

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90 082

Opis patentowy
przedrukowano ze względu
na zauważone błędy

MKP A61k 9/00

Int. Cl.² A61K 47/00

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 17.11.72 (P. 158918)

Pierwszeństwo: 20.11.71 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.73

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1978

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen
(Republika Federalna Niemiec i Berlin Zachodni)

Nośnik farmaceutyczny o długotrwanie utrzymującej się właściwości regularnego i równomiernego uwalniania substancji czynnej leku

Przedmiotem wynalazku jest nośnik farmaceutyczny o długotrwanie utrzymującej się właściwości regularnego i równomiernego uwalniania substancji czynnej leku.

Wiadomo, że elastomery organopolisiloksanowe nadają się do stosowania jako substancje nośne preparatów leczniczych, przeznaczonych do przebywania przez dłuższy czas w żywym organizmie, ponieważ w tych warunkach nie ulegają ani rozkładowi ani resorpcji i w porównaniu z innymi syntetycznymi polimerami są dobrze znoszone przez tkanki.

Zawarte w elastomerach organopolisiloksynowych niejonowe, rozpuszczalne w tłuszczach substancje czynne środków leczniczych, wydzielają się przewlekłe z materiału nośnikowego (Kinel i inni, Steroids 11 (5), 675–680 (1968), Dzuik i Cook, Endocrinology 78, 208–211 (1966), Garrett i Chemburkar, J. Pharm. Sci. 57, 1401–1409 (1968).

Niejonowe, lipofilowe substancje czynne leków są rozpuszczalne w elastomerach organopolisiloksanowych, przy czym ilość rozpuszczona zależy od rodzaju grup organicznych w organopolisiloksanach i od typu elastomeru silikonowego. Ponadto prędkość, z jaką nośnik na osnowie kauczuku silikonowego wydziela substancję czynną leku, zależy zasadniczo od jego składu. Podstawniki organiczne w stosowanym polisiloksanie muszą być tak dobrane, aby wskutek obecności polimeru w organizmie nie wystąpiły żadne niepożądane działania uboczne.

Stosowanie elastomerów organopolisiloksanowych jako nośników leków o postaci stałej i o dającym się kontrolować wydzielaniu substancji czynnej leku jest znane (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 279 996, brytyjski opis patentowy nr 998 794 i opisy patentowe RFN nr nr DT OS 1 912 343, 1 900 196 i 1 467 861).

Do wytwarzania nośników substancji czynnej leku stosuje się następujące składniki surowcowe elastomerów organopolisiloksanowych.

Termoutwardzalne organopolisiloksany, które należy wulkanizować za pomocą katalizatorów utwardzania na osnowie nadtlenu, takiego jak nadtlenek benzoilu lub nadtlenek dwu-p-chlorobenzoilu, w temperaturze około 200°C, i które wymagają następnej obróbki termicznej. Organopolisiloksany te można wytwarzać według opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 2 541 137, 2 890 188, 2 723 966, 2 863 846 i 3 002 951.

Nadto stosuje się organopolisiloksany typu RTV/room temperature vulcanising – wulkanizujące w temperaturze pokojowej/ o zablokowanych końcowych grupach hydroksylowych, utwardzające się do elastomeru po dodaniu środków sieciujących w obecności katalizatorów utwardzania w temperaturze pokojowej wobec dostępu wilgoci z powietrza. Typowymi katalizatorami utwardzania są sole metaliczne kwasów karboksylowych, zwłaszcza sole cyny, takie jak heptanokarboksylan cyny i etylopentanokarboksylan cynawy.

Poza tym stosuje się tak zwane jednoskładnikowe masy kauczuku silikonowego, które ulegają utwardzeniu w temperaturze pokojowej wobec dostępu wilgoci z powietrza bez udziału dalszych dodatków. Te jednoskładnikowe masy zawierają głównie organopolisiloksany o dwóch końcowych grupach acyloksylowych, takich jak grupy acetoksyłowe, które przy dostępie wilgoci z powietrza hydrolizują, tworząc trójfunkcyjne jednostki siloksanowe i oddziałują w polimerze jako środek sieciujący, powodujący utworzenie elastomerów. Organopolisiloksany te można wytwarzać według opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 927 907 i 3 035 016 oraz brytyjskich opisów patentowych nr 798 669 i 804 199.

Te elastomery polisiloksanowe otrzymuje się z liniowych organopolisiloksanów na drodze utwardzania na gorąco i wyłącznie jako zwulkanizowane we wstępnie uformowanej postaci stosuje do wytwarzania nośników substancji czynnej leków. Wulkanizacja tych organopolisiloksanów razem z substancjami czynnymi leku jest niemożliwa, gdyż w koniecznej do wulkanizacji wysokiej temperaturze i przy stosowaniu katalizatorów nadtlenkowych substancje czynne leków są prawie bez wyjątku nietrwałe.

Nośniki substancji czynnej leku, sporządzone z kauczuku silikonowego, stosowane do wyrobu kapsułek są znane /por. Folkman i Long, JSR, tom VI, nr 3, 139–142 (1966), Dzuik i Cook, Endocrinology 78, 208–211 (1966), Sundaram i Kincl, Steroids 12 (4), 505–513 (1970) i Croxatto i inni, Amer. J. Obstet. Gyn. 105, 1135–1138 (1969)/.

