



- (21) 申請案號：107133758 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 26 日
- (51) Int. Cl. : *A61K9/30 (2006.01)* *A61K9/32 (2006.01)*
A61K31/136 (2006.01) *A61K31/192 (2006.01)*
A61K31/405 (2006.01) *A61K31/5415 (2006.01)*
A61K47/34 (2017.01)
- (30) 優先權：2017/09/27 歐洲專利局 17193367.4
 2018/04/12 歐洲專利局 18167014.2
- (71) 申請人：芬蘭商拜耳股份有限公司 (芬蘭) BAYER OY (FI)
 芬蘭
- (72) 發明人：艾荷拉 曼傑 AHOLA, MANJA (FI)；哈卡拉 瑞斯托 HAKALA, RISTO (FI)；哈樂 皮亞 HARA, PIIA (FI)；凱南恩 安堤 KEINANEN, ANTTI (FI)；卡羅連恩 漢利卡 KOROLAINEN, HENRIKKA (FI)；皮拉賈 傑奇 PIHLAJA, JYRKI (FI)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：5 共 26 頁

(54) 名稱

一種修飾治療活性劑自彈性體基質釋放的方法

A METHOD FOR MODIFYING RELEASE OF A THERAPEUTICALLY ACTIVE AGENT FROM AN ELASTOMERIC MATRIX

(57) 摘要

本發明係關於修飾治療活性劑自彈性體基質釋放的方法，其包含提供包含彈性體基質及治療活性劑之芯；將該芯浸漬於彈性體之塗佈溶液中，其中該彈性體包含根據填充劑及彈性體之總量計算 20-35 wt-% 之填充劑；將該經浸漬芯固化以提供經塗佈芯。在此方法中，該浸漬係作為連續製程藉由使用適於提供 5-100 μm 之塗層厚度的牽拉速度牽拉該芯穿過該塗佈溶液提供；該填充劑係選自氧化矽、二氧化鈦、硫酸鋇、碳及其混合物；該芯中所包含之該彈性體及該塗佈溶液中所包含之該彈性體獨立地選自聚(二甲基)矽氧烷、聚乙烯/乙酸乙烯酯(EVA)、聚胺基甲酸酯(PU)、聚甲基丙烯酸羥乙基酯(PHEMA)及聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。

The present invention relates to a method for modifying release of a therapeutically active agent from an elastomeric matrix, comprising providing a core comprising an elastomeric matrix and a therapeutically active agent; dipping the core to a coating solution of an elastomer, wherein the elastomer comprises 20-35 wt-% of a filler, calculated from the total amount of filler and elastomer; curing the dipped core to provide a coated core. In this method the dipping is provided as a continuous process by pulling the core through the coating solution, using a pulling speed suitable for providing a coating thickness of 5-100 μm ; the filler is selected from silica, titanium dioxide, barium sulphate, carbon and mixtures thereof; the elastomer comprised in the core and the elastomer comprised in the coating solution are independently selected from poly(dimethyl) siloxanes, polyethylene vinyl acetates (EVAs), polyurethanes (PUs), polyhydroxyethyl methacrylates (PHEMAs) and polymethyl methacrylates (PMMA).

