO v blokovom kopolyméri spôsobuje zvýšenie penetrácie hydrofilných steroidov, zatiaľ čo penetrácia lipofilných steroidov klesá. Blokový kopolymér v publikácii opisovaný je však príliš komplikovaný vo svojej štruktúre a príprave a nie je preto vhodný na technickú produkciu vo väčšom meradle.

Antikoncepčné podkožné implantáty sú už známe a sú opísané napríklad v USA patentoch 4957119, 5088505, 5035891, 5565443 a 5633000. Implantáty matricového typu vyrábané z polydimetyl siloxánov sú opísané v literatúre (Nash, Robertson a kol., Contraception 18, 1978, 367).

Komerčne dostupný Norplant[®] systém je implantát majúci jadro obsahujúce ako aktívnu látku syntetický progesterón levonorgestrel, a kde jadro je obklopené membránou zo silikónového elastoméru polydimetylsiloxánu. Konkrétnym prípravkom tohto druhu je Jadelle[®], kde je jadro tvorené polydimetylsiloxánovou maticou, v ktorej je levonorgestrel dispergovaný. Membrána je elastomér vyrobený z PDMS a oxidu kremičitého ako plniva, ktorý dodáva membráne nutnú pevnosť a zároveň spomaľuje permeáciu aktívnej látky cez membránu.

USA patent číslo 3279996 (Long et al.) opisuje implantáty, ktoré obsahujú aktívnu látku uzatvorenú v polysiloxánovej membráne.

Holandský patent číslo 167850 (Zaffaroni) opisuje implantát, v ktorom je aktívna látka obsiahnutá v polyméri a tento polymér naplnený aktívnou látkou je uzatvorený v polymérnej membráne, ktorá úplne kontroluje rýchlosť uvoľňovania. Rozmery, stupeň rigidity a čas uvoľňovania antikoncepcnej látky však nie sú výhodné.

USA 3854480 opisuje prostriedok na podanie účinnej látky, napríklad implantát, na uvoľňovanie aktívnej látky kontrolovanou rýchlosťou v priebehu dlhšej doby. Prostriedok má jadro-maticu, v ktorej je aktívna látka dispergovaná. Toto jadro je obklopené membránou, ktorá je nerozpustná v telesných tekutinách. Jadro-matrice rovnako ako membrána prepúšťajú difúziu aktívnej látky. Materiály jadra a membrány sú zvolené tak, že látka difunduje cez membránu nižšou rýchlosťou než cez jadro. Membrána teda kontroluje rýchlosť uvoľňovania látky. Ako vhodný polymér pre jadro-maticu je uvádzaný polydimetylsiloxán a ako vhodné polyméry pre membránu sú uvedené polyetylén a kopolymér etylénu a vinyl acetátu (EVA).

USA 5660848 uvádza podkožný implantovateľný prostriedok na dodanie liekov, ktorý obsahuje centrálné jadro predĺžené v axiálnom smere a majúce vonkajší povrch a protiľahlé konce. Jadro zahŕňa maticu s terapeuticky účinným množstvom subdermálne podávanej látky rovnomerne dispergovanej v polymérnom materiáli; stredná polymérna vrstva pokrýva vonkajší povrch centrálného jadra a vonkajšia polymérna vrstva pokrýva strednú vrstvu, kde stredná vrstva kontroluje rýchlosť difúzie látky z centrálného jadra do vonkajšej vrstvy. Vo výhodnom uskutočnení je aktívnou látkou antikoncepcná látka; na polyméri založený materiál i vonkajšia polymérna vrstva obsahujú polydimetylsiloxán a stredná vrstva obsahuje porézny materiál, ako je celulóza.

Opísané je mnoho typov vaginálnych krúžkov a to tak v patentovej ako aj v nepatentovej literatúre, napríklad USA 4 012 496 a 4 155 991 (oba Schopfin et al.), 4 292 965 (Nash), 3 545 439 (Duncan), 3 920 805 (Roseman), 3 991 760 a 3 995 634 (oba Drobish et al.), 3 995 633 (Gougen), 4 250 611 a 4 286 587 (oba Wong), 4 596 576 (de Nijs); W095/00199 (Lehtingen et al.), Contraception 19: 507-516 (1979), (Jackanicz).

Implantáty alebo intravaginálne prostriedky na podávanie antiprogestínov sú všeobecne opísané napríklad v USA patentoch 5516769, 5521166, 5439913, 5622943 a 5681817.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje prostriedky na dodanie určitých aktívnych látok majúcich antiprogestínové vlastnosti na podanie týchto aktívnych látok požadovanou rýchlosťou počas dlhšieho časového obdobia.

Vynález najmä poskytuje prostriedok na dodanie aktívnej látky vo forme implantátu, intravaginálneho prostriedku, intracervikálneho alebo vnútromaternicového prostriedku, alebo transdermálnej náplasti na podávanie uvedenej aktívnej látky.

Vynález konkrétne poskytuje flexibilný a príjemný prostriedok uvoľňujúci aktívnu látku, s malým prierezom, a ktorý by bol ľahko aplikovateľný a vhodný na dlhodobé nosenie.

Vynález ďalej poskytuje prostriedok, pri ktorom by sa rýchlosť uvoľňovania aktívnej látky ľahko upravila na požadovanú úroveň.

Vynález je založený na skutočnosti, že elastoména kompozícia s polyalkylénoxidovými skupinami v polysiloxáne uvoľňuje aktívnu látku vyššou rýchlosťou než polysiloxány bez týchto skupín. Žiadaná rýchlosť uvoľňovania aktívnej látky môže tak byť dosiahnutá použitím elastoménej kompozície (ako matrice alebo membrány alebo obidvoch) majúce vhodné množstvo polyalkylénoxidových skupín.

Vynález sa teda týka prostriedku na kontrolované uvoľňovanie liekov majúcich antiprogestínové vlastnosti v priebehu dlhšieho časového úseku, kde tento prostriedok zahŕňa

- jadro obsahujúci uvedený liek prípadne membránu uzavierajúcu toto jadro, kde toto jadro a/alebo membrána sú vyrobené z elastomérovej kompozície založenej na siloxáne obsahujúcej aspoň jeden elastomér a prípadne nesieťovaný polymér. Podľa vynálezu elastoména kompozícia obsahuje polyalkylénoxidové skupiny a tieto polyalkylénoxidové skupiny sú prítomné v elastoméri alebo polyméri ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, uvedené štepy, alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík. Elastoména kompozícia môže byť tiež zmesou týchto foriem.

Všeobecný opis elastoménej kompozície

Termín „elastoména kompozícia“ môže znamenať jeden elastomér, v tomto prípade sú polysiloxánové jednotky, ktoré obsahujú polyalkylénoxidové skupiny, prítomné v tomto elastoméri.

Podľa iného uskutočnenia vynálezu môže byť elastoména kompozícia zložená z dvoch elastomérov, ktoré sú prepletené. V tomto prípade prvý z elastomérov obsahuje polyalkylénoxidové skupiny tak, že tieto polyalkylénoxidové skupiny sú v tomto elastoméri prítomné buď ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, uvedené štepy, alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík.

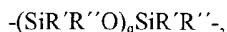
Polyalkylénoxidové skupiny môžu byť tiež prítomné ako zmes dvoch uvedených možností. Druhý elastomér môže byť na siloxáne založený elastomér výhodne polydimetyl- siloxánový elastomér. Tento druhý elastomér môže prípadne tiež obsahovať polyalkylénoxidové skupiny. Tieto polyalkylénoxidové skupiny sú v tomto elastoméri prítomné v elastoméri buď ako alkoxy zakončené štepy polydimetylsiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, uvedené štepy, alebo bloky sú pripojené na polydimetylsiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík. Polyalkylénoxidové skupiny môžu byť tiež prítomné ako zmes dvoch uvedených možností.

Podľa tretieho uskutočnenia môže byť elastomérna kompozícia zmesou, ktorá obsahuje na siloxáne založený elastomér, ktorý je napríklad vyrobený z PDMS, a aspoň jeden lineárny polysiloxánový kopolymér, ktorý obsahuje polyalkylénoxidové skupiny. V tomto prípade sú polyalkylénoxidové skupiny v tomto polyméri prítomné buď ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, uvedené štepy, alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík. Polyalkylénoxidové skupiny môžu byť samozrejme tiež prítomné ako zmes dvoch uvedených možností. V tomto uskutočnení môžu polyalkylénoxidové skupiny obsahovať tiež na siloxáne založený elastomér a v tomto prípade sú tieto polyalkylénoxidové skupiny v tomto elastoméri prítomné buď ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, uvedené štepy, alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík. Polyalkylénoxidové skupiny môžu byť tiež prítomné ako zmes dvoch uvedených možností.

Je zjavné, že elastomérna kompozícia môže byť tiež tvorená dvoma elastomérmi navzájom prepletenými, rovnako ako je uvedené, a aspoň jedným lineárnym polysiloxánovým kopolymérom, ktorý obsahuje polyalkylénoxidové skupiny.

Polyalkylénoxidové skupiny elastomérskej kompozície môžu byť výhodne napríklad polyetylénoxidové skupiny (PEO skupiny).

Polysiloxánové jednotky elastomérskej kompozície sú výhodou skupiny vzorca



kde niektoré zo substituentov R' a R'' sú

- voľné skupiny, ktoré sú rovnaké alebo sa líšia a sú to nižšie alkylové skupiny alebo fenylové skupiny a v tomto prípade môžu byť tieto alkylové alebo fenylové skupiny substituované alebo nesubstituované, alebo alkoxy-zakončené polyalkylénoxidové skupiny vzorca $\text{R}_3\text{-O-(CRH-CH}_2\text{-O)}_m\text{-alk}$, kde alk je nižšia alkylová skupina, výhodne metyl, R je vodík alebo nižší alkyl, m je 1...30 a R₃ je priama alebo rozvetvená C₂-C₆alkylénová skupina,

- väzby, tvorené z vodíka alebo alkenylových skupín na iný polymérny reťazec elastoméru, a

- prípadne nezreagované skupiny, ako vodík, vinyl alebo vinylom zakončený alkenyl, a

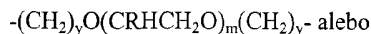
- q je 1...3000.

Termín „nižší alkyl“ tu a všeobecne pri opise elastomérsnych kompozícií má význam C₁-C₆alkylových skupín.

Uvedené voľné R' a R'' skupiny sú výhodne nižšie alkylové skupiny, výhodne metyl.

Termín „polyalkylénoxidové skupiny“ znamená tieto skupiny zahrnujúce aspoň dve alkyl éterové skupiny navzájom spojené.

Podľa výhodného uskutočnenia sú polyalkylénoxidové skupiny v elastoméri prítomné vo forme polyalkylénoxidových blokov vzorca



kde R je vodík, nižší alkyl alebo fenyl,

R₁ je vodík alebo nižší alkyl, y je 2...6 a m je 1...30.

Elastomérna kompozícia výhodne obsahuje plnivo, ako je oxid kremičitý, takže membrána má dostatočnú pevnosť.

Slovo „membrána“ má rovnaký význam ako film.

Všeobecný opis spôsobov prípravy elastomérsnych kompozícií

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu sú nové elastoméry pripravené zosieťovaním polyméru s vinyl-ovými funkčnými skupinami a siloxánom s hydridovými funkčnými skupinami za prítomnosti katalyzátora.

Zosieťovaním sa myslí adičná reakcia hydridovej funkčnej skupiny siloxánovej zložky na dvojité väzby uhlík-uhlík vinylovej funkčnej skupiny polymérnej zložky.

Podľa jedného z uskutočnení vynálezu je elastomér pripravený zosieťovaním polyméru za prítomnosti peroxidového katalyzátora. V tomto prípade spolu reagujú vinylové a metylové skupiny za tvorby väzby uhlík-uhlík. Sieťovanie môže byť tiež vytvorené medzi dvoma metylovými skupinami alebo dvoma vinylovými skupinami.

Množstvo zložiek na zosieťovanie je výhodne zvolených tak, aby pomer molárneho množstva reaktívneho hydridu a reaktívnej dvojnej väzby bol aspoň 1.