Nośniki te wytwarza się, zaklejając wąż z kauczuku silikonowego, wypełniony substancją czynną leku. Do zaklejania stosuje się zwykle jednoskładnikową masę kauczuku silikonowego, utwardzającą się w temperaturze pokojowej. Takie nośniki w postaci kapsułek nie mogą być jednak bezbłędnie powtarzalnie wytwarzane w dużych ilościach sposobem według opisu patentowego RFN DT OS nr 1 912 343. Te nośniki substancji czynnych leków, wytworzone z węża z kauczuku silikonowego przez zaklejenie klejem silikonowym RTV mają tę wadę, że nie udaje się osiągnąć za ich pomocą żądanej wysokiej, długotrwałej regularności wydzielania leku z nośnika. Podczas użytkowania zmniejsza się gęstość upakowania substancji czynnej leku we wnętrzu kapsułki i równocześnie obserwuje się wyraźny spadek stosunkowo nieregularnie wydzielanej porcji leku. Nieregularność wydzielania porcji leku powodowana jest również tym, że jako nośnik są stosowane łącznie dwa, strukturalnie różne typy kauczuku silikonowego. Zwykle stosuje się kleje silikonowe RTV, które w temperaturze pokojowej i przy obecności wilgoci z powietrza utwardzają się, odszczepiając kwas octowy. Kwas octowy, powstający jako produkt uboczny wulkanizacji, może wchodzić w niepożądane reakcje z substancją czynną leku. Dalszą wadą opisanych kapsułek jest to, że nośnik z elastomeru silikonowego wykazuje słabe własności mechaniczne w miejscach sklejenia.

Samych mas jednoskładnikowych z kauczuku silikonowego RTV nie można stosować dlatego, że przy grubości warstwy, koniecznej do zastosowania w nośnikach leków, nie dają się one wulkanizować w wyznaczonym czasie, przy czym toksyczne produkty uboczne procesu wulkanizacji niepożądanie długo oddziałują na wulkanizat i substancje czynne leków w obecności tych produktów ubocznych często okazują się nietrwałe.

Przy użyciu dwuskładnikowych mas kauczuku silikonowego typu RTV, utwardzających się w temperaturze pokojowej do elastomerów, można nośniki farmaceutyczne, ukształtowane matrycowo wytwarzać w technicznie łatwy sposób, jednakże nie w dowolnej postaci, gdyż mieszanki dwuskładnikowe kauczuku silikonowego RTV utwardzają się do elastomerów tylko w obecności wilgoci z powietrza. Natomiast wiele ze stosowanych jako przyspieszacze wulkanizacji soli metali kwasów karboksylowych działa na żywy organizm toksycznie i tak samo działają wytworzone przy ich udziale wulkanizaty typu RTV.

Wulkanizaty z kauczuku silikonowego można wytwarzać w zakresie twardości 20–90 Shore A. Wulkanizaty o zakresie twardości 45–70 Shore A, jak wiadomo, mają najkorzystniejsze właściwości mechaniczne. Elastomery, otrzymane z dwuskładnikowych mieszanin kauczuku silikonowego, mają jednak twardość, wynoszącą tylko 27–28 Shore A. Już przy lekkim do średniego mechanicznym działaniu nośniki leku z wulkanizatów RTV kruszą się. Wraz z utratą początkowej postaci nośnika idzie w parze niekorzystnie przyspieszone uwalnianie substancji czynnej leku z substancji nośnej. Ponadto objętościowo duże nośniki leku na podstawie kauczuku silikonowego typu RTV mają skłonność do depolimeryzacji wewnątrz nośnika, co pociąga za sobą zmniejszenie mechanicznej wytrzymałości całego nośnika. W celu polepszenia właściwości mechanicznych sporządza się w elastomerze zawiesinę aktywnych wypełniaczy, takich jak koloidalny dwutlenek krzemu itp. Wypełniacze absorbują często substancję czynną leku i tym samym wpływają niekorzystnie na regularność wydzielania leku z nośnika. Wydzielanie leku z wulkanizatów RTV w porównaniu z wydzielaniem leku ze zwulkanizowanych na

gorąco produktów z kauczuku silikonowego zachodzi często w tak wysokich dawkach, że wytworzenie nośników leków do przewlekłego działania o równomiernym uwalnianiu substancji czynnej leku nie jest w ogóle możliwe.

Stwierdzono, że odpowiedni nośnik farmaceutyczny można otrzymać na podstawie elastomerów silikonowych, jeśli jako substancję nośną zastosuje się tworzywo silikonowe, stosowane dotychczas w innych dziedzinach.

Nośnik farmaceutyczny o długotrwałe utrzymującej się właściwości regularnego i równomiernego uwalniania substancji czynnej leku na podstawie elastomerów silikonowych zawiera według wynalazku jako substancję nośną elastomer silikonowy z grupy wulkanizowanych w lekko podwyższonej temperaturze (typu LTV – low temperature vulcanising), otrzymywany z liniowych organopolisiloksanów, zawierających wiązania alkenylowe i wiązania Si–H, na drodze wulkanizacji w obecności katalizatorów z metali szlachetnych lub związków metali szlachetnych, korzystnie w obecności platyny lub związków platyny, przy czym w zależności od rodzaju i ilości grup funkcyjnych w organopolisiloksanach otrzymany elastomer stanowi elastomer czysty lub zawierający żywicę organosiloksanową.