指定代表圖：

符號簡單說明：

1 . . . 第一盤管

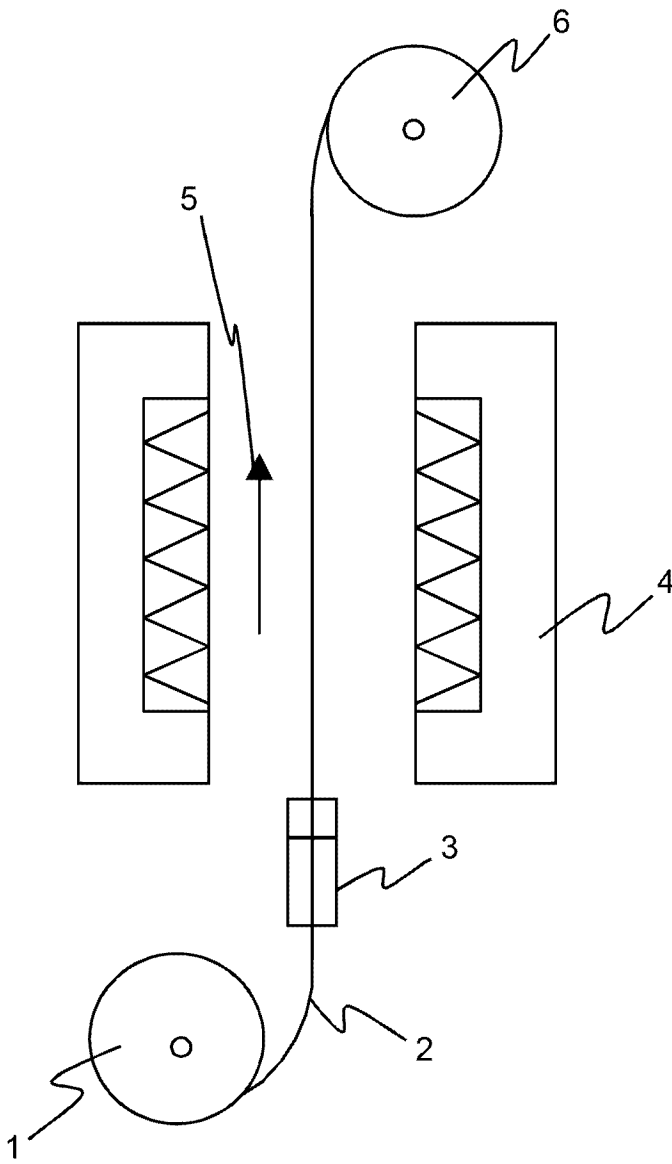
2 . . . 材料

3 . . . 容器

4 . . . 固化部件/固
化隧道

5 . . . 箭頭/移動

6 . . . 第二盤管



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

一種修飾治療活性劑自彈性體基質釋放的方法

【英文發明名稱】

A METHOD FOR MODIFYING RELEASE OF A THERAPEUTICALLY ACTIVE AGENT FROM AN ELASTOMERIC MATRIX

【技術領域】

【0001】 本發明係關於修飾治療活性劑自彈性體基質、例如自子宮內系統貯器之彈性體基質之釋放。

【先前技術】

【0002】 彈性體基質作為治療活性劑(即，藥物)之貯器已有一段時間。該等貯器用於例如皮下植入物及子宮內系統(IUS)。治療活性劑之釋放速率可藉由選擇用於彈性體基質之適當材料以及藉由塗佈由彈性體製成且包含治療活性劑之芯來控制。塗層通常亦控制治療活性劑之初始釋放，即，其限制突釋效應(burst effect)。塗佈材料可由各種彈性體製得，此取決於所用治療活性劑以及貯器之預期用途。通常，聚二甲基矽氧烷(PDMS)及其衍生物用於貯器及/或塗層。

【0003】 塗佈芯之傳統方法係將薄塗層擠出為管並在芯上「牽拉其」。此可藉由以下實施：利用壓縮空氣或真空使膜膨脹，或將膜在適宜溶劑中溶脹並在含藥物之芯已插入膜管中後去除溶劑。另一可能塗佈方法係擠出塗佈。然而，該等熟知方法僅適於具有較大厚度(例如，約150 μm 或以上)之聚矽氧膜，但若需要極薄膜(低於100 μm)，則該等方法失敗。

因此，除膜材料以外，填充劑(例如，氧化矽)之添加及膜厚度係影響藥物釋放速率之重要因素。尤其對於在矽聚合物中難溶之藥物(例如，非類固醇-消炎藥(NSAID))而言，厚膜獲得不足的釋放速率。