Polymérna zložka s vinylovou funkčnou skupinou môže byť

a) polysiloxán s vinylovou funkčnou skupinou vzorca



kde R' a R'' sú rovnaké alebo rôzne a sú to nižšie alkylové skupiny alebo fenylové skupiny a v tomto prípade môžu byť tieto alkylové alebo fenylové skupiny substituované alebo nesubstituované, niektoré zo substituentov R' a/alebo R'' sú substituované vinylovými skupinami a r je 1...27 000, alebo

b) alkenylom zakončený na polysiloxáne založený blokový kopolymér vzorca



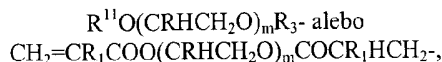
kde

$A = -(SiR''R''O)_qSiR''R''-$, kde R' , R'' sú rovnaké alebo rôzne a sú to nižšie alkylové skupiny alebo fenylové skupiny a v tomto prípade môžu byť tieto alkylové alebo fenylové skupiny substituované alebo nesubstituované;

B je polyalkylénoxid vzorca

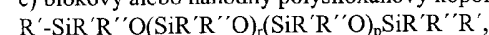


a T je



kde R je vodík, nižší alkyl alebo fenyl, R^1 je vodík alebo nižší alkyl, R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rôzne a sú to lineárne alebo rozvetvené C_2 - C_6 alkylénové skupiny nižšie alkylové skupiny, R^{11} je lineárna alebo rozvetvená C_2 - C_6 alkylénová skupina, m je 1...30, q je 1...3000 a x je 0...100, alebo

c) blokový alebo náhodný polysiloxánový kopolymér s vinylovými funkčnými skupinami vzorca



kde R' a R'' v prvom opakovaní sú rovnaké alebo rôzne a sú to nižšie alkylové skupiny alebo fenylové skupiny a v tomto prípade môžu byť tieto alkylové alebo fenylové skupiny substituované alebo nesubstituované, niektoré zo substituentov R' a/alebo R'' sú substituované vinylovými skupinami a r je 1...27 000, a

v druhom opakovaní je R' nižšia alkylová skupina, alebo alkoxy-zakončená polyalkylénoxidová skupina vzorca $-R_3-O-(CRH-CH_2-O)-alk$, kde alk je nižšia alkylová skupina, výhodne metyl, R je vodík alebo nižší alkyl, R_3 je priama alebo rozvetvená C_2 - C_6 alkylénová skupina a m je 1...30, alebo R' je fenylová skupina a v tomto prípade môže byť alkylová alebo fenylová skupina substituovaná alebo nesubstituovaná a R'' je nižší alkyl alebo fenylová skupina a v tomto prípade táto alkylová alebo fenylová skupina môže byť substituovaná alebo nesubstituovaná a q je 1...5000, alebo

d) α,ω -dialkenyl polyalkylénoxid vzorca



kde R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne lineárne alebo rozvetvené C_2 - C_6 alkenyllové skupiny, R je vodík alebo nižší alkyl a m je 1...30, alebo

e) zmes najmenej dvoch uvedených zložiek a) - d).

Pokiaľ je vzorec polysiloxánového kopolyméru s vinylovou funkčnou skupinou,

$R'-SiR''R''O(SiR''R''O)_r(SiR''R''O)_pSiR''R''R'$ je treba poznamenať, že tento vzorec je druhom zápisu úplného vzorca, v ktorom sa objavujú bloky v po sebe nasledujúcich zátvorkách v nejakom poriadku a vo vzájomnom vzťahu. Ďalej je výhodné, aby vinylová skupina a alkoxy zakončená polyalkylénoxidová skupina neboli viazané na jeden a ten istý atóm Si.

Zložka s hydridovou funkčnou skupinou môže byť

a) siloxán s hydridovou funkčnou skupinou, ktorý môže byť lineárny, hviezdicový, rozvetvený alebo cyklický, alebo

b) hydridovou funkčnou skupinou zakončený blokový kopolymér vzorca



kde $T = H-SiR''R''O(SiR''R''O)_qSiR''R''-$,

$A = -SiR''R''O(SiR''R''O)_qSiR''R''-$, kde R' a R'' sú rovnaké alebo rôzne a sú to nižšie alkylové skupiny alebo fenylové skupiny a v tomto prípade môžu byť tieto alkylové alebo fenylové skupiny substituované alebo nesubstituované;

B je polyalkylénoxid vzorca



kde R je vodík, nižší alkyl alebo feny, R¹ je vodík alebo nižší alkyl, R₃ a R₄ sú rovnaké alebo rôzne a sú to lineárne alebo rozvetvené C₂-C₆alkylové skupiny, m je 1...30, q je 1...3000 a x je 0...100, alebo c) zmes uvedených zložiek a) a b).

Podľa jedného uskutočnenia vynálezu môže byť siloxánový kopolymér s hydridovou funkčnou skupinou lineárny a v tomto prípade príslušný vzorec je



kde R' a R'' sú rovnaké alebo rôzne a sú to nižšie alkylové skupiny alebo fenylové skupiny a v tomto prípade môžu byť tieto alkylové alebo fenylové skupiny substituované alebo nesubstituované, niektoré zo substituentov R' a/alebo R'' sú substituované vodíkom a r je 1...27 000.

Polymérna zložka s vinylovou funkčnou skupinou môže obsahovať plnivo, výhodne oxid kremičitý.

Katalyzátor, ktorý je používaný na zosieťovanie, je výhodne katalyzátor z ušľachtileho kovu, najobvyklejší komplex platiny v alkohole, xylénu, divynylsiloxánu alebo cyklického vinylsiloxánu. Najmä vhodným katalyzátorom je Pt(0)-divinyl-tetrametyl disiloxánový komplex.

Elastomérna kompozícia obsahujúca dva elastoméry je pripravená tak, že je najskôr vytvorený prvý elastomér a druhý elastomér je vytvorený zosieťovaním za prítomnosti prvého elastoméru. Dôsledkom je, že druhý elastomér prestupuje cez prvý elastomér.

Elastomérna kompozícia, ktorá zahŕňa elastomér a lineárny polymér, je pripravovaná napríklad zmiešaním polymérnej zložky s vinylovou funkčnou skupinou, zložky s hydridovou funkčnou skupinou a polyméru, ktorý nemá ani vinylové ani hydridové funkčné skupiny. Pri zosieťovaní tvorí polymérna zložka s vinylovou funkčnou skupinou a zložka s hydridovou funkčnou skupinou elastomér, ale polymérna zložka, ktorá nemá ani vinylové ani hydridové funkčné skupiny sa siet'ovania nezúčastní a zostáva v nezosieťovanej forme vnútri elastoméru.

Rôzne typy prostriedkov

Prostriedkom podľa vynálezu môžu byť akékoľvek prostriedky, ktoré môžu byť vhodné na dodanie aktívnej látky kontrolovanou rýchlosťou počas dlhšieho časového úseku. Prostriedok teda môže mať rôzne tvary a formy tak, aby bol vhodný na dodávanie aktívnej látky kontrolovanou rýchlosťou do rôznych častí tela. Vynález zahŕňa interné i externé prostriedky na dodanie liekov, ako sú transdermálne náplasti, implantáty na uvoľňovanie terapeuticky aktívnej látky v telesných tkanivách, intravaginálne krúžky, intracervikálne a vnútromaternicové prostriedky.

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu je prostriedkom implantát na podkožné použitie, intravaginálny krúžok alebo vnútromaternicový prostriedok (IUD). Podľa najlepšieho uskutočnenia vynálezu je prostriedkom implantát na podkožné použitie alebo vnútromaternicový prostriedok.

Konštrukcia jadra

Jadro prostriedku podľa vynálezu sa môže skladať z aktívneho antiprogestínu, ktorý je napríklad v kvapalnej forme alebo kryštalickej forme, prípadne v kombinácii s inými terapeuticky aktívnymi látkami. Prípadne sa môže jadro skladať z aktívnej látky alebo látok v zmesi s farmaceuticky prijateľnými nosičmi.

Výhodne je jadro elastomérnou matricou, v ktorej je liek dispergovaný.

Podľa najmä výhodného uskutočnenia vynálezu je jadro vyrobené z elastomérnej kompozície založenej na siloxáne obsahujúcej aspoň jeden elastomér a prípadne nezosieťovaný polymér. Elastomérna kompozícia obsahuje polyalkylénoxidové skupiny, kde tieto polyalkylénoxidové skupiny sú v tomto elastoméri alebo polyméri prítomné buď ako alkoxy zakončené štepami polysiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, uvedené štepy, alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík. Elastomérna kompozícia môže byť tiež zmesou dvoch uvedených možností.

Aj keď môže byť prostriedok napríklad implantát tvorený len plochým jadrom, ktoré sa skladá z elastomérnej matrice s aktívnou látkou (látkami) v nej dispergovanými, je jadro výhodne uzavreté v membráne. Membrána je obvyčajne vyrobená z elastoméru.

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu je tiež membrána vyrobená z elastomérnej kompozície založenej na siloxáne zahŕňajúcej aspoň jeden elastomér a prípadne nesieťovaný polymér. Elastomérna kompozícia obsahuje polyalkylénoxidové skupiny, kde tieto polyalkylénoxidové skupiny sú v tomto elastoméri alebo polyméri prítomné buď ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, uvedené štepy, alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík. Elastomérna kompozícia môže byť tiež zmesou týchto možností.

Podľa ďalšej alternatívy môže byť matrica vyrobená z uvedenej elastomérskej kompozície, zatiaľ čo membrána je vyrobená z bežného PDMS (t. j. PDMS, ktoré neobsahuje polyalkylénoxidové skupiny). Alternatívne môže byť membrána vyrobená z uvedenej elastomérskej kompozície, zatiaľ čo matrica je vyrobená z bežného PDMS.

Výroba implantátov

Implantáty podľa vynálezu môžu byť vyrobené pomocou štandardných techník. Terapeuticky aktívna látka je zmiešaná s polymérom matrica jadra ako je PDMS, alebo sú zložky tvoriace elastomérsku kompozíciu, ako je definovaná, spracované do požadovaného tvaru hnetením, odlieváním, vytlačovaním alebo inou vhodnou metódou. Membránová vrstva môže byť aplikovaná na jadro pomocou známych metód, ako je mechanické potaľovanie, napúšťanie alebo mäčanie. Referencie je možno nájsť v USA patentoch 3832252, US 3854480 a 4957,119. Najmä vhodná metóda na prípravu implantátov je opísaná vo fínskom patente FI 97947. Tento patent opisuje vytlačovaciu technológiu, kde sú predpripravené tyčinky obsahujúce aktívnu látku pokrývané vonkajšou membránou. Každá takáto tyčinka je napríklad nasledovaná ďalšou tyčinkou bez aktívnej látky. Vzniknuté vlákno je sekané v oblasti tyčiniek, ktoré neobsahujú žiadnu aktívnu látku. V tomto prípade nie je treba žiadne zvláštne utesnenie koncov implantátov.

Vnútromaternicové a intracervikálne prostriedky

Vnútromaternicové prostriedky sa môžu vyrobiť známou technológiou. Výhodným vnútromaternicovým prostriedkom (IUD) alebo intracervikálnym prostriedkom obvyčajne používaným je teliesko tvaru T vyrobené z plastického materiálu, ako je polyetylén. Teliesko sa skladá z predĺženého člena (stopky) na jednom konci a priečného člena majúceho dve krídla. Predĺžený člen a priečny člen, ak je umiestnené v maternici, vytvorí teliesko tvaru T. Prostriedok je vybavený dostatočne dlhou niťou, ktorá prechádza von kanálom krčka maternice, ak je prostriedok umiestnený v maternici. IUD:s uvoľňujúcimi liekmi majú rezervoár s liekom v predĺženom člene. Tento rezervoár lieku je výhodne matrica, ktorá je tvorená elastomérsou maticou s aktívnou látkou (látkami) v nej dispergovanými. Výhodne je matrica uzatvorená v membráne. Membrána je obvyčajne vyrobená z elastoméru.

Rezervoár umiestnený pozdĺž stopky T-telieska môže byť vyrobený rovnako ako opísaný implantát. Alternatívne môže byť matrica najskôr aplikovaná na stopku a potom je matrica vybavená membránou.

Matrica a membrána rezervoáru lieku v IUD môžu byť vyrobené z rovnakého elastoméru ako opísané implantáty.

Lieky

Antiprogestínové látky použiteľné podľa vynálezu sú zlúčeniny, ktoré sa aspoň do istej miery uchádzajú s progesterónom o jeho receptor, a ktoré zabraňujú účinku progesterónu na úrovni receptora. Tieto zlúčeniny môžu byť relatívne čistými antiprogestínmi, t. j. zlúčeninami bez iných významných hormonálnych aktivít. Tieto zlúčeniny môžu tiež mať istý stupeň iných hormonálnych aktivít napríklad antiandrogénne a/alebo antiglukokortikoidné aktivity. Výhodné sú na účely podľa vynálezu tiež zlúčeniny, ktoré majú tiež istý stupeň gestagénnej aktivity, a ktoré sú charakterizované prechodnými McPhail stavmi medzi tými pre antiprogestíny bez podstatnej gestagénnej aktivity a progestíny. Je tiež známe, že zlúčeniny s antiprogestínnymi vlastnosťami môžu mať tiež určitú vlastnú estrogénnu aktivitu.

Výhodné antiprogestínne zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť steroidného alebo nesteroidného pôvodu.