Korzystnie nośnik według wynalazku zawiera jako substancję nośną elastomer silikonowy, składający się zasadniczo z 85–95 części wagowych liniowego polimeru dwumetylopolisiloksanowego o co najwyżej 0,5% molowych konstytucyjnych jednostek metylowinylosiloksanowych i odpowiednio z 15–5 części wagowych środka sieciującego z dwumetylopolisiloksanu o ciężarze cząsteczkowym rzędu 500–1000, zawierającego 1–3 wiązań Si–H w cząsteczce, wulkanizowany w podwyższonej temperaturze w obecności katalitycznych ilości metalu szlachetnego lub soli metalu szlachetnego.

Chociaż wulkanizacja liniowych organopolisiloksanów w obecności katalizatorów z metalu szlachetnego lub związków metalu szlachetnego może następować również w temperaturze pokojowej lub w temperaturze ciała, to jednak wulkanizacja w lekko podwyższonej temperaturze przebiega szczególnie korzystnie. Czas wulkanizacji katalizowanej mieszaniny wynosi 1–6 godzin w temperaturze 40–120°C.

W celu sporządzenia nośników według wynalazku szczególnie nadaje się elastomer dwumetylopolisiloksanu, zawierający średnio 1,98–2,02 jednowartościowych grup węglowodorowych na jeden atom krzemu i nie więcej niż 0,5% molowych jednostek metylwinylosiloksanowych. Elastomer dwumetylopolisiloksanowy typu LTV jest nieaktywny względem niejonowych lipofilowych substancji czynnych leków, nietoksyczny dla żywego organizmu, tolerowany i nie absorbowany przez ten organizm.

Nośniki leków według wynalazku nadają się jako nośniki niejonowych, lipofilowych substancji czynnych środków leczniczych i ich kompozycji z hormonami, prostaglandyną, witaminami, antybiotykami, środkami zapobiegającymi ciąży i środkami plemnikobójczymi, za pomocą których można leczyć lub sterować nowo czynnymi niepożądanymi warunkami w organizmie ludzkim lub zwierzęcym.

Nośniki farmaceutyczne według wynalazku odznaczają się tym, że ze względu na swoją szczególną budowę rozpuszczają niejonowe rozpuszczalne w tłuszczach substancje czynne środków leczniczych w wyjątkowo wysokich stężeniach i mogą wprowadzoną do ciała substancję czynną leku wydzielać w ilości dokładnie kontrolowanej, nawet w najmniejszej dawce w sposób równomiernie przedłużony, wskutek czego umożliwia się w żywym organizmie utrzymywanie jednolitego i stałego poziomu substancji czynnej w ciągu z góry określonego czasu, w ciągu którego pożądane jest fizjologiczne działanie.

Dalszą ważną zaletą nośników według wynalazku jest to, że można dowolnie dobierać ich postać. Postać ta zależy wyłącznie od rodzaju i ilości podawanego leku i musi tylko zapewniać wydzielanie z nośnika pożądanej dawki leku oraz wydzielenie jej w określonym miejscu. Wulkanizacja bowiem stosowanych w nośniku według wynalazku organopolisiloksanów zachodzi niezależnie od obecności wilgoci i tlenu z powietrza i może przebiegać również w formach zamkniętych.

Środki lecznicze sporządza się na podstawie substancji nośnej w ten sposób, że surowce do wytworzenia elastomeru miesza się wstępnie z substancją czynną leku i następnie wulkanizuje w podwyższonej temperaturze, korzystnie 40–120°C. Leki są wówczas wbudowane całkowicie lub częściowo po ukształtowaniu matrycowym, lub stanowią roztwory substancji czynnych leku w elastomerach. Leki mogą też składać się z rdzenia, zawierającego substancję czynną i z zewnętrznej ubogiej w substancję czynną otoczki z elastomeru i silikonowego o dowolnej grubości warstwy, albo też odwrotnie mogą składać się z rdzenia o nikłej zawartości substancji czynnej, otoczonego warstwą o składzie: substancja czynna leku – elastomer. Otoczkę o nikłej zawartości substancji czynnej na rdzeniu, wzbogaconym zawartą przeważnie w postaci zawiesiny substancję czynną, otrzymuje się na przykład przez krótkotrwałą ekstrakcję alkoholem leków wbudowanych po ukształtowaniu matrycowym. Preparaty lecznicze można wytwarzać również w postaci urządzeń protetycznych, z których substancja czynna wydzielana jest przewlekle. Można również wprowadzać katalizowane mieszaniny składników surowcowych elastomeru i substancji czynnej drogą wstrzykiwań i wulkanizować we wstępnie określonym miejscu oddziaływania.

Do specjalnych celów może okazać się korzystne zaopatrywanie nośnika leku w nić wyciągową i odpowiedniego materiału, na przykład jedwabiu chirurgicznego i wprowadzanie go do odpowiedniej postaci aplikowanego leku.