【0004】 而且，此類型之製造方法可較麻煩並導致問題。再進一步問題係塗層不能完全黏附至芯之外表面，此影響藥物釋放且由此在使用期間可造成麻煩。

【發明內容】

【0005】 因此，業內需要提供修飾治療活性劑自彈性體基質釋放的替代方法。該方法將需要適用於釋放系統中需要極薄膜之情形中。

【0006】 因此，業內需要提供用於將矽彈性體薄膜施加至含藥物芯上之方法，該膜完全黏附至芯材料。

【0007】 由於藥物釋放取決於藥物之物理化學性質，例如，分子量及疏水性，故本發明之其他目標係提供修飾治療活性劑自彈性體基質(芯)之藥物釋放的方法。

【0008】 本發明之其他目標涉及製造經膜厚度低於100 μm 之矽基膜塗佈之藥物遞送系統之方法及藉由該方法獲得之產物。

【0009】 本發明之其他目標涉及具有矽基膜之藥物遞送系統，其中膜厚度為10至100 μm 。

【0010】 本發明之其他目標涉及藥物遞送系統，其在經PDMS彈性體膜塗佈之彈性體基質(芯)中含有吲哚美辛(Indomethacin)作為治療活性劑，其中膜厚度為10至100 μm 。

【圖式簡單說明】

【0011】

圖1 示意性地圖解說明可用於本發明方法中之裝置。

圖2-5 圖解說明藥物釋放試驗之一些結果。

【實施方式】

【0012】

術語及定義

在本發明之上下文中，使用以下術語：

PDMS = 聚二甲基矽氧烷

彈性體 = 具有填充劑之聚矽氧

PDMS彈性體 = 具有填充劑之PDMS

芯：芯含有治療活性劑(藥物)。同義地，使用術語材料2。

基質= 用於治療活性劑之載劑材料->含有治療活性劑之基質= 芯

塗佈溶液：塗佈溶液係彈性體(其係含有填充劑及視情況其他添加劑之矽氧烷)之溶液

添加劑：交聯劑及觸媒。

【0013】

本發明之詳細說明

本發明係關於修飾治療活性劑自彈性體基質釋放的方法。該方法包含

- 提供包含彈性體基質及治療活性劑之芯；
- 將該芯浸漬於含有5-40 wt-%彈性體及95-60 wt-%溶劑之塗佈溶液中
- 將經浸漬芯固化以提供經塗佈芯；

其中

- 溶解於溶劑中之彈性體包含20-35 wt-%之填充劑，其係自填充劑及彈性體之總量計算；
- 該浸漬係藉由牽拉該芯穿過該塗佈溶液、使用適於提供5-100 μm 之塗層厚度的牽拉速度作為連續製程提供；

- 該填充劑係選自氧化矽、二氧化鈦、硫酸鋇、碳及其混合物；且

- 該芯中所包含之該彈性體及該塗佈溶液中所包含之該彈性體獨立地選自聚(二甲基)矽氧烷、聚乙烯/乙酸乙烯酯(EVA)、聚胺基甲酸酯(PU)、聚甲基丙烯酸羥乙基酯(PHEMA)及聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。

【0014】 因此，本發明方法係關於用於塗佈包含彈性體基質及治療活性劑之芯的浸漬方法。浸漬係藉由牽拉該芯穿過該塗佈溶液、使用適於提供5-100 μm 之塗層厚度的牽拉速度作為連續製程實施。熟習此項技術者能夠藉由實施幾個簡單試驗容易地確定適宜牽拉速度。典型牽拉速度係在2.5至25 mm/s之範圍內。尤佳係6-15 mm/s之牽拉速度。在下文及試驗部分中亦給出製程條件之一些特定組合。實際上，所達成塗層之厚度受牽拉速度(膜厚度隨牽拉速度而增加)以及塗佈溶液(例如其黏度)且在一定程度上亦受芯在塗佈溶液中穿過之長度的影響。而且，包含塗佈溶液之容器與固化設備之間之距離可對已完成塗層之厚度產生影響，此取決於塗佈溶液之黏度。