Príklady antiprogestínov, ktoré môžu byť použité vo vynáleze, sú

11beta-[(4-(dimetylamino)fenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(1-propynyl)-4,9-estradien-3-ón (mifepristón),
11beta-[(4-(dimetylamino)fenyl)-17beta-hydroxy-17 alfa-(1-propynyl)-18-homoestra-4,9-dien-3-ón,
11beta-[(4-(dimetylamino)fenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(1-propynyl)-17α-homoestra-4,9,16-trien-3-ón,
a ďalšie súvisiace zlúčeniny opísané v USA patentoch 4386085, 4447424, 4519946 a 4634695;
11beta-((4-dimetylamino)fenyl)-17alfa-hydroxy-17beta-(3-hydroxypropyl)13α-metyl-estra-4,9-dien-3-ón
(onapristón)
a ďalšie zlúčeniny opísané v USA patente č. 4780461 a EP 129499;
(Z)-11beta-[(4-dimetylamino)fenyl]-17beta-hydroxy-17alfa-(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-ón (li-
lopristón)
a ďalšie zlúčeniny opísané v USA patente č. 4609651;
11beta-(4-acetylfenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-ón,
(Z)-11beta-(4-acetylfenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-ón
a ďalšie zlúčeniny opísané v USA 5089635 a EP 190759;
11beta-(4-metoxifenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-etynyl-4,9-estradien-3-ón
a ďalšie zlúčeniny opísané v Steroids 37 (1981), 361-382;

- (Z)-11beta-[4-(dimetylamino)fenyl]-17beta-hydroxy-17alfa-(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-ón
a ďalšie zlúčeniny opísané v EP 404283 a USA 5728689 rovnako ako deriváty 11beta-aryl-estrén opísané v
napr. USA 5843933 a US 5843931,
- 5 4-[17β-metoxý-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-(E)-oxím,
4-[17β-hydroxy-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-(E)-oxím
a ďalšie zlúčeniny opísané v USA 5693628 a EP 648778;
- 4-[17β-metoxý-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etylamo)karbonyl]-
oxím,
- 10 4-[17β-metoxý-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etoxy)karbonyl]oxím
a ďalšie zlúčeniny opísané v USA 5576310 a EP 648779;
- 4-[17β-metoxý-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etylthio)karbonyl]-
oxím,
- 4-[17β-metoxý-17α-(etoxy)metyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etylthio)karbonyl]oxím,
4-[17β-hydroxy-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(n-propylthio)karbo-
nyl]oxím
- 15 a ďalšie zlúčeniny opísané v DE 19809845 a WO 99/45023;
- (Z)-6'-(4-kyanofenyl)-9,11α-dihydro-17beta-hydroxy-17α-[4-(1-oxo-3-metylbutoxy)-1-butenyl]-4'H-nafto-
[3',2',1':10,9,11]estr-4-en-3-ón,
- (Z)-6'-(4-kyanofenyl)-9,11α-dihydro-17beta-hydroxy-17α-[3-(1-oxo-3-metylbutoxy)-1-propenyl]-4'H-nafto-
[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dien-3-ón
- 20 a ďalšie zlúčeniny opísané v DE 196 52 408 a W098/24803 a tiež v DE 4434488, DE 4216003 a DE
4216004;
- (Z)-6'-(4-kyanofenyl)-9,11α-dihydro-17beta-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propenyl)-4'H-nafto-
[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dien-3-ón,
- 25 (Z)-6'-(3-pyridinyl)-9,11α-dihydro-17beta-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propenyl)-4'H-nafto-[3',2',1':10,9,11]-
estra-4,15-dien-3-ón,
- 11β-(4-acetylfenyl)-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluoretyl)estra-4,9-dien-3-ón,
6'-(acetyloxy)-9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluoretyl)-4'H-nafto[3',2',1':10,9,11]estr-4-
-en-3-ón,
- 30 9,11α-dihydro-17β-hydroxy-6'-(hydroxymetyl)-17α-(1,1,2,2,2-pentafluoretyl)-4'H-nafto[3',2',1':10,9,11]estr-
-4-en-3-ón
a ďalšie zlúčeniny opísané vo WO 98/34947;
- 11beta-(4-acetylfenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17alfa-chola-4,9,20-trien-3ón,
11beta-(4-metoxýfenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17alfa-chola-4,9,20-trien-3-ón
- 35 a ďalšie zlúčeniny opísané v USA 5292878;
- (Z)-11beta,19-[4-(3-pyridinyl)-o-fenylén]-17beta-hydroxy-17α-[3-hydroxy-1-propenyl]-4-androsten-3-ón,
(Z)-11beta,19-[4-(4-kyanofenyl-o-fenylén)]-17beta-hydroxy-17α-[3-hydroxy-1-propenyl]-4-androsten-3-ón
a ďalšie zlúčeniny opísané vo WO 93/23020 a USA 5439913;
- 11beta-[4-(1-metyletenyl)fenyl]-17α-hydroxy-17beta-(3-hydroxypropyl)-13α-estra-4,9-dien-3-ón,
11beta-[4-(3-furanyl)fenyl]-17α-hydroxy-17beta-(3-hydroxypropyl)-13α-estra-4,9-dien-3-ón
- 40 a ďalšie zlúčeniny opísané v EP 349481 a USA 5446036;
- 4',5'-dihydro-11beta-[4-(dimetylamino)fenyl]-6beta-metylspiro[estra-4,9-dien17beta,2'(3'H)-furan]-3-ón,
4',5'-dihydro-11beta-[4-(dimetylamino)fenyl]-7beta-metylspiro[estra-4,9-dien-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ón
a ďalšie zlúčeniny opísané v USA 4921845 a EP 321010;
- 45 4beta,17α-dimetyl-17beta-hydroxy-3-oxo-4α,5-epoxy-5α-androstan-2α-karbonitril,
7α-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol.

Ďalšie príklady aktívnych látok sú

- 11beta-aryl-estradiény opísané napr. v USA patentoch 4829060, 4814327 a 5089488;
- 50 11beta-aryl-4,9-gonadiény a 11beta-aryl-13-alkyl-4,9-gonadiény opísané napríklad v USA patentoch
5739125; 5407928 a 5273971,
- 1beta-aryl-6-alkyl (alebo alkenyl alebo alkynyl) steroidy opísané napríklad v EP 289073;
- 10beta, 11beta-prepojené steroidy opísané v napr. USA 5093507;
- 11beta-aryl-14beta-steroidy opísané v napr. USA 5244886 a EP 277676;
- 55 19,11beta-prepojené steroidy opísané v napr. USA 5095129, USA 5446178, USA 5478956, USA 5232915,
EP 559690, a EP 283428;

Ako príklady nesteroidných zlúčenín je možné uviesť

1-arylsulfonyl, arylkarbonyl a 1-arylfosfonyl-3-fenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazíny, ako je

3-(4-chlór-3-trifluormetylfenyl)-1-(4-jodbenzensulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín; (R,S) 3-(4-chlór-3-trifluormetylfenyl)-1-(4-jodbenzensulfonyl)-6-metyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazín;
 3-(3,4-dichlórfenyl)-1-(3,5-dichlórbenzoyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín;
 3-(3,4-dichlórfenyl)-1-(2,5-dichlórbenzensulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín
 a ďalšie zlúčeniny opísané v USA 5684151;

1-arylsulfonyl, arylkarbonyl a aryltiokarbonyl pyridazínové deriváty, ako je
 7,8-dibróm-3,4-diazo-1,2,3,10,10 α -hexahydro-3-(4-jodbenzensulfonyl)fenantrén,
 7-chlór-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10 α -hexahydro-3-(2,5-dichlórbenzensulfonyl)fenantrén
 a ďalšie zlúčeniny opísané v USA 5753655;
 nesteroidné zlúčeniny, ktoré sú modulátory (t. j. agonisty a antagonisty) steroidných receptorov, ako sú
 1,2-dihydro-[1,2-g]chinolín deriváty 1,2-dihydro-chromeno-[3,4-f]chinolín deriváty
 a zlúčeniny opísané v USA patentoch US 5688808, 5693646, 5693647, 5696127, 5696130 a 5696133.
 Najvýhodnejšie zlúčeniny sú tie, ktoré sú vymenované skôr.

Typické choroby a stavy, ktoré môžu byť liečené látkami majúcimi antiprogestínové vlastnosti

Zlúčeniny vzorca (I) vo WO 98/34947 sú kompetitívne agonisty progesterónu, ktoré bránia väzbe progesterónu vo väzbe na receptor. Súčasne sú ďalšie vedľajšie endokrinné účinky, ako je napríklad androgénna estrogénna alebo antiglukokortikoidná aktivita minimálna alebo úplne chýba. Zlúčeniny sa môžu použiť na antikoncepciu, na liečbu hormonálnej nerovnováhy, na začatie menštruačného cyklu a začiatok pôrodu. Ďalšími indikáciami sú substitučné hormonálne terapie (WO-A 94/18983), liečba bolestí spojených s bolestivou menštruáciou, endometriózou (PE-A 0 266 303) rovnako ako liečba myómov.

Zlúčeniny opísané vo vynáleze sú rovnako vhodné na liečbu hormonálne dependentných karcinómov. Ďalej v kombinácii s ďalšími účinnými látkami, ako sú antiestrogény zlúčeniny opísané v tomto vynáleze, môžu byť použité na liečbu hormonálne dependentných tumorov (EP-A 0 310 542) a na antikoncepciu (WO 96/19997). Bez obmedzenia rozsahu vynálezu môžu byť týmito antiestrogénmi napríklad tamoxifén, ICI 182.780, antiestrogény opísané v PCT/EP97/04517 a inhibitory aromatázy, ako je fadrozol, formestan, letrozol, anastrozol alebo atamestan, alebo iné terapeuticky aktívne látky s antiestrogénnymi vlastnosťami.

Mnoho antiprogestínových zlúčenín je rovnako použiteľných na prevenciu a/alebo liečbu osteoporózy.

Antiprogestíny v kombinácii napríklad s analógmi gonadotropínu uvoľňujúceho hormón môžu byť tiež použité na liečbu od estrogénu závislých porúch vaječníkov ako je endometrióza, maternicové leiomyómy, PMS (predmenštruačný syndróm) alebo DUB (dysfunkcia maternicového krvácania), metóda bez rýchlej straty hustoty kostí ako v prípade analógov GnRH samotných (US 5681817). Antiprogestíny v kombinácii so syntetickými inhibítormi progesterónu sú vhodné na liečbu endometriózy, dysmenorei a na hormónoch dependentných tumorov (napr. USA 5795881). Antiprogestíny v kombinácii s estrogénmi sú vhodné pre substitučnú hormonálnu terapiu žien.

Antiprogestíny sa môžu tiež použiť v kombinácii s ďalšími hormónmi, progestínmi, mezoprogestínmi alebo ďalšími terapeuticky aktívnymi látkami, ako je flutamid, hydroxy-flutamid, prostaglandíny, glukokortikoidy atď.

Požadované dávky antiprogestínových látok sú uvedené v literatúre. Vhodné rozsahy dávok sa líšia najmä v závislosti od stavu, ktorý sa má liečiť, závažnosti stavu, času trvania liečby, cesty podávania a konkrétnej použitej zlúčeniny.

Ako príklad sa môže uviesť:

- zlúčeniny podľa USA 5753655 pre antikoncepciu, menopauzu, endometriózu, rakovinu prsníka, synchronizovanie cyklu, ukončenie tehotenstva, indukciu pôrodu alebo osteoporózu, najlepšie antikoncepciu, endometriózu a osteoporózu: 1 - 500 mg/kg, výhodne 10 - 100 mg/kg/deň,
- mifepristón (0,05 - 10 mg/kg, výhodne 0,5 - 5,0 mg/kg /deň),
- zlúčeniny podľa USA 5516769 na kontrolu plodnosti, bez zabránenia ovulácie: orálny príjem 0,01 - 1 mg, 0,05 - 0,5 mg
- zlúčeniny podľa USA 5439913 pre antikoncepciu (inhibíciu tvorby endometriálnych žliaz a rastu epitelu, znemožnenie usídlenia oplodneného vajíčka v maternici, v dávkach menších než na inhibíciu ovulácie a menších než na indukciu potratu): 0,25 - 50 mg/deň/implantát, vaginálny krúžok.

Požadovaná denná dávka lieku *in vivo* pre určitý liečený stav pre určitú konkrétnu účinnú látku a cestu podania môže byť dosiahnutá pomocou prostriedku podľa vynálezu najmä voľbou elastomérskej kompozície matrice alebo membrány, alebo obidvoch tak, že obsahujú vhodné množstvo polyalkylénoxidových skupín. Zvyšujúce sa koncentrácie týchto skupín v prostriedku zvyšujú permeáciu lieku. Navyše k množstvu polyalkylénoxidových skupín v elastoméri môžu byť mienené ďalšie parametre, ako je veľkosť a forma prostriedku, množstvo účinnej látky atď. a tieto parametre ovplyvňujú dennú dávku uvoľnenú z tohto prostriedku. Ur-

číté, ale nie neprimerané, experimentovanie je niekedy nevyhnutné na zistenie najvýhodnejších parametrov pre každú kombináciu. Príklady uvedené ďalej poskytujú nevyhnutný návod pre tieto experimenty.