Nośnik leku może w razie potrzeby składać się również z rdzenia, wzbogaconego w substancję czynną leku, składającego się z jednej lub kilku substancji czynnych i środków pomocniczych, które są niezauważalnie rozpuszczalne w elastomerach silikonowych albo powodują uwalnianie substancji czynnej z nośnika leku w żądanej ilości, oraz z umieszczonej ponad tym rdzeniem otoczki z elastomeru silikonowego LTV, ubogiej w substancję czynną lub też wzbogaconej w substancję czynną.

Preparaty lecznicze, zawierające nośnik według wynalazku, można wszczepiać zarówno w organie, w którym ma nastąpić skutek leczenia, jak i w innych miejscach ciała, w których jest pożądane działanie, powodowane lekiem. W celu lepszego umiejscowienia w ciele, wszczep może zawierać niewielką ilość siarczanu baru.

Dzięki nośnikowi według wynalazku można wprowadzać z dobrym skutkiem wiele substancji czynnych leków, które w odpowiednich postaciach preparatów leczniczych, takich jak leki do stosowania domacicznego lub dopochwowego, nie nadawały się do stosowania za pomocą dotychczas znanych i stosowanych nośników.

Nośnik według wynalazku można też stosować do wprowadzania podstawowej dawki leku, a dodatkowo, okresowo potrzebne wyższe dawki, można wprowadzać drogą stosowania doustnego lub pozajelitowego.

Z substancji czynnych leków można sporządzać zawiesiny lub roztwory w nośniku. Substancje stałe są z reguły bardziej trwałe chemicznie niż roztwory, a tym samym korzystniej można je doprowadzać do miejsca aplikacji. W celu sporządzenia zawiesiny substancje czynne, korzystnie w suchej, sproszkowanej postaci, przetwarza się tak, że aby równomiernie rozprowadzone i rozproszone z zachowaniem optymalnej dla celu stosowania granulacji, albo mniej lub więcej zbite, były zawarte w nośniku i otoczone elastomerem. Im bardziej rozpuszczalna w wodzie jest substancja czynna leku, tym większe dobiera się cząstki. Korzystna wielkość cząstki wynosi 2–500 μm .

W przypadku, gdy za pomocą nośnika leku trzeba dostarczyć substancje czynne o wysokiej czynności fizjologicznej, które muszą być wydzielane w całkowicie równomiernych, wyjątkowo małych ilościach, wówczas nośnik wytwarza się tak, aby substancja czynna leku znajdowała się w nim wyłącznie w postaci rozpuszczonej.

Nośniki leków według wynalazku dają się sterylizować w nasyconej sprężonej parze wodnej w temperaturze 120°C bez żadnych niepożądanych zmian.

Preparaty lecznicze, zawierające nośnik według wynalazku z elastomerów silikonowych LTV, nie kruszą się przy mechanicznym działaniu i przy wprowadzaniu do organizmu za pomocą metalowych instrumentów nie dają się tak łatwo uszkadzać, jak nośniki leków na podstawie elastomerów RTV, do których często, w celu polepszenia właściwości mechanicznych, trzeba dodawać aktywne wypełniacze z ich niekorzystnymi właściwościami względem środka leczniczego.

Według znanych sposobów (np. z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 823 218) masy dwuskładnikowe kauczuku silikonowego LTV sporządza się analogicznie, jak w podanych niżej recepturach 1–3.

Receptura 1. 89,3% wagowych dwumetylopolisiloksanu c krańcowo usytuowanych jednostkach metylosilolowych i o 0,3% molowych jednostek metylowinylosiloksanowych (składnik A), wytworzonego z sześciometylodwusiloksanu, oktylometylocyklotetrasiloksanu i z cyklicznych tetramerów metylowinylopolisiloksanu, a wykazującego w temperaturze 25°C lepkość 500 cSt, miesza się z 10,7% wagowymi składnika sieciującego, zawierającego 2,5% molowych jednostek organo—H—silanylowych (składnik B), wytworzonego z metyldwuchlorosilanu i dwumetyldwuchlorosilanu na drodze hydrolizy, a wykazującego w temperaturze 25°C lepkość 150 cSt, oraz z $4 \cdot 10^{-5}$ części wagowych katalizatora platynowego, wytworzonego z 1 części wagowej sześciowodzianu kwasu sześciochloroplatynowego w 10 częściach wagowych alkoholu oktylowego na drodze 16 godzinnego ogrzewania w temperaturze 80°C.

Otrzymana mieszanina, wylana na czystą powierzchnię, utwardza się po upływie 24 godzin w temperaturze pokojowej do postaci przezroczystego elastomeru, nie zawierającego pęcherzyków.

Receptura 2. Analogicznie, jak w recepturze 1, 100,0 części wagowych składnika A o lepkości 10000 cSt (w temperaturze 25°C) miesza się z 10,0 częściami wagowymi sieciującego składnika B oraz z taką samą, jak w recepturze 1, ilością katalizatora i pozostawia do zwulkanizowania.

Receptura 3. Analogicznie, jak w recepturze 1, 89,0 części wagowych składnika A o lepkości 300.000 cSt (w temperaturze 25°C), 10,0 części sieciującego składnika B i $4 \cdot 10^{-5}$ części wagowych katalizatora, omówionego w recepturze 1, miesza się razem i poddaje wulkanizacji na powietrzu.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej skład i zastosowanie nośnika według wynalazku do sporządzania preparatów leczniczych.