【0015】 一旦芯已穿過塗佈溶液，即使其經受固化。就此而言，固化意指聚合及/或交聯，此取決於所用彈性體。固化可在一個、兩個、三個或更多個步驟中、通常在一個或兩個步驟中實施。當在多於一個步驟中實施固化時，第一固化步驟較佳基本上在芯已穿過塗佈溶液後立即實施，以防止塗佈溶液自芯滴落。因此，固化步驟之目的係將塗佈溶液固化至足以將塗層固定在芯上之程度，以使得其可進一步處置並移動至例如單獨的

裝置用於後固化。

【0016】 根據實施例，固化係使用光及/或熱實施，即，固化係藉由紅外輻射、紫外輻射、熱或其任一組合引起。裝置之固化部件之尺寸及位置係根據所用固化步驟之數量以及裝置之其他特徵來選擇，例如其係用於連續處理還是分批處理。裝置之實例示意性地圖解說明於附圖1中且更詳細地解釋於下文中。

【0017】 若彈性體充分為液體，則浸漬製程可在無溶劑下操作。然而，較佳使用溶劑，由此彈性體在溶劑中之濃度係在5-40 wt-%彈性體(60-95 wt-%溶劑)之範圍內。彈性體包含選自氧化矽、二氧化鈦(TiO_2)、硫酸鋇(BaSO_4)、碳及其混合物之填充劑。該等填充劑中之一些亦稱為著色劑。

【0018】 為填充劑及聚矽氧之混合物的彈性體包含20-35 wt-%之填充劑及65-80 wt-%之聚矽氧。換言之，填充劑之量使得固化塗層包含20-35 wt-%填充劑。

【0019】 在本發明之較佳實施例中，在塗佈溶液中亦使用溶劑。在此情形中，溶劑在塗佈溶液中之量可為60-95 wt-%且溶劑係選自非極性溶劑。溶劑可為(例如)二甲苯、乙酸第三丁基酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、己烷、環己烷、甲苯、乙腈、苯、氯仿、二氯甲烷或其混合物。較佳者係二甲苯。進一步，在此情形中，塗佈溶液包含60-95 wt-%之溶劑及5-40 wt-%彈性體及視情況其他添加劑(交聯劑及觸媒)之混合物。

【0020】 較佳者係含有85-90 wt-%溶劑之塗佈溶液。

【0021】 此外，根據實施例，彈性體在塗佈溶液中之量係1-25 wt-%。彈性體在塗佈溶液中之量可自例如1、2、5、7、9、10、14、15、

19、20或22 wt-%至最多2、5、7、9、10、14、15、19、20、22或25 wt-%變化。

【0022】 該芯中所包含之該彈性體及該塗佈溶液中所包含之該彈性體獨立地選自聚(二甲基)矽氧烷(PDMS)、聚乙烯/乙酸乙烯酯(EVA)、聚胺基甲酸酯(PU)、聚甲基丙烯酸羥乙基酯(PHEMA)及聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)，其中PDMS係較佳的。由此使得彈性體可溶解於以上提及之溶劑中且較佳可保持溶解狀態達相當長時間段(通常約1至2小時)，由此消除在塗佈期間必須混合塗佈溶液之需求。

【0023】 治療活性劑可選自吲哚美辛、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、美洛西卡(meloxicam)及酮洛芬(ketoprofen)。較佳治療活性劑係吲哚美辛(IND)。

【0024】 含有治療活性劑(藥物)之芯的製造係根據此項技術中已知之標準方法，例如藉由利用葉片式混合機將藥物粉末與(矽)彈性體混合並將混合物擠出以形成中空桿。

【0025】 根據實施例，芯中所包含之彈性體與塗佈溶液中所包含之彈性體相同。根據較佳實施例，芯及塗層二者中之彈性體均係聚二甲基矽氧烷(PDMS)。

【0026】 根據另一實施例，牽拉速度為1-30 mm/s。較佳牽拉速度為5至20 mm/s。芯暴露於固化媒介(輻射及/或熱)之時間(即固化時間)由此可容易地計算(在已知固化裝置之大小時)，且可為例如10-60 s。舉例而言，對於1米高之固化裝置，滯留時間可為例如25-30 s，此取決於固化裝置之加熱功率容量(在此申請案之上下文中，同樣地使用術語固化烘箱或固化隧道)。實際上，增加固化功率(例如熱)可縮短固化所需時間，但其