5 Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 ukazuje denné *in vitro* uvoľňovanie antiprogestínu z implantátov opísaných v príklade 11 (prostriedok 1 ako kosoštvorce: 5 mm dlhé jadro založené na PDMS; prostriedok 2 ako štvorčeky: 5 mm dlhé jadro založené na novej elastomérnej kompozícii a prostriedok 3 ako trojuholníčky: 13 mm dlhé jadro založené na novej elastomérnej kompozícii).

Obr. 2 ukazuje denné *in vitro* uvoľňovanie antiprogestínu z IUD:s opísané v príklade 12 (prostriedok 4 ako kosoštvorce: 19 mm dlhé jadro založené na PDMS; prostriedok 5 ako štvorčeky: 19 mm dlhé jadro založené na novej elastomérnej kompozícii).

Obr. 3 ukazuje denné *in vitro* uvoľňovanie antiprogestínu z implantátov opísaných v príklade 13 (prostriedok 6 ako kosoštvorce: 15 mm dlhé jadro založené na PDMS; prostriedok 7 ako štvorčeky: 15 mm dlhé jadro založené na novej elastomérnej kompozícii).

Obr. 4 ukazuje denné *in vitro* uvoľňovanie antiprogestínu z IUD:s opísané v príklade 14 (prostriedok 8 ako kosoštvorce: 19 mm dlhé jadro založené na PDMS; prostriedok 9 ako štvorčeky: 19 mm dlhé jadro založené na novej elastomérnej kompozícii).

Obr. 5 ukazuje denné *in vitro* uvoľňovanie antiprogestínu z IUD:s opísané v príklade 15 (prostriedok 10 ako kosoštvorce: 15 mm dlhé jadro založené na PDMS; prostriedok 11 ako štvorčeky: 15 mm dlhé jadro založené na novej elastomérnej kompozícii).

Vynález je ďalej opísaný do väčších detailov pomocou príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady 1 až 10 opisujú prípravu membrán vyrobených z rôznych elastomérnych kompozícií.

Pripravili sa elastoméne kompozície rôznych typov (A - J). Pripravili sa kompozície, ktoré sa navzájom líšili v zastúpení PEO skupín. Testovali sa elastoméne membrány reprezentujúce rôzne kompozície vzhľadom na rýchlosť permeácie rôznych aktívnych látok.

Pripravené elastoméne kompozície

V elastomérnych kompozíciách A - H opísaných neskôr bola na zosieťovanie t. j. na vytvorenie sieťovej štruktúry použitá adičná reakcia medzi vinylovými skupinami a silylhydridovými skupinami. Siloxánový polymér s hydridovými funkčnými skupinami slúži ako sieťovacie činidlo obsahujúce aspoň dve Si-H skupiny, ktoré reagujú s dvojistou väzbou uhlík-uhlík polyméru, ktorý je sieťovaný. Membrány vyrobené z elastomérnych kompozícií I a J sa pripravili z peroxidu ako katalyzátora na sieťovanie a v tomto prípade vinylové, alebo metylové skupiny reagujú za vzniku väzieb uhlík-uhlík. Pri všetkých typoch kompozícií okrem kompozícií typov A, D, F a H sa najskôr pripravila bázičná polymérna zmes a v tomto prípade sú všetky polyméry s vinylovými skupinami a plnivá alebo polyméry obsahujúce vinylové skupiny, ktoré obsahujú plnivo, zmiešané spolu. Použitým plnivom je oxid kremičitý. Kompozície typov A, D, F a H obsahuje každá len jeden polymér obsahujúce vinylové funkčné skupiny a teda sú sami osebe bázičnými polymermi. Bázičná polymérna zmes sa rozdelila do dvoch častí I a II. Katalyzátor sa pridal k časti I a sieťujúce činidlo a inhibitor k časti II. Časti I a II sa spojili tesne pred zosieťovaním. Získaná zmes sa zosieťovala pri teplotách, ktoré boli vyššie než rozkladná teplota inhibítora, a za ktorých prebiehala sieťovacia reakcia požadovanou rýchlosťou.

Zmes pre danú kompozíciu môže sa pripraviť tiež priamo v jednom kroku a v tomto prípade sú zložky pridané v nasledujúcom poradí: polymér s vinylovými skupinami, inhibitor, katalyzátor a sieťovacie činidlo. Nasledujúca tabuľka opisuje elastoméne membrány rôznych typov kompozícií a ich vstupné zložky.

Tabuľka 1

Typ kompozície	Polyméry obsahujúce vinylové skupiny v bázekej polymérnej zmesi	Sieťovacie činidlo
	α,ω -divinyléter polyetylén oxid-polydimetylsiloxán multi-blok-kopolymér (PEO-(PDMS-PEO) _n)	siloxán s hydridovou funkčnou skupinou
B	PEO-(PDMS-PEO) _n a siloxánový kopolymér obsahujúci plnivo	siloxán s hydridovou funkčnou skupinou
C	PEO-(PDMS-PEO) _n zvlášť alebo spoločne so siloxánovým polymérom, ktorý obsahuje alebo neobsahuje plnivo	α,ω -bis(dimetylsilylhydrid)-polydimetylsiloxán-polyetylénoxid multiblok kopolymér (PDMS-(PEO-PDMS)) zvlášť alebo spoločne so siloxánom s hydridovou funkčnou skupinou
D	α,ω -divinyléter polyetylén oxid (PEODIVI)	siloxán s hydridovou funkčnou skupinou
E	PEODIVI a siloxánový polymér, ktorý obsahuje alebo neobsahuje plnivo	siloxán s hydridovou funkčnou skupinou
F	PEO-štepéný dimetyl siloxán – metylvinylsiloxán kopolymér (PDMS-PEO štepéný kopolymér)	siloxán s hydridovou funkčnou skupinou
G	PDMS-PEO štepéný kopolymér a siloxánový polymér, ktorý obsahuje alebo neobsahuje plnivo	siloxán s hydridovou funkčnou skupinou
H	α,ω -dialyl éter polyetylén oxid-polydimetylsiloxán multiblok kopolymér (PEO-(PDMS-APEO) _n)	siloxán s hydridovou funkčnou skupinou
I	PEO-(PDMS-PEO) _n a siloxánový polymér, ktorý obsahuje alebo neobsahuje plnivo	Peroxid
J	PDMS-PEO štepéný kopolymér zvlášť alebo spoločne so siloxánovým polymérom, ktorý obsahuje alebo neobsahuje plnivo	Peroxid

Príklad 1

- 5 Elastoména membrána pripravená z kompozície typu A
 Zložky použité na prípravu elastoménej membrány:
 α,ω -divinyléter PEO-PDMS blok kopolymér, kde množstvo PEO bolo 27,0 hmotn. % a obsah vinylových skupín bol 0,186 mmol/g.
 - Platinový katalyzátor Silopren U Katalysatoren Pt-D (Bayer AG), ktorý obsahuje komplex platina-siloxán vo vinylovej skupine obsahujúcej siloxánovú maticu. Obsah platiny bol 1 hmotn. % a obsah vinylových skupín bol 0,5 mmol/g.
 - Sieťovacie činidlo α,ω -di(trimetylsilyl)dimetylsiloxán-hydrometylsiloxán (DMS-HMS) kopolymér Silopren U Vernetzer 730 (Bayer AG) majúci Si-H obsah 7,1 mmol/g, molárna hmotnosť 2800 g/mol a pomer DMS skupín k HMS skupinám 1 : 1.
 15 - Inhibitor 1-etylnyl-1-cyklohexanol (ETCH, Aldrich) majúce teplotu rozkladu 40 °C.

PEO-(PDMS-PEO)_n, ktorý sa použil ako východisková látka, sa pripravil nasledujúcim spôsobom:

- 50 g bezvodého α,ω -divinyl éter polyetylén oxidu (PEODIVI) majúceho molárnu hmotnosť 268 g/mol sa navázilo do trojhrdlej banky. Ďalej sa do rovnakej nádoby pridalo 129,87 g α,ω -bis(dimetylsilylhydrid)polydimetyl siloxánu (PDMSDIH, Mm = 717 g/mol) a toluén v množstve predstavujúcom 30 % hmotnosti zmesi a to toluén vysušený destiláciou. Nakoľko boli vinylové skupiny prítomné v reakčnej zmesi v nadbytku (3 mol %), boli v konečnom produkte získané vinylové skupiny na oboch koncoch, čo je nevyhnutné pre následnú sieťovacie reakciu. Reakčný roztok sa miešal na magnetickom miešadle rýchlosťou 200 otáčok za minútu a do reakčnej zmesi sa privádzal suchý kyslík, aby sa zabránilo deaktivácii katalyzátora. Reakčná zmes sa zahriala na 50 °C a potom sa cez stenu pridal katalyzátor (Pt(0) divinyl-tetrametyl disiloxánový komplex). Množstvo platiny bolo 30 ppm, vzhľadom na množstvo reaktantov. Polymerizácia sa ďalej sledo-

vala pomocou IR, dokiaľ nebola reakcia kompletná (vymiznutie Si-H píku pri 2130 cm^{-1}), čo trvalo približne 4 hodiny. Po ukončení polymerizácie sa toluén z roztoku oddestiloval zvýšením teploty na $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ a znížením tlaku na $0,5\text{ kPa}$ po dobu 1 h.

- 5 Na prípravu elastoméru sa najskôr pripravili dve zmesi, časti I a II. Časť I obsahovala PEO-(PDMS-PEO)_n a platínový katalyzátor. Časť II obsahovala PEO-(PDMS-PEO)_n, sieťovacie činidlo a inhibitor. Časti I a II sa spojili miešaním bezprostredne pred sieťovaním.

Množstvo zložiek v príklade kompozície v konečnej zmesi na sieťovanie bolo nasledujúce:

- 10 - bázičný polymér PEO-(PDMS-PEO)_n 94,87 hmotn. %,
 - platínový katalyzátor 0,1 hmotn. %,
 - sieťovacie činidlo 5,00 hmotn. %,
 - inhibitor 0,03 hmotn. %.

- 15 Časť I sa pripravila v nádobe mixéra 5,489 g bázičného polyméru a 0,011 g platínového katalyzátora sa navážilo do miešacej nádoby. Zložky sa miešali, dokiaľ zmes nebola homogénna.

Sieťovacie činidlo a inhibitor sa spojili pred zmiešaním s časťou II. Zmes sieťovacieho činidla a inhibítora sa pripravila navážením 0,059 g ETCH a 9,941 g Silopren U Vernetzer 730 do sklenenej nádoby a miešaním zmesi na vodnom kúpeli $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokiaľ sa ETCH úplne nerozpustil v sieťovacom činidle. Množstvo inhibítora v zmesi bolo 0,59 hmotn. %.

- 20 Časť II sa pripravila v nádobe mixéra. Plášť nádoby sa chladil prúdením vody na hodnotu nižšiu než teplota laboratória, aby nedochádzalo k nárastu teploty vplyvom frikcie nad teplotou rozkladu inhibítora. 4,947 g PEO-PDMS blokového kopolyméru a 0,553 g zmesi sieťovacieho činidla a inhibítora sa navážilo do miešanej nádoby. Zložky sa miešali, dokiaľ zmes nebola homogénna.

- 25 Časti I a II sa spojili bezprostredne pred sieťovacou reakciou, pridaním 15 gramov časti I a 5 gramov časti II do miešanej nádoby mixéra. Zložky sa miešali, dokiaľ zmes nebola homogénna. Zmes sa vybrala a umiestnila do vakuu, aby došlo k odstráneniu všetkých bublín. Navážili sa štyri dávky zmesi po 2 g a sieťovalo sa lisovaním za tepla.

- 30 Odvážená zmes sa umiestnila medzi dve FEP oddeľovacie membrány uprostred kovovej guľatej formy majúcej hrúbku 0,4 mm a vnútorný priemer 8 cm. Zmesi, spoločne s formami a FEP membránami, sa umiestnili medzi kompresné povrchy teplého lisu, pričom povrchy sa vopred vyhriali na $115\text{ }^{\circ}\text{C}$. Povrchy sa stlačili na tlak 20 MPa počas 5 minút. Tlak sa potom uvoľnil a membrána sa nechala pri izbovej teplote počas 24 hodín. Z membrán sa pomocou korkovrtu vysekali testovacie kolíčka s priemerom 22 mm.