Przykład I. Wytwarza się pozbawioną pęcherzyków powietrza zawieszinę z 0,8 g najsztelniej zmkronizowanego octanu cyproteronu i 9,2 g dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, wytworzonej analogicznie, jak podano wyżej w recepturze 1–3, a składającej się z 89–91% liniowych dwumetylopolisiloksanów, zawierających najwyżej 0,5% molowych jednostek metylowinylosiloksanowych i z 9–11% dwumetylopolisiloksanów, zawierających wiązania Si–H, o ciężarze cząsteczkowym 500–1000, które w cząsteczce mogą zawierać do 3 wiązań Si–H i katalizowanej platyną lub związkami platyny, takimi jak kwas sześciochloroplatynowy. Zawieszinę wylewa się do form w kształcie cylindra z umieszczonymi na końcach półkulami o całkowitej długości 6 mm, średnicy cylindra 5 mm i promieniu krzywizny półkul 2,8 mm. Następnie prowadzi się wulkanizację drogą 5–godzinnego ogrzewania w temperaturze 100°C. Otrzymuje się nośniki leków z wbudowanym, głównie mikrokryształicznym octanem cyproteronu. Po sterylizacji w sprężonej parze wodnej w ciągu 1 godziny w temperaturze 120°C nośniki wykazują twardość 53–55 Shore A i nadają się do implantacji.

Przykład II. Rozciera się na pozbawioną pęcherzyków powietrza zawieszinę 10,0 g zmkronizowanego progesteronu z 90,0 g dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, wytworzonej analogicznie, jak podano wyżej w recepturze 1–3, a składającej się z 85–89% dwumetylopolisiloksanu, zawierającego najwyżej 0,5% molowych jednostek metylowinylosiloksanu, 5–6% dwumetylopolisiloksanu o wiązaniach Si–H i z 5–10% działającego sieciująco i wzmacniająco dwumetylopolisiloksanu o postaci żywicy i o co najwyżej 1,2% molowych jednostek metylowinylosiloksanu i katalizowanej kompleksowym związkiem platyny z etanolem. Zawieszinę tę wlewa się do form w kształcie cylindra z umieszczonymi na końcach półkulami o całkowitej długości 8 mm, średnicy cylindra 5,5 mm i promieniu krzywizny półkuli 3,0 mm, po czym wulkanizuje się drogą 5–godzinnego ogrzewania w temperaturze 80°C. Następnie nośniki progesteronu ekstrahuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej za pomocą 96% etanolu. Nośniki leku po 1-godzinnej sterylizacji w sprężonej parze wodnej w temperaturze 120°C wykazują twardość 57–58 Shore A i nadają się do implantacji.

Przykład III. 5,0 g octanu megestrolu o wielkości ziarna średnio 100 µm rozciera się na pozbawioną pęcherzyków powietrza zawieszinę z 95,0 g dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, omówionej w przykładzie I. Zawieszinę prasuje się w cylindrycznych formach o średnicy 2,5 mm i długości 4 mm z włożoną nitką chirurgicznego jedwabiu o grubości 1,5–4 EP I (Europejska Farmakopea I), która poza formą tworzy pętlę o długości 8 cm, przeznaczoną jako nić zwrotną. Następnie prowadzi się wulkanizację drogą 3-godzinnego ogrzewania w temperaturze 100°C. Otrzymane wulkanizaty umieszcza się przy pomocy nici zwrotnych w centrum cylindrycznych form o średnicy 3,5 mm i długości 6 mm. Pozostające w tych formach puste przestrzenie wypełnia się pozbawioną pęcherzyków powietrza dwuskładnikową masą kauczuku silikonowego LTV. Przez 3-godzinne ogrzewanie do temperatury 100°C wulkanizuje się pozbawioną leczniczej substancji czynnej osłonkę na nośniku z elastomeru silikonowego, zawierającym octan megestrolu. Nośniki leku po 1-godzinnyim ogrzewaniu w sprężonej parze wodnej w temperaturze 120°C wykazują twardość 51–53 Shore A i nadają się do stosowania domacicznego.

Przykład IV. 2,0 g najsztelniej zmkronizowanego d–norgestrelu rozciera się z 98,0 g dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, omówionej w przykładzie II. Zawieszinę odpowietrza się w ciągu 1 godziny pod ciśnieniem 200 mm Hg, po czym prasuje w cylindrycznych formach o średnicy 3,5 mm i długości 8 mm z centralnie umieszczoną nicią z jedwabiu chirurgicznego o grubości 2 EP I, która do formy wprowadzona jest na długość 6 mm, a poza formą 10 cm. Zawieszinę wulkanizuje się przez 2-godzinne ogrzewanie w temperaturze 120°C. Otrzymuje się nośniki leku, zawierające rozpuszczony d–norgestrel, które po sterylizacji w sprężonej parze wodnej nadają się do stosowania domacicznego.