亦可對固化期間芯中所形成之雜質具有影響。

【0027】如上所提及，牽拉速度影響塗層之厚度，但其並非影響其之唯一因素。芯暴露於塗佈溶液之時間取決於芯在塗佈溶液中行進之距離，即取決於塗佈溶液浴之大小。在一個實例中，在塗佈溶液之浴或容器中之滯留時間可為約7-15秒。

【0028】當需要厚塗層時，此可以三種不同方式達成。或者，可例如藉由減少溶劑之量使塗佈溶液變得更黏稠。

【0029】修飾塗層厚度之另一選項係改變牽拉速度。隨著牽拉速度越高，由於塗佈溶液到達固化(烘箱)隧道越快，因此當到達固化隧道時，自芯流出之塗佈溶液越少，故達成之膜越厚。

【0030】第三選項係施加兩個或以上塗層，即使芯穿過塗佈裝置兩次、三次、四次等。較佳地，在塗佈溶液之每次施加之間，前一層完全固化。在一些情形中，亦可能僅在預固化步驟之後才施加第二塗層。

【0031】

圖示之詳細說明

圖1示意性地圖解說明可用於本發明方法中之裝置。裝置包含位於裝置底部之欲塗佈材料2 (在此申請案之上下文中，同樣地使用術語管或芯) 之第一盤管1。此材料亦含有治療活性劑。然後將材料2引導至包含塗佈溶液之容器3。此後，將材料2引導至固化部件4 (固化隧道)，其在此實施例中係由兩個彼此面對配置之紅外輻射器組成，使得材料2可在箭頭5所指示之方向上穿過固化部件4。在固化部件4中固化之後，將材料2 (現在經塗佈)配置於第二盤管6上。

【0032】相同裝置(如圖1中所示)可用於(a) 分批模式及(b) 連續模式

生產。在兩種模式中，將材料2 (芯)牽拉穿過包含塗佈溶液之容器3。

【0033】 然而，在分批模式中，當經塗佈芯位於固化部件4 (固化隧道)內部時，藉由使第二盤管6暫停來使經塗佈芯停止。換言之，在經塗佈芯之固化期間，移動5中斷。

【0034】 與此相反，在連續模式中，不僅塗佈而且固化亦係連續的。因此，在連續模式中，需要較長的固化隧道(烘箱)以將與分批模式中相同之輻射施加至經塗佈芯。

【0035】 圖2-5將在下文試驗部分中更詳細地討論。

【0036】

實驗部分

所用材料

根據本說明書欲塗佈之試樣之聚(二甲基)矽氧烷芯(連續管)包含吡啶美辛作為活性劑(來自 Esteve Quimica)及R972 (醫藥級)氧化矽(來自 Evonik)。芯係中空的，具有1.0 mm之內徑及2.4 mm之外徑。

【0037】 塗佈材料包含稀釋於二甲苯中之PDMS (聚二甲基矽氧烷)(預先製備之85 wt-%二甲苯溶液，來自Trelyst)。使用三種不同濃度，即85、90及95 wt-%。90及95 wt-%溶液係藉由將其他二甲苯(來自Merck)添加至85 wt-%二甲苯溶液來製備。另外，PDMS包含氧化矽作為填充劑，亦存在三種不同濃度，即22、27及32 wt-%。塗佈溶液係藉由使用磁力攪拌器混合各成分來製備。

【0038】

1. 塗佈製程

1.1 分批模式之塗佈製程

塗佈係使用根據圖1之裝置實施。穿過具有塗佈溶液之容器3的牽拉速度經設定並將預固化烘箱逐漸地加熱至135°C之溫度(60、100、120及135°C)。使用兩個不同的牽拉速度用於塗佈，即，2.5 mm/s及25 mm/s。