Príklad 2

- 35 Elastoména membrána zo zmesi typu B

Zložky použité na prípravu elastoménej membrány:

- PEO-(PDMS-PEO)_n rovnaký ako v príklade 1, s tým rozdielom, že množstvo PEO sa zvýšilo na 28,0 hmotn. % a obsah vinylu na 0,24 mmol/g zvýšením podielu PEODIVI pri syntéze blokového kopolyméru.
 - Katalyzátor, sieťovacie činidlo a inhibitor boli rovnaké ako v príklade 1.

- 40 Siloxánovým polymérom obsahujúcim plnivo bol dimetylsiloxán-vinylmetylsiloxán (DMS-VMS) kopolymér obsahujúci oxid kremičitý ako plnivo s molárnou hmotnosťou $M_m = 400\ 000\text{ g/mol}$. Obsah vinylu v zmesi bol 0,011 mmol/g. V polyméri bolo 36 hmotn. % oxidu kremičitého povrchovo upraveného α,ω -bis-(trimetylhydroxysilyl)polydimetylsiloxán ($M = 520\text{ g/mol}$), ktorý bol v zmesi prítomný v množstve 12 hmotn. %.

- 45 Množstvo zložiek v zmesi pre sieťovanie bolo v tomto prípade nasledujúce:

- 50 - PEO-(PDMS-PEO)_n 32,8 hmotn. %,
 - DMS-VMS kopolymér obsahujúci oxid kremičitý ako plnivo, 60,9 hmotn. %,
 - platínový katalyzátor 0,1 hmotn. %,
 - sieťovacie činidlo 6,19 hmotn. %,
 - inhibitor 0,03 hmotn. %.

Najskôr sa v nádobke mixéra pripravila zmes základného polyméru. Odvážilo sa 4,2 g PEO-(PDMS-PEO)_n blokového kopolyméru a 7,8 g DMS-VMS kopolyméru obsahujúceho oxid kremičitý ako plnivo. Zložky sa miešali, dokiaľ nebola zmes homogénna.

- 55 Časť I sa pripravila rovnako ako v príklade 1.

Rovnako ako v príklade 1 sa sieťovacie činidlo a inhibitor zmiešali pred zamiešaním do časti II, s tým rozdielom, že odvážené množstvo ETCH bolo 0,048 g a Siloprenu U Vernetzer 730 bolo 9,952 g. Množstvo inhibítora v zmesi bolo 0,48 hmotn. %.

- 60 Časť II sa pripravila rovnako ako v príklade I, s tým rozdielom, že navážka základnej polymérnej zmesi bola 4,816 g a zmesi sieťovacieho činidla a inhibítora bolo 0,684 g.

Časti I a II sa zmiešali rovnako ako v príklade I. Odvážili sa štyri dávky zmesi po 2,1 g a následne sa zosieťovali pri lisovaní za horúca ako v príklade 1.

Príklad 3

- 5 Elastoména membrána zo zmesi typu C
 Zložky použité na prípravu elastoménej membrány:
 - PEO(-PDMS-PEO)_n rovnaký ako v príklade 2. Katalyzátor a inhibítor boli rovnaké ako v príklade 1 a 2.
 - Kopolymér dimetylsiloxán-vinylmetylsiloxán (DMS-VMS) obsahujúci ako plnivo oxid kremičitý bol rovnaký ako v príklade 2.
 10 - Použitým sieťovacím činidlom bol PDMS-(-PEO-PDMS)_n kopolymér s obsahom Si-H 0,26 mmol/g a množstvo PEO bolo 23,6 hmotn. %.

Uvedené sieťovacie činidlo sa pripravilo nasledujúcim spôsobom:

- 15 Do trojhrdlej banky sa navážilo 40 g bezvodého α,ω -divinyléter polyetylénoxidu (PEODIVI) s molárnou hmotnosťou 246,3 g/mol. Do rovnakej nádoby sa ďalej odvážilo 129,4 g α,ω -bis(dimetylsilylhydrid)polydimetylsiloxánu (PDMSDIH, $M_n = 717$ g/mol) a 30 hmotn. % toluénu vysušeného destiláciou. Nakoľko sú v reakčnej zmesi dimetylsilylhydridové skupiny prítomné v nadbytku (10 mol %), sú v konečnom produkte dimetylsilylhydridové skupiny na oboch jeho koncoch. Reakčná zmes sa miešala na magnetickej miešačke rýchlosťou 200 otáčok za minútu, do reakcie sa privádzal suchý kyslík, aby sa zabránilo deaktivácii katalyzátora. Reakčná zmes sa zahriala na 50 °C a cez septum sa pridal katalyzátor (Pt(0)divinyl-tetrametyl siloxánový komplex). Množstvo platiny bolo 30 ppm vzhľadom na množstvo reaktantov. Polymerizácia sa monitorovala pomocou IR, dokiaľ nebola reakcia ukončená (zmiznutie vinylového píku pri 1600 cm⁻¹), čo trvalo približne 4 hodiny. Po polymerizácii sa toluén z roztoku oddestiloval zvýšením teploty na 65 °C a znížením tlaku na 0,5 kPa počas 1 hodiny.
 25 Množstvo zložiek v zmesi pre sieťovanie bolo v tomto prípade nasledujúce:
 - PEO(-PDMS-PEO)_n 1,10 hmotn. %,
 - DMS-VMS kopolymér obsahujúci oxid kremičitý ako plnivo, 85,50 hmotn. %,
 - platínový katalyzátor 0,1 hmotn. %,
 - sieťovacie činidlo α,ω -bis-(dimetylsilylhydrid) PEO-DMS 13,27 hmotn. %, 30
 - inhibítor 0,03 hmotn. %.

Najskôr sa v nádobe mixéra pripravila zmes základného polyméru. Odvážilo sa 0,15 g α,ω -divinyléter PEO-PDMS blokového kopolyméru a 11,85 g DMS-VMS kopolyméru obsahujúceho oxid kremičitý ako plnivo. Zložky sa miešali, dokiaľ nebola zmes homogénna.

- 35 Časť I sa pripravila rovnako ako v príklade 1. Rovnako ako v príklade 1 bolo sieťovacie činidlo a inhibítor zmiešaný pred zamiešaním do časti II, s tým rozdielom, že odvážené množstvo ETCH bolo 0,022 g a sa navážilo PDMS-(PEO-PDMS)_n blokového kopolyméru 9,978 g na miesto prípravku Vernetzer 730. Množstvo inhibítora v zmesi bolo 0,22 hmotn. %.

Časť II sa pripravila rovnako ako v príklade 1, s tým rozdielom, že navážka základnej polymérnej zmesi bola 4,04 g a zmesi sieťovacieho činidla a inhibítora bolo 1,46 g.

- 40 Časti I a II sa zmiešali rovnako ako v príklade 1. Odvážili sa štyri dávky zmesi po 2,1 g a následne sa zosieťovali pri lisovaní za horúca ako v príklade 1.

Príklad 4

- 45 Elastoména membrána zo zmesi typu D
 Zložky použité na prípravu elastoménej membrány:
 - α,ω -divinyléter polyetylénoxid (PEODIVI) (polyetylénglykoldivinyléter, Aldrich, $M_n = 240$ g/mol). Obsah vinylových skupín zistený titráciou bol 7,4 mmol/g.
 - Katalyzátor Gelest SIP 6831.0, platina-siloxánový komplex v xyléne, obsah platiny je 2,25 hmotn. %.
 - Sieťovacie činidlo a inhibítor boli rovnaké ako v príklade 1.
 50 Množstvo zložiek v zmesi pre sieťovanie bolo v tomto prípade nasledujúce:
 - PEODIVI 52,231 hmotn. %,
 - platínový katalyzátor 0,045 hmotn. %,
 - sieťovacie činidlo 47,694 hmotn. %, 55
 - inhibítor 0,030 hmotn. %.
- Najskôr sa rovnako ako v príklade 1 pripravila zmes sieťovacieho činidla a inhibítora, s tým rozdielom, že navážka inhibítora bola 0,0063 g a sieťovacieho činidla 9,9937 g. Množstvo inhibítora v zmesi bolo 0,063 % hmotnosti.
- 5,2231 g PEODIVI a 0,0045 g platínového katalyzátora sa zmiešalo v sklenenej banke. Potom sa do zmesi zamiešalo 4,772 g zmesi sieťovacieho činidla a inhibítora.

Do plochých hliníkových foriem sa navážilo 9 dávok zmesi po 0,8 g, kde tieto formy mali polomer 5 cm a na dnách FEP membrány. Formy sa umiestnili na 15 minút do vakuu 10 kPa pri 115 °C. Zo získaného elastoméru sa vysekali testovacie krúžky.

5 Príklad 5

Elastoména membrána zo zmesi typu E

Zložky použité na prípravu elastoménej membrány:

- PEODIVI, rovnaké ako v príklade 4.

- DMS-VMS kopolymér, rovnaký ako v príklade 2.

10 Katalyzátor, sieťovacie činidlo a inhibítor boli rovnaké ako v príklade 1.

Množstvo zložiek v zmesi pre sieťovanie bolo v tomto prípade nasledujúce:

- PEODIVI 11,37 hmotn. %,

- DMS-VMS kopolymér 64,46 hmotn. %,

15 - platínový katalyzátor 0,1 hmotn. %,

- sieťovacie činidlo 24,03 hmotn. %,

- inhibítor 0,03 hmotn. %.

Najskôr sa rovnako ako v príklade 1 pripravila zmes sieťovacieho činidla a inhibítora, s tým rozdielom, že navážka inhibítora bola 0,0125 g a sieťovacieho činidla 9,9875 g. Množstvo inhibítora v zmesi bolo 0,125 hmotn. %.

20 1,138 g PEODIVI a 6,446 g DMS-VMS kopolyméru sa zmiešalo v nádobe mixéra. Potom sa pridalo 0,01 g platínového katalyzátora a zmes sa mixovala, dokiaľ nebola homogénna. Potom sa do zmesi zamiešalo 2,406 g zmesi sieťovacieho činidla a inhibítora a zmes sa mixovala, dokiaľ nebola homogénna.

4 dávky po 2,1 g zmesi sa následne zosieťovali pri lisovaní za horúca rovnako ako v príklade 1.

25

Príklad 6

Elastoména membrána pripravená zo zmesi typu F

Zložky použité na prípravu elastoménej membrány:

30 - PDMS -PEO štepený kopolymér, kde obsah vinylu bol 0,0743 mmol/g a množstvo PEO bolo 1,28 hmotn. %.

- Katalyzátor, sieťovacie činidlo a inhibítor boli rovnaké ako pri zmesi A.

PDMS-PEO štepený kopolymér sa pripravil nasledujúcim spôsobom:

Navážilo sa 600 g oktametylcyklotetrasiloxánu (D_4), 9,28 g polydimetylsiloxán-polyetylénoxid roubovaného kopolyméru (Gelest, DBE-821, obsahujúceho 80 hmotn. % PEO), 6,18 g dimetylvinylsilylom na konci blokovaneho PDMS (blokátor koncov, Bayer Silopren U2) a 3,1 g tetrametyltetravinylcyklotetrasiloxánu. Reaktor sa naplnil dusíkom a pridali sa do nej odvážené chemikálie a zaplo sa miešanie. Teplota v reaktore bola zvýšená na 135 °C a do reakčnej zmesi sa pridal katalyzátor (kalium siloxánolát, 0,9 ml, 20 ppm K^+). Viskozita reakčnej zmesi sa začala rýchlo zvyšovať a 1 h po pridaní katalyzátora bolo možné katalyzátor deaktivovať zvýšením tlaku v reaktore na 200 kPa počas 15 minút pomocou oxidu uhličitého. Potom bola zo zmesi pomocou destilácie (1 kPa, 30 min., 135 °C) získaná svetlá cyklická zlúčenina (13 hmotn. %). Produkt $M_n = 190\,000$ g/mol.

40

Množstvo zložiek v zmesi pre sieťovanie bolo v tomto prípade nasledujúce:

- základný polymér PDMS-PEO štepený kopolymér, 96,10 hmotn. %,

45 - platínový katalyzátor 0,5 hmotn. %,

- sieťovacie činidlo 3,06 hmotn. %,

- inhibítor 0,34 hmotn. %.

Zmiešanie sieťovacieho činidla a inhibítora sa uskutočnilo rovnako ako v príklade 1, s tým rozdielom, že odvážené množstvo ETCH bolo 1,0 g a Siloprenu U Vernetzer 730 sa navážilo 9,0 g. Množstvo inhibítora v zmesi bolo 10 hmotn. %.

50

Zmiešalo sa 9,61 g PDMS-PEO štepeného kopolyméru a 0,05 g platínového katalyzátora. Pridalo sa 0,34 g zmesi sieťovacieho činidla a inhibítora a zmes sa miešala, dokiaľ nebola homogénna.

4 dávky po 2,1 g zmesi sa odvážili a následne zosieťovali pri lisovaní za horúca rovnako ako v príklade 1.

55

Príklad 7

Elastoména membrána pripravená zo zmesi typu G

Zložky použité na prípravu elastoménej membrány:

- PDMS -PEO štepený kopolymér bol rovnaký ako v príklade 6.