Przykład V. Zawieszinę z 15,0 g najsztelniej zmkronizowanego octanu cyproteronu i 5,0 g drobno strąconego siarczanu baru w 80,0 g omówionej w przykładzie I dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV wulkanizuje się w dwuwypukłych formach o długości 18 mm, szerokości 10,5 mm i maksymalnej grubości 4 mm przez 3-godzinne ogrzewanie do temperatury 120°C. Produkty wulkanizacji sterylizuje się w ciągu 1 godziny w sprężonej parze wodnej w temperaturze 120°C, po czym stanowią nośniki leków do implantacji.

Przykład VI. Wytwarza się równomierną zawieszinę z 10,0 g sterylizowanego, najsztelniej zmkronizowanego d–norgestrelu w warunkach aseptycznych i z 81,0 g sterylnie sączonego, zawierającego grupy metylowinylosiloksanowe dwumetylopolisiloksanu jako jednego ze składników omówionej w przykładzie I dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV. Po 0,9 ml tej zawiesziny i 0,1 ml również sterylnie sączonego drugiego składnika dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV (katalizator platynowy w mieszaninie z dwumetylopolisiloksanem, zawierającym wiązania Si–H) po 1-godzinnyim odpowietrzaniu pod ciśnieniem 200 mm Hg wprowadza się do dwukomorowych strzykawek iniekcyjnych. Obydwa składniki tak sporządzonego preparatu można mieszać na krótko przed zastrzykiem, przy czym katalizowana zawieszina, zawierająca leczniczą substancję czynną, ulega wulkanizacji w organizmie na określonym miejscu.

Przykład VII. 15,0 g octanu cyproteronu o średniej wielkości cząsteczek 100 μm przerabia się na jednorodną zawiesinę z 85,0 g dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, omówionej w przykładzie I. Zawiesinę tą napełnia się formy w kształcie cylindra z zakończeniami w postaci półkul o promieniu krzywizny 2,8 mm, o średnicy cylindra 5,5 mm i całkowitej długości 15 mm i prowadzi w tych formach wulkanizację drogą 3-godzinnego ogrzewania do temperatury 120°C. Produkt wulkanizacji ekstrahuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej za pomocą 96% etanolu. Po wysuszeniu etanolu sterylizuje się nośniki leków w ciągu 1 godziny za pomocą sprężonej pary wodnej w temperaturze 120°C. Otrzymuje się nośnik leku o osłonce ubogiej w octan cyproteronu i jądrze wzbogaconym w octan cyproteronu. Nośnik ten nadaje się do implantacji.

Przykład VIII. Mieszaninę 10,0 g najsubtelniej zmikronizowanego d—norgestrelu, 14,8 g cukru mlekowego i 0,2 g stearynianu magnezu prasuje się na tabletkarce w znany sposób na dwuwypukłe tabletki o ciężarze 25 mg, średnicy 3 mm i promieniu krzywizny 3 mm. Tabletki wprowadza się do metalowych, wstępnie ogrzanych do temperatury 120°C form w kształcie cylindra z zakończeniami w postaci półkul o promieniu krzywizny 3 mm, średnicy 6 mm i całkowitej długości 8 mm, wraz z omówioną w przykładzie I dwuskładnikową masą kauczuku silikonowego LTV. Wskutek szybko przebiegającej wulkanizacji masy kauczuku silikonowego LTV można rdzeń tabletki dobrze umieścić w centrum formy. Masę kauczuku silikonowego LTV wulkanizuje się następnie w formach przez 2-godzinne ogrzewanie w temperaturze 120°C. Produkt wulkanizacji sterylizuje się drogą 1-godzinnego ogrzewania w sprężonej parze wodnej w temperaturze 120°C. Otrzymane nośniki leku nadają się do implantacji.

Przykład IX. Z 10,0 g najsubtelniej zmikronizowanego d—norgestrelu, 50 mg estradiolu i 89,95 g omówionej w przykładzie I dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV wytwarza się w znany sposób zawiesinę, pozbawioną pęcherzyków powietrza. Z zawiesiny tej drogą wulkanizacji w ciągu 3 godzin w temperaturze 110°C wytwarza się kapturki dopochwowe o średnicy 3 cm, grubości warstwy 0,3 cm, promieniu krzywizny 1,5–1,8 cm, wysokości 2 cm i o centralnym wyżłobieniu o średnicy 8 mm. W kapturkach tych d—norgestrel jest równomiernie zawieszony, a estradiol rozpuszczony w elastomerze.

Przykład X. Z 5,0 g najsubtelniej zmikronizowanego estradiolu i 95,0 g omówionej w przykładzie I dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV wytwarza się jednorodną zawiesinę, pozbawioną pęcherzyków powietrza. Zawiesinę tę wylewa się na zwróconą do podniebienia stronę protezy zębowej warstwą o maksymalnej grubości 1 mm w ilości około 200–300 mg po odtłuszczeniu właściwego materiału protezy i wulkanizuje drogą 2-godzinnego ogrzewania do temperatury 100°C.