【0039】 連續管藉由其端部中之一者附接至裝置。由於裝置以分批模式運行，因此將含有治療活性劑之連續聚(二甲基)矽氧烷管(芯)牽拉穿過塗佈溶液達對應於固化烘箱長度之長度，即當整個長度之連續管在固化烘箱內部時，中斷牽拉。在此情形中，連續管之每一固化部分的長度為15 cm。此後，連續管在烘箱中停留約10分鐘。

【0040】 將連續管經固化之部分自連續管之其餘部分切割並將切割部分轉移至乾燥架。此後，將乾燥架轉移至另一烘箱用於最終固化。後固化時間為90 min且溫度為80°C。

【0041】 最終固化後，將管子烘箱移除並自每一端切去約3 cm 並丟棄。此後，自每一端切割薄試樣以利用顯微鏡量測塗層之厚度。

【0042】

1.2 連續模式之塗佈製程

塗佈係使用根據圖1之裝置使用紅外輻射來實施。牽拉速度(穿過容器3及固化隧道4)經設定且固化烘箱設定為30%之功率。使用若干不同牽拉速度用於塗層，即，7 mm/s、12 mm/s及15 mm/s。

【0043】 將含有治療性藥物之連續聚(二甲基)矽氧烷管(芯)藉由其端部中之一者附接至裝置並牽拉穿過塗佈溶液。固化烘箱之長度為1.0 m。後固化時間為60 min且溫度為105°C。此後，自每一端切割薄試樣以利用顯微鏡量測塗層之厚度。

【0044】 製備其他試樣以研究塗層數量(即，浸漬次數)之效應。將

該等試樣稱為群組A、B及C。浸塗溶液係如上文所列示(來自Trelyst)，若需要，藉由添加二甲苯(來自Merck)來改變彈性體(PDMS及填充劑)之量。

【0045】 當施加第二或其他塗層時，使連續管之一次(兩次等)固化試件在最終固化後經受第二(或其他)塗佈步驟，如上文所述，即每一塗層在施加其他層之前經固化。塗層彼此附接。製備三個群組以依賴於塗佈步驟之數量研究膜厚度及藥物釋放。

【0046】 群組A係由經預先製備之溶液(來自Trelyst)塗佈之試樣組成，該溶液包含於二甲苯中之15 wt-%之含有27 wt-%之氧化矽作為填充劑之PDMS彈性體。浸漬實施一次。塗層之總厚度為0.075 mm。

【0047】 群組B係由經來自Trelyst之a.m.溶液塗佈之試樣組成，其中PDMS彈性體之濃度已藉由添加二甲苯降低至10 wt-%。浸漬實施兩次。塗層之總厚度為0.05 mm。

【0048】 群組C係由經與群組B所用相同之溶液塗佈之試樣組成，但浸漬實施三次。塗層之總厚度為0.075 mm。

【0049】

2. IUS試樣製備

2.2 US試樣製備，分批模式

自經塗佈管(芯)切割長度為6 mm之試件。量測每一試件之重量、長度以及內徑及外徑。

【0050】 此後，將經塗佈管之每一試件定位於IUS之T框架上。若需要，將該等試件保持於環己烷中以使其溶脹，然後定位於T-框架上。若使用環己烷，則使經組裝IUS試樣靜置至少2小時，以使環己烷蒸發。組裝後，在兩個不同點處量測每一試件之長度以及每一試件之內徑及外徑。同