- DMS-VMS kopolymér bol rovnaký ako v príklade 2.

60 - Katalyzátor, sieťovacie činidlo a inhibítor boli rovnaké ako v príklade 1.

Množstvo zložiek v zmesi pre sieťovanie bolo v tomto príklade nasledujúce:

- PDMS-PEO štepený kopolymér, 26,75 hmotn. %,
- DMS-VMS kopolymér 72,31 hmotn. %,
- platínový katalyzátor 0,10 hmotn. %,
- sieťovacie činidlo 0,81 hmotn. %,
- inhibítor 0,03 hmotn. %.

Zmiešanie sieťovacieho činidla a inhibítora sa uskutočnilo rovnako ako v príklade 1, s tým rozdielom, že odvážené množstvo ETCH bolo 0,36 g a Siloprenu U Vernetzer 730 sa navážilo 9,64 g. Množstvo inhibítora v zmesi bolo 3,6 hmotn. %.

Zmiešalo sa 2,675 g PDMS-PEO štepeného kopolyméru a 7,231 g DMS-VMS kopolyméru obsahujúceho plnivo. Pridalo sa 0,01 g platínového katalyzátora a zmes sa miešala, dokiaľ nebola homogénna. Ďalej sa pridalo 0,084 g zmesi sieťovacieho činidla a inhibítora a zmes sa miešala, dokiaľ nebola homogénna.

4 dávky po 2,1 g zmesi sa odvážili a následne zosieťovali pri lisovaní za horúca rovnako ako v príklade 1.

Príklad 8

Elastomérna membrána pripravená zo zmesi typu H

Zložky použité na prípravu elastomérskej membrány:

- APEO(-PDMS-APEO)_n, kde množstvo PEO bolo 10,3 hmotn. % a obsah vinylu bol 0,063 mmol/g,
- katalyzátor bol rovnaký ako v príklade 4,
- inhibítor bol rovnaký ako v príklade 1,
- sieťovacím činidlom bol DMS-HMS kopolymér, ktorý obsahoval 22,5 hmotn. % metylhydridsiloxánových skupín (Gelest).

APEO(-PDMS-APEO)_n sa pripravil nasledujúcim spôsobom:

Do trojhrdlej banky sa navážil bezvodý α,ω -diallylpolyetylénoxid (PEODIAL) s molárnou hmotnosťou 520 g/mol, ktorý sa pripravil adaptáciou postupu uvedeného v publikácii Mei-Hui, Yang, Laing-Jong, Li, a Tsang-Feng, Ho, Synthesis and Characterization of polymethylsiloxán/polyetylén glykol monometyléter kopolymérov, J. Ch. Colloid & Interface Soc. 3(17), 1994, 19-28 a α,ω -bis(dimetylsilyl hydrid)polydimetyl siloxán (PDMSDIH, $M_n = 6000$ g/mol). Množstvo PEODIL bolo 1,38 g ($M_n = 520$ g/mol, 5,28 mmol alylových skupín) a množstvo PDMSDIH bolo 12 g (4,8 mmol hydridových skupín), obsah alylových skupín bol o 10 % väčší než hydridových skupín. Tak je zabezpečené získanie α,ω -diallyl zakončeného konečného produktu.

Do rovnakej nádoby sa ďalej odvážilo 45 hmotn. % reakčnej zmesi toluénu (7,2 g). Reakčná zmes sa miešala na magnetickom miešadle rýchlosťou 200 otáčok za minútu, zmesou sa prebublával suchý kyslík, aby sa zabránilo deaktivácii katalyzátora. Reakčná zmes sa zahriala na 60 °C. Potom sa cez septum pridal katalyzátor (Pt(0) divinyl-tetrametyl siloxánový komplex) a to opatrne po kvapkách. Množstvo platiny bolo 50 ppm vzhľadom na množstvo reaktantov. Polymerizácia prebiehala asi 6 hodín, pričom bola monitorovaná pomocou IR, dokiaľ nebola reakcia ukončená (zmiznutie píku Si-H pri 2130 cm⁻¹). Na odstránenie toluénu pomocou destilácie sa teplota zvýšila na 65 °C a tlak znížil na 0,5 kPa na 30 minút.

Množstvo zložiek v zmesi v tomto príklade bolo nasledujúce:

- APEO(-PDMS-APEO)_n 94,68 hmotn. %,
- platínový katalyzátor 0,5 hmotn. %,
- sieťovacie činidlo 4,7 hmotn. %,
- inhibítor 0,12 hmotn. %.

Zmiešalo sa 3,0 g APEO(-PDMS-APEO)_n, 0,0158 g katalyzátora, 0,0038 g inhibítora a 0,1489 g sieťovacieho činidla. Zo zmesi sa odstránili bublinky vzduchu a zmes sa zosieťovala v lise za horúca pri 110 °C počas 15 minút a potom sa vytvrdila pri 110 °C počas 15 minút.

Príklad 9

Elastomérna membrána pripravená zo zmesi typu I

Zložky použité na prípravu elastomérskej membrány:

- PEO(PDMS-PEO)_n, kde množstvo PEO bolo 5,0 hmotn. % a obsah vinylových skupín bol 0,04 mmol/g,
- DMS-VMS kopolymér obsahujúci ako plnivo oxid kremičitý bol rovnaký ako v príklade 2.
- Dichlórbenzoyl peroxid (Perkadox PD50 S, Nusil).

PEO(-PDMS-PEO)_n bol pripravený nasledujúcim spôsobom:

Do trojhrdlej banky sa navážilo 0,528 g bezvodého α,ω -divinyléterpolyetylénoxidu (PEODIVI) s molárnou hmotnosťou 240 g/mol. Do rovnakej nádoby sa ďalej odvážilo 10 g α,ω -bis(dimetylsilylhydrid)polydimetylsiloxánu (PDMSDIH) o molekulovej hmotnosti 6000 g/mol. PDMSDIH obsahoval hydridové skupiny

v množstve 0,04 hmotn. % a teda množstvo hydridových skupín v 10 g bolo 4 mmol a množstvo PEO-DIVI vinylových skupín bolo 4,4 mmol. Nakoľko sú v reakčnej zmesi vinylové skupiny prítomné v nadbytku (10 %), sú v konečnom produkte vinylové skupiny na oboch jeho koncoch, čo je podstatné pre následné sieťovanie. Ďalej, na uľahčenie miešania a na zabezpečenie, aby sa reakčná zmes nestala veľmi hustá, sa do reakčnej zmesi pridal toluén vysušený destiláciou tak, že jeho obsah bol 30 % hmotnosti (4,5 g). Reakčná zmes sa miešala na magnetickom miešadle rýchlosťou 200 otáčok za minútu, do reakcie sa privádzal suchý kyslík, čo zabránilo, aby katalyzátor prešiel do svojej kovovej formy a teda, aby sa zabránilo deaktivácii katalyzátora. Reakčná zmes sa zahriala na 50 °C a cez septum sa pridal katalyzátor (Pt(0) divinyl-tetrametyl siloxánový komplex). Množstvo platiny bolo 50 ppm vzhľadom na množstvo reaktantov. Katalyzátor sa pridával po kvapkách, aby sa zabránilo tvorbe horúcich miest v reakčnej zmesi. Po pridaní katalyzátora prebiehala reakcia 2 hodiny. Rozsah priebehu reakcie sa monitoroval pomocou IR (zmiznutie Si-H píku pri 2130 cm⁻¹). Po polymérizácii sa toluén z roztoku oddestiloval zvýšením teploty na 65 °C a znížením tlaku na 0,5 kPa počas 30 minút.

Množstvo zložiek v zmesi v tomto príklade bolo nasledujúce:

- PEO(-PDMS-PEO)_n 4,9 hmotn. %,
- DMS-VMS kopolymér s oxidom kremičitým ako plnidlom, 93,9 %,
- dichlórbenzoylperoxid (Perkadox PD50 S, Nusil), 0,12 hmotn. %.

Zmiešalo sa 5,0 g PEO(-PDMS-PEO)_n a 9,5 g DMS-VMS kopolyméru s oxidom kremičitým ako plnidlom. Do homogénnej zmesi sa zamiešalo 0,12 g peroxidového katalyzátora a zmes sa vytvrdila pri 115 °C a tlaku 20 MPa počas 5 minút a potom sa vytvrdila pri 150 °C počas 2 hodín.

Príklad 10

Elastoména membrána pripravená zo zmesi typu J

Zložky použité na prípravu elastoméru:

- PDMS-PEO štepený kopolymér rovnaký ako v príklade 6,
- dichlórbenzoyl peroxid Perkadox PD50 S.

Množstvo zložiek v zmesi v tomto príklade bolo nasledujúce:

- PDMS-PEO štepený kopolymér, 98,8 hmotn. %,
- dichlórbenzoyl peroxid Perkadox PD50 S 1,2 hmotn. %.

Zmiešalo sa 10 g PDMS-PEO štepeného kopolyméru a 0,12 g Perkadoxu PD50. Zmes sa vytvrdila pri 115 °C a tlaku 20 MPa počas 5 minút a potom sa vytvrdila pri 150 °C počas 2 hodín.

Nasledujúce príklady 11 až 15 ukazujú prostriedky na uvoľňovanie antiprogestínov. Tieto príklady rozdielov v uvoľňovaní liekov z rôznych matric a membrán. V týchto experimentoch sa použili rôzne typy kompozícií (A-C, E a G) a poly-(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxán) s alebo bez oxidu kremičitého ako plnidla.

Príklad 11

Implantáty opísané v tomto príklade rovnako ako v príklade 13 sa skladajú z troch častí: jadra s aktívnou látkou v polymérnej matrici, membrány obalujúcej jadro a silikónových koncových adhezívnych uzáverov.

- a) Antiprogestín obsahujúci implantát založený na novej elastomérskej kompozícii

Tento implantát obsahuje dva rôzne typy elastomérskej kompozície (B a E) a polydimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxán). Implantát zodpovedá prostriedku 2 na obr. 1.

Membrána:

26 dielov elastomérskej kompozície typu B, 71 dielov oxidom kremičitým-plneného polydimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxán), 10 ppm Pt-katalyzátora (reakcia zodpovedajúca), 0,03 dielov inhibítora (etynylcyklohexanol) a približne 2 diely polyhydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxán sieťovacieho činidla zmiešalo sa v dvojvalcovom hnietači. Zmes sa vytlačovala do tvaru rúrok s hrúbkou steny 0,2 mm a vytvrdila teplom.

Jadro:

29 dielov elastomérskej kompozície typu E, 29 dielov polydimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxánu), 10 ppm Pt-katalyzátora (reakcii zodpovedajúca), 0,02 dielov inhibítora (etynylcyklohexanol) a približne 2,4 dielov polyhydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxán) sieťovacieho činidla zmiešalo sa v dvojvalcovom hnietači a sa pridalo 39 dielov antiprogestínu označené v tabuľke 2 ďalej ako zlúčenina 4.

Zmes sa naniesla do PTFE-pokrytej formy z nehrdzavejúcej ocele, ktorá sa zahriala na 115 °C počas 30 minút. Jadrá sa vybrali, ochladili a nastrihali na požadovanú dĺžku (5 mm).

Príprava implantátu:

Rúrky membrány (dĺžky 50 mm) sa navlhčili cyklohexánom a vložili sa do nich jadrá. Cyklohexán sa odparil a konce sa uzavreli silikónovou lepiacou hmotou. Po 24 hodinách sa konce zastrihli za vzniku 2 mm koncových uzáverov.

- 5 b) Antiprogestín obsahujúci implantát založený na novej elastomérskej kompozícii
Tento implantát bol rovnaký ako ten opísaný v uvedenom bode a) až na to, že dĺžka jadra bola 13 mm. Tento implantát zodpovedá prostriedku 3 na obr. 1.

c) Antiprogestín obsahujúci implantát založený na použití PDMS

10

Membrána:

Silikónová membrána zodpovedá komerčne dostupnej oxidom kremičitým-plnenej poly(dimetylsiloxán) membráne a pripravila sa nasledujúcim spôsobom:

- 15 99 dielov oxidom kremičitým-plneného poly(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxánu), 10 ppm Pt katalyzátora (reakcii zodpovedajúci) a 0,03 dielov inhibítora (etynyl cyklohexanol) a približne 0,6 dielov poly-(hydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxán) sieťovacieho činidla zmiešalo sa v dvojvalcovom miešači. Zmes sa vytlačila do tvaru rúrok s hrúbkou steny 0,2 mm a tvrdila v šokovej peci. Rúrky membrány sa nastrihali na 50 mm dlhé kusky.