Przykład XI. Z 10,0 g mikrokrystalicznego 2,5—bis—/etylenoimino—/3,6—dwupropoksy—1,4—benzochinonu i 90,0 g omówionej w przykładzie I dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV wytwarza się jednorodną zawiesinę, pozbawioną pęcherzyków powietrza. Zawiesinę wylewa się do form w kształcie cylindra z zakończeniami w kształcie półkul o promieniu krzywizny 2,8 mm, średnicy cylindra 6,0 mm i całkowitej długości 15 mm i wulkanizuje drogą 5-godzinnego ogrzewania do temperatury 80°C. Sterylizowane nośniki leku wprowadza się w warunkach aseptycznych do odpowiedniego, wstępnie sterylizowanego aplikatora. Nadają się do implantacji do szpiku kostnego kości miednicy.

Przykład XII. Z 10,0 g najsubtelniej zmikronizowanego d—norgestrelu i 90,0 g omówionej w przykładzie I dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV wytwarza się jednorodną zawiesinę, pozbawioną pęcherzyków powietrza. Zawiesinę wylewa się do form w kształcie cylindra z zakończeniami w postaci półkul o promieniu krzywizny 2,8 mm, średnicy cylindra 6 mm i całkowitej długości 15 mm, do których wkłada się nici V_2A o średnicy 0,3 mm, wystające z form na końcach cylindra na długość około 3 cm. Po 3-godzinnym ogrzewaniu zawiesiny do temperatury 120°C otrzymuje się nośniki leków, które mocuje się w jamie ustnej za pomocą wprowadzonych drucików V_2A i za pomocą stosowanych w ortopedii szczękowej aparatów, takich jak do regulowania szczęk i innych.

Przykład XIII. Z 3,0 g najsubtelniej zmikronizowanego d—norgestrelu o wielkości cząsteczek od 2 do maksymalnie 12 μm i 7,0 g dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, omówionej w przykładzie I, wytwarza się jednorodną zawiesinę, pozbawioną pęcherzyków powietrza. Zawiesinę formuje się w cylindrach z zakończeniami w postaci półkul. Całkowita długość kształtek wynosi 6 mm, średnica cylindra 5 mm, a promień krzywizny półkul 2,8 mm. Kształtki te wulkanizuje się przez 2-godzinne ogrzewanie do temperatury 110°C i następnie sterylizuje w ciągu 1 godziny w temperaturze 120°C w sprężonej parze wodnej. Wulkanizaty, zawierające d—norgestrel, stanowią nośniki leków ukształtowane matrycowo i nadają się do implantacji.

Przykład XIV. Z 10,0 g zmikronizowanego testosteronu o wielkości cząstek około 4–12 μm i 10,0 g omówionej w przykładzie II dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV wytwarza się jednorodną zawiesinę, pozbawioną pęcherzyków powietrza. Z zawiesiny tej formuje się kapsułki w kształcie cylindra z zakończeniami w postaci półkul. Kapsułki te o długości całkowitej 22 mm, średnicy cylindra 9,5 mm i promieniu krzywizny półkul 4,8 mm sterylizuje się następnie przez dwugodzinne ogrzewanie w sprężonej parze wodnej w temperaturze 120°C. Kapsułki testosteronowe nadają się do implantacji podskórnej.

Przykład XV. Zawieszinę, zawierającą 50% wagowych testosteronu o wielkości cząstek 4–12 μm w omówionej w przykładzie I dwuskładnikowej masie kauczuku silikonowego LTV, walcuje się na folię o grubości warstwy 1 mm i wulkanizuje przez 3-godzinne ogrzewanie w temperaturze 100°C. Zawierające testosteron pasma folii o wymiarach 15 X 30 mm mocuje się centralnie na foliach poliamidowych o wymiarach 25 X 45 mm, pokrytych jednostronnie klejem poliakrylanowym i pozostałą wolną folię klejącą oraz odwrotną stronę folii testosteronowej zaopatruje się w łatwo usuwalne pasma do zdejmowania z zakładkami w środku. Jako klej poliakrylanowy stosuje się zwłaszcza mieszany polimer kwasu akrylowego i akrylanu izooktylowego w stosunku molowym około 6:94, jak opisano w wyłożeniowym opisie RFN nr 1 263 989. Przy pomocy plastrów tego rodzaju przy ich stosowaniu w ciągu dłuższego czasu można osiągnąć systematyczne działanie testosteronu drogą absorpcji przez skórę.

Przykład XVI. Z 6,0 g zmikronizowanego d–norgestrelu i 10,0 g omówionej w przykładzie I dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV wytwarza się zawieszinę, pozbawioną pęcherzyków powietrza. Z zawiesziny tej formuje się materiał nitek o średnicy 0,5 mm i na drodze dwugodzinnego ogrzewania wulkanizuje w temperaturze 110°C. Zawierający lekarską substancję czynną, materiał nitkowy łącznie z nićmi bawełnianymi, takimi jakie stosuje się do wytwarzania gazy opatrunkowej, przetwarza się do postaci wkładki tkaninowej o szerokości 2 cm, o długości 2,5 cm i o splocie lnianym, przeznaczonej do stosowania wewnątrzpochwowego. Tkanina ma w osnowie gęstość nitek, równą 12 nici na 1 cm przy gramaturze nici 17 g/1000 m, przy czym co trzecią nitkę stanowi nitka z kauczuku silikonowego, zawierająca leczniczą substancję czynną. W wątku tkanina posiada gęstość nitek, równą 8 nici na 1 cm przy gramaturze nici 14 g/1000 m. Tkanina jest dodatkowo w osnowie wyposażona w nitkę bawełnianą o grubości 2 mm, przewidzianą jako nić holującą.