樣地，組裝後在兩個不同點處量測塗層之厚度。

【0051】 下表1及2圖解說明一些試樣(試樣1-20)之平均值，平均值係基於三個平行試樣計算。XYL代表二甲苯且TBA代表乙酸第三丁基酯。

【0052】 表1給出塗佈溶液之參數(溶劑、溶劑之量及氧化矽含量)以及所用牽拉速度。亦給出經塗佈芯之重量以及塗層之厚度。

【0053】 表2給出經塗佈芯在組裝於T框架上之前及之後尺寸之量測結果，OD代表外徑且ID代表內徑。

| 試樣 | 溶劑 | 溶劑之量 (wt-%) | 氧化矽含量 ¹ (wt-%) | 牽拉速度 (mm/s) | 經塗佈芯之重量 (mg) | 塗層厚度 (mm) |
|----|-----|----------------|------------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| 1 | XYL | 90 | 27 | 2,5 | 27,42 | 0,03 |
| 2 | XYL | 90 | 27 | 25 | 22,01 | 0,02 |
| 3 | XYL | 95 | 32 | 2,5 | 29,30 | <0,01 |
| 4 | XYL | 95 | 32 | 25 | 29,25 | <0,01 |
| 5 | XYL | 95 | 22 | 2,5 | 29,18 | <0,01 |
| 6 | XYL | 95 | 22 | 25 | 29,43 | <0,01 |
| 7 | XYL | 85 | 32 | 2,5 | 30,55 | 0,03 |
| 8 | XYL | 85 | 32 | 25 | 32,85 | 0,06 |
| 9 | XYL | 85 | 22 | 2,5 | 31,65 | 0,04 |
| 10 | XYL | 85 | 22 | 25 | 31,41 | 0,06 |
| 11 | TBA | 90 | 27 | 2,5 | 27,71 | <0,01 |
| 12 | TBA | 90 | 27 | 25 | 27,79 | <0,01 |
| 13 | TBA | 95 | 32 | 2,5 | 25,49 | <0,01 |
| 14 | TBA | 95 | 32 | 25 | 25,33 | <0,01 |
| 15 | TBA | 95 | 22 | 2,5 | 26,10 | <0,01 |

¹ wt-%之氧化矽含量係指 PDMS 彈性體中氧化矽之含量，例如表 1 中之樣品 1 意味著 90 wt-%二甲苯以及 10 wt-% PDMS 彈性體，其中彈性體含有 27 wt-%氧化矽。

| | | | | | | |
|----|-----|----|----|-----|-------|-------|
| 16 | TBA | 95 | 22 | 25 | 27,39 | <0,01 |
| 17 | TBA | 85 | 32 | 2,5 | 29,53 | 0,04 |
| 18 | TBA | 85 | 32 | 25 | 29,45 | 0,08 |
| 19 | TBA | 85 | 22 | 2,5 | 29,50 | 0,05 |
| 20 | TBA | 85 | 22 | 25 | 32,18 | 0,08 |

表1

| 試樣 | 經塗佈芯組 裝前之OD (mm) | 經塗佈芯組 裝前-ID (mm) | 經塗佈芯組 裝後之OD (mm) | 組裝前之芯 長度(mm) | 組裝後之 芯長度 (mm) |
|----|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|---------------------|
| 1 | 2,35 | 0,97 | 2,68 | 6,24 | 6,02 |
| 2 | 2,13 | 0,84 | 2,62 | 6,14 | 5,32 |
| 3 | 2,44 | 1,01 | 2,74 | 6,29 | 6,17 |
| 4 | 2,41 | 0,98 | 2,73 | 6,38 | 6,17 |
| 5 | 2,41 | 1,00 | 2,74 | 6,49 | 6,24 |
| 6 | 2,45 | 0,99 | 2,76 | 6,28 | 6,14 |
| 7 | 2,44 | 0,99 | 2,75 | 6,35 | 6,25 |
| 8 | 2,54 | 0,98 | 2,86 | 6,46 | 6,28 |
| 9 | 2,47 | 1,00 | 2,83 | 6,42 | 6,31 |
| 10 | 2,44 | 0,88 | 2,83 | 6,56 | 6,30 |
| 11 | 2,38 | 0,97 | 2,72 | 6,18 | 5,47 |
| 12 | 2,32 | 0,95 | 2,72 | 6,20 | 5,21 |
| 13 | 2,35 | 0,97 | 2,69 | 5,92 | 5,36 |
| 14 | 2,36 | 0,96 | 2,70 | 5,84 | 5,14 |
| 15 | 2,36 | 0,97 | 2,71 | 6,03 | 5,54 |
| 16 | 2,43 | 1,00 | 2,75 | 5,99 | 5,73 |
| 17 | 2,46 | 1,00 | 2,81 | 5,92 | 5,40 |
| 18 | 2,37 | 0,96 | 2,81 | 5,86 | 5,56 |
| 19 | 2,47 | 0,99 | 2,85 | 5,87 | 5,65 |
| 20 | 2,46 | 1,00 | 2,90 | 5,96 | 5,74 |