20 Jadro:

- 59,3 dielov komerčne dostupného poly-(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxánu), 0,4 dielov poly-(hydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxán) sieťovacieho činidla, 0,02 dielov etynylcyklohexanol inhibítora a 10 ppm Pt-katalyzátora (reakcii zodpovedajúceho) vo vinyl-metyl-siloxáne sa zmiešalo v mixéri, ktorý bol vybavený dvoma nádobami. Pridalo sa 40 dielov antiprogestínu označeného ako zlúčenina 4 v tabuľke 2 a zmes sa zmiešala v mixéri. Zmes sa naniesla do PTFE-pokrytej formy z nehrdzavejúcej ocele, ktorá sa následne zahriala na 115 °C počas 30 minút. Jadrá sa vybrali, ochladili a nastrihali na žiadanú dĺžku (5 mm).

25

Príprava implantátu:

- Rúrky membrány (dĺžky 50 mm) sa navlhčili cyklohexánom a vložili sa do nich jadrá. Cyklohexán sa odparil a konce sa uzavreli silikónovou lepiacou hmotou. Po 24 hodinách sa konce zastrihli za vzniku 2 mm koncových uzáverov. Tento implantát zodpovedá prostriedku 1 na obr. 1.

30

Príklad 12

- Vnútromaternicový prostriedok (IUD) opísaný v tomto príklade a v príkladoch 14 a 15 sa skladá z troch častí: jadra s aktívnou látkou v polymérnej matrici, membrány obalujúcej jadro a tela v tvare T z polyetylénu, na ktoré je pripevnené jadro obklopené membránou.

35

a) Antiprogestín obsahujúci IUD založený na novej elastomérskej kompozícii IUD obsahuje dve rôzne elastomérske kompozície typov (B, E) a poly(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxán). Tento implantát zodpovedá prostriedku 5 na obr. 2.

40

Membrána:

Membrána bola rovnaká ako v príklade 11 a)

Jadro:

- 29 dielov elastomérskej kompozície typu E, 29 dielov poly(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxán), 10 ppm Pt-katalyzátora (reakcii zodpovedajúceho), približne 0,02 dielov inhibítora (etynylcyklohexanol) a približne 2,4 dielov poly-(hydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxán) sieťovacieho činidla zmiešalo sa v dvojvalcovom miešači a pridalo sa 39 dielov antiprogestínu označené v tabuľke 2 ako zlúčenina 4. Zmes sa vytlačila do tvaru rúrok s hrúbkou steny 0,8 mm a tvrdila teplom. Jadrá sa ochladili a nastrihali na požadovanú dĺžku (19 mm).

50

Prípravu IUD:

Rúrky membrány (dĺžky 50 mm) a jadra sa navlhčili cyklohexánom a nasunuli na polyetylénové telo prostriedku tvaru T. Cyklohexán sa odparil.

b) Antiprogestín obsahujúci IUD založený na použití PDMS

55

Membrána:

Membrána bola rovnaká ako tá opísaná v príklade 11 c).

60

Jadro:

- 100 dielov komerčne dostupného poly-(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxánu), 0,4 dielov poly-(hydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxán) sieťovacieho činidla, 0,02 dielov inhibítora etynyl cyklohexanolu a 0,06 dielu platínového katalyzátora vo vinyl-metylsiloxáne zmiešalo sa vo dvoch nádobách mixéra. Pridalo sa 67 dielov antiprogestínu označeného v tabuľke 2 ako zlúčenina 4 a zmes sa miešala v mixéri. Potom sa zmes naniesla do PTFE-pokrytej formy z nehrdzavejúcej ocele, ktorá sa zahriala na +115 °C počas 30 minút. Jadrá sa vybrali, ochladili a nastrihali na požadovanú dĺžku (19 mm).

IUD:

- Rúrky membrány (dĺžky 50 mm) a jadrá sa navlhčili cyklohexánom a nasunuli na polyetylénové telo prostriedku tvaru T. Cyklohexán sa odparil. Tento implantát zodpovedá prostriedku 4 na obr. 2.

Príklad 13

- a) Antiprogestín obsahujúci implantát založený na novej elastomérskej kompozícii
Tento implantát obsahuje dve rôzne elastomérske kompozície typov (B a E) a poly(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxán). Tento implantát zodpovedá prostriedku 7 v obrázku 3.

Membrána:

Membrána bola rovnaká, ako je opísané v príklade 11 a).

Jadro:

- 50 dielov elastomérskej kompozície typu E, 50 dielov poly-(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxánu), 10 ppm Pt-katalyzátora (reakcii zodpovedajúceho), 0,02 dielov inhibítora (etynylcyklohexanolu) a približne 2,4 dielov poly-(hydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxánu) sieťovacieho činidla zmiešalo sa v dvojvalcovom miešači. Pridalo sa 67 dielov antiprogestínu označené v tabuľke 2 ako zlúčenina 1. Zmes sa naniesla do PTFE-pokrytej formy z nehrdzavejúcej ocele, ktorá sa zahriala na 115 °C počas 30 minút. Jadrá sa vybrali, ochladili a nastrihali na požadovanú dĺžku (15 mm).

Príprava implantátu:

- Rúrky membrány (dĺžky 50 mm) sa navlhčili cyklohexánom a vložili sa do nich jadrá. Cyklohexán sa odparil a konce sa uzavreli silikónovou lepiacou hmotou. Po 24 hodinách sa konce zastrihli za vzniku 2 mm koncových uzáverov.

b) Antiprogestín obsahujúci implantát založený na použití PDMS Membrána:

Membrána bola rovnaká ako v príklade 11c).

Jadro:

- 100 dielov komerčne dostupného poly-(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxánu), 0,4 dielov poly-(hydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxánu) sieťovacieho činidla, 0,02 dielov inhibítora etynyl cyklohexanolu a 10 ppm platínového katalyzátora (reakcii zodpovedajúceho) vo vinyl-metyl-siloxáne zmiešalo sa v mixéri vybavenom dvoma nádobami. Pridalo sa 67 dielov antiprogestínu označeného v tabuľke 2 ďalej ako zlúčenina 1 a zmes sa miešala v mixéri. Potom sa zmes naniesla do PTFE-pokrytej formy z nehrdzavejúcej ocele, ktorá sa zahriala na 115 °C počas 30 minút. Jadrá sa vybrali, ochladili a nastrihali na požadovanú dĺžku (15 mm).

Príprava implantátu:

- Rúrky membrány (dĺžky 50 mm) sa navlhčili cyklohexánom a vložili sa do nich jadrá. Cyklohexán sa odparil a konce sa uzavreli silikónovou lepiacou hmotou. Po 24 hodinách sa konce zastrihli za vzniku 2 mm koncových uzáverov. Tento implantát zodpovedá prostriedku 6 na obr. 3.

Príklad 14

- a) Antiprogestín obsahujúci IUD založený na novej elastomérskej kompozícii
IUD obsahuje dve rôzne elastomérske kompozície typov (B, E) a poly(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxán). Tento implantát zodpovedá prostriedku 9 na obr. 4.

Membrána:

- Membrána bola rovnaká ako v príkladoch 11 a) a 12 a).

Jadro:

- 50 dielov elastomérskej kompozície typu E, 50 dielov poly-(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxán), 10 ppm Pt-katalyzátora (reakcii zodpovedajúceho), približne 0,02 dielov inhibítora (etynylcyklohexanolu) a približne 2,4 dielov poly-(hydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxán) sieťovacieho činidla zmiešalo sa v dvojvalcovom

miešači. Pridalo sa 67 dielov antiprogestínu označené v tabuľke 2 ako zlúčenina 1. Zmes sa vytlačila do formy rúrok s hrúbkou steny 0,8 mm a vytvrdila teplom. Jadrá sa ochladili a nastrihali na požadovanú dĺžku (19 mm)

5 Príprava IUD:

Rúrky membrány (dĺžky 50 mm) a jadrá boli navlhčené cyklohexánom a nasunuté na polyetylénové telo prostriedku tvaru T. Cyklohexán sa odparil.

b) Antiprogestín obsahujúci IUD založený na použití PDMS

10

Membrána:

Membrána bola rovnaká ako v príklade 11 c).

Jadro:

15

100 dielov komerčne dostupného poly-(dimetylsiloxán-co-vinylmetylsiloxánu), 0,4 dielov poly-(hydrogénmetylsiloxán-co-dimetylsiloxánu) sieťovacieho činidla, 0,02 dielov inhibítora etynyl cyklohexanolu a 0,06 dielov platínového katalyzátora (reakcii zodpovedajúceho) vo vinyl-metylsiloxáne zmiešalo sa v mixéri vybavenom dvoma nádobami. Pridalo sa 67 dielov antiprogestínu označeného v tabuľke 2 ako zlúčenina 1 a zmes sa miešala v mixéri. Potom sa zmes naniesla do PTFE-pokrytej formy z nehrdzavejúcej ocele, ktorá sa zahriala na 115 °C počas 30 minút. Jadrá sa vybrali, ochladili a nastrihali na požadovanú dĺžku (19 mm).

20

IUD:

Rúrky membrány (dĺžky 50 mm) a jadrá sa navlhčili cyklohexánom a nasunuli na polyetylénové telo prostriedku tvaru T. Cyklohexán sa odparil. Tento implantát zodpovedá prostriedku 8 na obr. 4.

25

Príklad 15

a) Antiprogestín obsahujúci IUD založený na novej elastomérskej kompozícii

IUD je rovnaké ako v príklade 14 a), až na to, že antiprogestínom je zlúčenina 2 podľa tabuľky 2 a dĺžka jadra je 15 mm. Tento implantát zodpovedá prostriedku 11 na obr. 5.

30

b) Antiprogestín obsahujúci IUD založený na použití PDMS

IUD je rovnaké ako v príklade 14 b), až na to, že antiprogestínom je zlúčenina 2 podľa tabuľky 2 a dĺžka jadra je 15 mm.

Tento implantát zodpovedá prostriedku 10 na obr. 5.

35

Permeačné testy s membránami z nových elastomérnych kompozícií

Pripravili sa rôzne uvedené zmesi A - J, v ktorých sa množstvo PEO skupín líšilo. Zmesi typov A - B sa testovali na rýchlosť permeácie rôznych antiprogestínov.

40

Na testovanie sa použil aparát opísaný v publikácii Yie W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medication, Marcel Dekker Inc., New York a Basel 1987, strana 173.

45

Toky liekov cez membránu (permeácie) sa merali v dvoch kompartmentovej difúznej cele pri 37 °C (Side-By-Side™ difúzna cela, Crown Glass Company). Aparát sa skladal z dvoch koncentrických ciel (donorový a receptorový kompartment), ktoré sa oddelili skúšanou elastomérnou membránou. Donorový i receptorový kompartment sa oplášťoval a termostatoval počas externého kúpeľa a každý z kompartmentov sa miešal magnetickým miešadlom. Roztok lieku a rozpúšťadlo (bez lieku) sa vložili do donorového a akceptorového kompartmentu. V každom vopred zvolenom časovom intervale bola z receptorového kompartmentu odobratá vzorka a nahradená rovnakým objemom rozpúšťadla. Množstvo lieku, ktoré preniklo cez membránu, sa meralo pomocou HPLC. Pri všetkých meraniach bola hrúbka membrány (0,4 mm) a jej povrch konštantný.

50

V opísaných testoch sa merali permeačné rýchlosti cez 0,4 mm hrubú elastomérnu membránu pri dvoch rôznych liekoch. Ďalej uvedené tabuľky ukazujú účinok koncentrácie PEO skupín (hmotn. % v uvedenej zmesi) na permeačné rýchlosti rôznych liekov pre elastoméry pripravené z rôznych typov zmesí. Tabuľky ukazujú relatívne permeácie v porovnaní s komerčným zosieťovaným dimetylsiloxán-vinylmetylsiloxánovým

55

elastomérom (Mn približne 400 000 g/mol) obsahujúcim ako plnivo oxid kremičitý. Permeačnému testu sa podrobili zlúčeniny uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

Antiprogestíny podrobené permeačným testom:

Zlúčenina Číslo	Chemický názov
1	4-[17β-metoxý-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11βyl]-benzaldehyd-1-(E)-oxím
2	4-[17β-metoxý-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11βyl]-benzaldehyd-1-[O-(etylaminó)-karbonyl]oxím
3	11β-[17β-metoxý-17α-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11βyl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etyl-tio)karbonyl]-oxím]
4	11β-(4-acetylfenyl)-17α-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluoretyl)estra-4,9-dien-3-ón
5	11-[4-(dimetylamino)fenyl]-17-hydroxy-17-(3-hydroxy-1-propenyl)-[11β.,17β.,17(Z)]-(9CI)estr-4-en-3-ón
6	(Z)-6'-(4-kyanofenyl)-17β-hydroxy-17α-(3-isovaleryloxy-1-propenyl)-9,11α-ihydro-4'H-naft-[3',2',1':10,9,11]estr-4-en-3-ón

Výsledky permeačných testov

5

Zlúčenina 1

Typ kompozície	PEO koncentrácie % hmotnosti	Relatívna permeácia
porovnávací	0	1
A	4,7	3,5
A	5,1	5,3

Zlúčenina 2

Typ kompozície	PEO koncentrácie % hmotnosti	Relatívna permeácia
porovnávací	0	1
A	4,7	4,1
A	5,1	7,6
B	3,1	3,7
B	4,1	4,1
B	5,0	5,8
B	7,5	11,5
B	9,8	17,3

10

Zlúčenina 3

Typ kompozície	PEO koncentrácie % hmotnosti	Relatívna permeácia
porovnávací	0	1
B	1,4	2,1
B	9,8	6,4

Zlúčenina 4

Typ kompozície	PEO koncentrácie % hmotnosti	Relatívna permeácia
porovnávací	0	1
B	7,5	16,4
B	9,8	27,6

Zlúčenina 5

Typ kompozície	PEO koncentrácie % hmotnosti	Relatívna permeácia
porovnávací	0	1
A	4,7	4,1
B	3,1	6,0
B	4,1	6,7
B	5,0	10,8
B	7,5	18,7
B	9,8	37,2

Zlúčenina 6		
Typ kompozície	PEO koncentrácie	Relatívna permeácia
	% hmotnosti	
porovnávací	0	1
A	4,7	2,9
A	5,1	5,9

Tu uvedené permeačné testy ukazujú, že zvyšujúca sa koncentrácia PEO v membráne zvyšovala rýchlosť permeácie pre každý typ kompozície a pre každú z testovaných aktívnych látok.