Przykład XVII. Materiał nitkowy z kauczuku silikonowego LTV, analogiczny jak w przykładzie XVI, sporządza się, stosując zmikronizowany progesteron. Materiał nitkowy przetwarza się do postaci tkaniny o szerokości 2 cm, długości 2 cm i o splocie lnianym, zawierającej w osnowie 6 nici a w wątku 4 nici na 1 cm. Na tę tkaninę nakłada się obustronnie warstwę waty celulozowej o wysokości 0,1 cm. Tkanina, zawierająca leczniczą substancję czynną oraz warstwy waty są związane poprzez wplecioną środkowo w kierunku długości, a równocześnie ukształtowaną jako nić holująca, nitkę bawełnianą o średnicy 1,5 mm, a wszystko razem zwija się do postaci tamponu dopochwowego o długości 2 cm i średnicy 1,2 cm.

Przykład XVIII. Z pozbawionej pęcherzyków powietrza zawiesziny 55 części wagowych zmikronizowanego 11 β , 17 α , 21–trójhdroksypregnen-4–dionu–3,20 (hydrokortizonu) w 45 częściach wagowych dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, omówionej w przykładzie II, formuje się materiał nitkowy o średnicy 0,3 mm. Zawieszinę w tej postaci wulkanizuje się na drodze 90 minutowego ogrzewania w temperaturze 110°C. Stosując ten zawierający leczniczą substancję czynną materiał nitkowy oraz nici bawełniane o gramaturze 17 g/1000 m, wytwarza się w postaci metrowki tkaninę, stosowaną jako opaska. Tkanina ta o splocie lnianym ma w osnowie na przemian 4 nitki bawełniane i z elastomeru silikonowego, zawierającego substancję czynną, łącznie ma 10 nitek na 1 cm, a w wątku ma na przemian po 3 nitki bawełniane i z elastomeru silikonowego, zawierającego substancję czynną, łącznie ma 8 nitek na 1 cm.

Przykład XIX. Z pozbawionej pęcherzyków powietrza zawiesziny 50 części wagowych zmikronizowanego 6 α –fluoro–11 β , 21–dwohydroksy–16 α –metylopregnadien-1,4–dionu–3,20 (fluorokortolonu) w 50 częściach wagowych dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, omówionej w przykładzie I, wytwarza się na drodze formowania i następnej wulkanizacji w temperaturze 110°C w ciągu 2 godzin materiał nitkowy o średnicy 0,3 mm, zawierający leczniczą substancję czynną. Z zawierającego fluorokortolon materiału nitkowego i nici bawełnianych o gramaturze 14 g/1000 m wytwarza się tkaninę o splocie lnianym, analogicznie jak w przykładzie XVIII. Stosując tę tkaninę oraz folię klejącą, taką jaką powszechnie stosuje się do sporządzania przylepców z opatrunkiem, wytwarza się przylepiec, zawierający leczniczą substancję czynną, przeznaczony do stosowania miejscowego.

Przykład XX. W warunkach aseptycznych subtelnie mikronizuje się 0,5 g witaminy D₃ (cholekalcyferol–cholesterolu) i z 1,1 g dwuskładnikowej masy kauczuku silikonowego LTV, omówionej w przykładzie I, przetwarza się do postaci jednorodnej zawiesziny. Zawieszinę tę w warunkach aseptycznych wlewa się do form, z których otrzymuje się walce (o długości 5 mm i o średnicy 4 mm) z zaokrąglonymi końcami, i po 12 godzinny ogrzewaniu wulkanizuje się w temperaturze 70°C. Otrzymana postać aplikacyjna wykazuje twardość Shore'a – A, równą 51–53, i jest przeznaczona do wszczepów.

Zastrzeżenia patentowe

1. Nośnik farmaceutyczny o długotrwale utrzymującej się właściwości regularnego i równomiernego uwalniania substancji czynnej leku, na osnowie elastomerów silikonowych, z n a m i e n n y t y m, że zawiera

jako substancję nośną elastomer silikonowy z grupy wulkanizowanych w lekko podwyższonej temperaturze, otrzymywany z liniowych organopolisiloksanów, zawierających wiązania alkenylowe i wiązania Si-H, na drodze wulkanizacji w obecności katalizatorów z metali szlachetnych lub związków metali szlachetnych, korzystnie w obecności platyny lub związków platyny, oraz ewentualnie zawiera znane substancje pomocnicze.

2. Nośnik według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako substancję nośną zawiera elastomer silikonowy, składający się zasadniczo z 85–95 części wagowych liniowego polimeru dwumetylopolisiloksanowego o co najwyżej 0,5% molowych konstytucyjnych jednostek metylowinylosiloksanowych i odpowiednio z 15–5 części wagowych środka sieciującego z dwumetylopolisiloksanu o ciężarze cząsteczkowym rzędu 500–1000, zawierającego 1–3 wiązań Si-H w cząsteczce, wulkanizowany w podwyższonej temperaturze w obecności katalitycznych ilości metalu szlachetnego lub soli metalu szlachetnego.