Testy uvoľňovania aktívnych látok z opísaných prostriedkov (implantátov alebo IUD)

Rýchlosť uvoľňovania aktívnej látky z implantátu alebo IUD sa merala *in vitro* nasledujúcim spôsobom:

Implantát alebo IUD sa prichytili k držiaku z nehrdzavejúcej ocele vo vertikálnej polohe a držiak s implantátom sa umiestili do sklenenej fľaše obsahujúcej 75 ml dizolučného média. Sklenené fľaše sa trepli rýchlosťou 100 otáčok za minútu na vodného s teplotou 37 °C. Dizolučné médium sa odobralo a nahradilo novým dizolučným médiom vo vopred určených intervaloch a uvoľňovanie aktívnej látky sa sledovalo pomocou HPLC. Koncentrácie disolučného média a intervaly jeho výmeny (odebranie a nahradenie sa zvolili tak, aby nedošlo na spomalené uvoľňovanie počas testu.

Denné *in vitro* uvoľňovanie aktívnej látky z prostriedku je ukázané na obr. 1 až 5. Experimenty jasne ukázali zvýšenú rýchlosť uvoľňovania pri použití matrice a membrány z elastomérskej kompozície s poly(alkylénoxidovými) skupinami v polysiloxáne.

Je potešiteľné, že spôsoby podľa vynálezu môžu byť využité v rôznych jeho uskutočneniach, z ktorých len niekoľko je tu opísaných. Odborníkovi v odbore je zrejmé, že existuje veľké množstvo ďalších uskutočnení, ktoré sú rovnako v rozsahu myšlienok vynálezu. Opísané uskutočnenia sú preto len ilustratívne, nemôžu sa považovať za obmedzujúce.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Prostriedok na kontrolované uvoľňovanie liečiv majúcich antiprogesterínne vlastnosti v priebehu dlhšieho časového úseku, kde tento prostriedok obsahuje jadro obsahujúce liečivo, prípadne membránu uzavierajúcu toto jadro, pričom jadro a/alebo membrána sú vyrobené z elastomérskej kompozície založenej na siloxáne obsahujúcej aspoň jeden elastomér a prípadne nesieťovaný polymér, elastomérska kompozícia obsahuje polyalkylénoxidové skupiny, ktoré sú prítomné v elastoméri alebo polyméri vo forme ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek alebo ako bloky, pričom štepy alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík, alebo sú prítomné ako zmes týchto foriem, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že antiprogesterín je zlúčenina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z:

11beta-[(4-(dimetylamo)fenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(1-propynyl)-4,9-estradien-3-ón (mifepristón);
 11beta-[(4-(dimetylamo)fenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(1-propynyl)-18-homoestra-4,9-dien-3-ón;
 11beta-[(4-(dimetylamo)fenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(1-propynyl)-17alpha-homoestra-4,9,16-trien-3-ón;
 11beta-[(4-dimetylamo)fenyl]-17alfa-hydroxy-17beta-(3-hydroxypropyl)-13alpha-metyl-estra-4,9-dien-3-ón (onapristón);
 (Z)-11beta-[(4-dimetylamo)fenyl]-17beta-hydroxy-17alfa-(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-ón (liopristón);
 11beta-(4-acetylfenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-ón;
 (Z)-11beta-(4-acetylfenyl)-17beta-hydroxy-17alfa-(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-ón;
 11beta-(4-metoxymetyl)-17beta-hydroxy-17alfa-etylnyl-4,9-estradien-3-ón;
 (Z)-11beta-[(4-dimetylamo)fenyl]-17beta-hydroxy-17alfa-(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-ón;
 4-[17beta-metoxymetyl-17alpha-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-yl]benzaldehyd-1-(E)-oxím;
 4-[17beta-hydroxy-17alpha-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-yl]benzaldehyd-1-(E)-oxím;
 4-[17beta-metoxymetyl-17alpha-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etylamo)karbonyl]oxím;
 4-[17beta-metoxymetyl-17alpha-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etoxy)karbonyl]oxím;
 4-[17beta-metoxymetyl-17alpha-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etylamo)karbonyl]oxím;
 4-[17beta-metoxymetyl-17alpha-(etoxy)metyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(etylamo)karbonyl]oxím;
 4-[17beta-hydroxy-17alpha-(metoxymetyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-yl]benzaldehyd-1-(E)-[O-(n-propylamo)karbonyl]oxím;

- (Z)-6'-(4-kyanofenyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -[4-(1-oxo-3-metylbutoxy)-1-butenyl]-4'H-nafto-[3',2',1';10,9,11]estra-4-en-3-ón;
- (Z)-6'-(4-kyanofenyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -[3-(1-oxo-3metylbutoxy)-1-propenyl]-4'H-nafto-[3',2',1';10,9,11]estra-4,15-dien-3-ón;
- 5 (Z)-6'-(4-kyanofenyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-4'H-nafto-[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dien-3-ón;
- (Z)-6'-(3-pyridinyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-4'H-nafto-[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dien-3-ón;
- 11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoretyl)estra-4,9-dien-3-ón;
- 10 6'-(acetyloxy)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estra-4-en-3-ón;
- 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-6'-(hydroxymetyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estra-4-en-3-ón;
- 11 β -(4-acetylfenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 α -chola-4,9,20-trien-3-ón;
- 15 11 β -(4-metoxifyenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 α -chola-4,9,20-trien-3-ón;
- (Z)-11 β ,19-[4-(3-pyridinyl)-o-fenyl]-17 β -hydroxy-17 α -[3-hydroxy-1-propenyl]-4-androsten-3-ón;
- (Z)-11 β ,19-[4-(4-kyanofenyl)-o-fenyl]-17 β -hydroxy-17 α -[3-hydroxy-1-propenyl]-4-androsten-3-ón;
- 11 β -[4-(1-metyletenyl)fenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -estra-4,9-dien-3-ón;
- 11 β -[4-(3-furanyl)fenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -estra-4,9-dien-3-ón;
- 20 4',5'-dihydro-11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-6 β -metylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-ón;
- 4',5'-dihydro-11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-7 β -metylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-ón;
- 4 β -metyl-17 α -hydroxy-3-oxo-4 α ,5-epoxy-5 α -androstan-2 α -karbonitril;
- 7 α -[9-(4,4,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol;
- 3-(4-chlór-3-trifluormetylfenyl)-1-(4-jódbenzénsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín;
- 25 (R,S)-3-(4-chlór-3-trifluormetylfenyl)-1-(4-jódbenzénsulfonyl)-6-metyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazín;
- 3-(3,4-dichlórfenyl)-1-(3,5-dichlórbenzoyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín;
- 3-(3,4-dichlórfenyl)-1-(2,5-dichlórbenzensulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazín;
- 7,8-dibróm-3,4-diazo-1,2,3,10,10 α -hexahydro-3-(4-jódbenzensulfonyl)fenantrén a
- 7-chlór-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10 α -hexahydro-3-(2,5-dichlórbenzensulfonyl)fenantrén.
- 30 2. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že jadro je elastomérou matricou prípadne z elastomérovej kompozície podľa nároku 1.
3. Prostriedok podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že membrána alebo matrica je z elastoméru založenom na polysiloxánových jednotkách, ktoré obsahujú polyalkylénoxidové skupiny.
4. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že v elastoméri kompozície polyalkylénoxidových skupín sú polyetylénoxidové skupiny (PEO skupiny).
- 35 5. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že všeobecný vzorec polysiloxánových skupín je
- $-(\text{SiR}'\text{R}''\text{O})_q\text{SiR}'\text{R}''-$,
- kde niektoré z substituentov R' a R'' sú
- 40 - voľné skupiny, ktoré sú rovnaké alebo sa líšia a sú to nižšie alkylové skupiny alebo fenylové skupiny a v tomto prípade môžu byť tieto alkylové alebo fenylové skupiny substituované alebo nesubstituované, alebo alkoxy-zakončené polyalkylénoxidové skupiny vzorca $\text{R}_3\text{-O-(CRH-CH}_2\text{-O)}_m\text{-alk}$, kde alk je nižšia alkylová skupina, výhodne metyl, R je vodík alebo nižší alkyl, R₃ je priamy alebo rozvetvený C₂-C₆alkylén a m je 1...30,
- 45 - väzby, tvorené z vodíka alebo alkenylových skupín na iný polymérny reťazec elastoméru a
- prípadne nezreagované skupiny, ako vodík, vinyl alebo vinylom zakončený alkenyl a
- q je 1...3000.
6. Prostriedok podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že voľné R' a R'' skupiny sú nižšie alkylové skupiny, výhodne metyl.
- 50 7. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že polyalkylénoxidové skupiny sú v elastoméri prítomné vo forme polyalkylénoxidových blokov všeobecného vzorca
- $-\text{R}_3\text{O(CRHCH}_2\text{O)}_m\text{R}_4-$ alebo
- $-\text{CH}_2\text{CR}_1\text{HCOO(CRHCH}_2\text{O)}_m\text{COCHR}_1\text{CH}_2-$,
- kde R je vodík, nižší alkyl alebo fenyl, R¹ je vodík alebo nižší alkyl, R₃ a R₄ sú rovnaké alebo rôzne a sú to
- 55 lineárne alebo rozvetvené C₂-C₆alkylény, m je 1...30.
8. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že elastoména kompozícia je zložená z dvoch elastomérov, ktoré sú previazané jeden vnútri druhého a v tomto prípade
- prvý z elastomérov obsahuje polyalkylénoxidové skupiny tak, že tieto polyalkylénoxidové skupiny sú v tomto elastoméri prítomné vo forme buď ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek, alebo ako

bloky, pričom štepy alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík, alebo sú prítomné ako zmes dvoch foriem, a že

- druhý elastomér je na siloxáne založený elastomér.

5 9. Prostriedok podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že druhý elastomér je na polydimetylsiloxáne založený elastomér, ktorý prípadne obsahuje polyalkylénoxidové skupiny.

10. Prostriedok podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že prípadné polyalkylénoxidové skupiny druhého na polydimetylsiloxáne založeného elastoméru sú prítomné vo forme buď ako alkoxy zakončené štepy polydimetylsiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, pričom štepy alebo bloky sú pripojené na polydimetylsiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík, alebo sú prítomné ako zmes dvoch foriem.

10 11. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že elastomérna kompozícia je zmes, ktorá zahŕňa:

- na siloxáne založený elastomér,

15 - lineárny polysiloxánový kopolymér, ktorý obsahuje polyalkylénoxidové skupiny a v tomto prípade sú polyalkylénoxidové skupiny v tomto polyméri prítomné vo forme buď ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, pričom štepy alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík, alebo sú prítomné ako zmes dvoch foriem.

12. Prostriedok podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že matrica je uzatvorená do membrány.

20 13. Prostriedok podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že matrica a membrána sú obe z elastomérskej kompozície obsahujúcej polyalkylénoxidové skupiny, kde tieto polyalkylénoxidové skupiny sú v tomto elastoméri alebo polyméri prítomné vo forme buď ako alkoxy zakončené štepy polysiloxánových jednotiek, alebo ako bloky, pričom štepy alebo bloky sú pripojené na polysiloxánové jednotky väzbou uhlík-kremík, alebo sú prítomné ako zmes dvoch foriem.

25 14. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že prostriedkom je implantát, vnútro-maternicový alebo intracervikálny prostriedok, intravaginálny prostriedok alebo transdermálna náplast.