表2

【0054】

2.2 IUS試樣製備，連續模式

自經塗佈管(芯)切割長度為6 mm之試件。量測每一試件之重量、長度以及內徑及外徑。

【0055】 此後，使用其中啟動空氣吹送穿過薄鋼銷之組裝工具將經塗佈管(芯)之每一試件定位於IUS之T框架上。組裝後，在兩個不同點處量測每一試件之長度以及每一試件之內徑及外徑。

【0056】 下表3說明一些試樣(試樣21-23)之平均值，平均值係基於三個平行試樣計算。XYL代表二甲苯。表3給出塗佈溶液之參數(溶劑、溶劑之量及氧化矽含量)以及所用牽拉速度。亦給出經塗佈聚(二甲基)矽氧烷芯之重量以及塗層之厚度及芯中IND之濃度。

| 試樣 | 溶劑 | 溶劑之量 (wt-%) | 氧化矽 含量 ² (wt-%) | 牽拉速度 (mm/s) | 經塗佈芯 之重量 (mg) | 塗層厚 度(mm) | 芯中IND 濃度 |
|----|-----|----------------|----------------------------------|----------------|---------------------|--------------|-------------|
| 21 | XYL | 85 | 27 | 6 | 29,7 | 0,06 | 25 wt-% |
| 22 | XYL | 90 | 27 | 15 | 28,6 | 0,03 | 45 wt-% |
| 23 | XYL | 85 | 27 | 13 | 30,8 | 0,09 | |

表3

表4給出經塗佈管(芯)在組裝於T框架上之前尺寸之量測結果，OD代表外徑且ID代表內徑。

| 試樣 | 經塗佈芯組 裝前之OD (mm) | 經塗佈芯組 裝前之ID (mm) | 經塗佈芯組 裝後之OD (mm) | 組裝前之芯 長度(mm) | 組裝後之 芯長度 (mm) |
|----|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|---------------------|
| 21 | 2.4 | 1.02 | - | 6.0 | - |

² wt-%之氧化矽含量係指 PDMS 彈性體中氧化矽之含量

| | | | | | |
|----|-----|------|---|-----|---|
| 22 | 2.4 | 1.00 | - | 6.3 | - |
|----|-----|------|---|-----|---|

表4

【0057】

3. 自IUS試樣之藥物釋放

如2中所述製備之IUS試樣的藥物釋放係藉由將每一IUS試樣[即，經塗佈管(芯)及T-體之試件]置於含有150 ml 1 %環聚葡萄糖溶液之150 ml 瓶中來研究。將此溶液之試樣以規則間隔取出並使用以下參數經受超高效液相層析(UHPLC) (標準UHPLC，例如Agilent 1290 UHPLC，用於吲哚美辛分析之方法)。

溶析液：ACN (0.1 %) / HCOOH (45:55)

溶析液速度：0.5 ml/min

管柱：UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1×50 mm

管柱溫度：+ 30°C

檢測波長：244 nm

試樣體積：10 μ l

運行持續時間：3 min

吲哚美辛之滯留時間為約2分鐘。

【0058】 試樣1-10之結果圖解說明於圖2，而試樣11-20之結果顯示於圖3中。試樣21-22之釋放顯示於圖4中。結果針對以天表示之不同的測試持續時間(縱坐標)表示為微克/天(橫坐標)。

【0059】 群組A、B及C之結果顯示於圖5中，其針對不同的測試持續時間(以天表示，縱坐標)表示為微克/天(橫坐標)。最上部曲線對應於群組B，中間曲線(最長者)對應於群組A。最下部曲線對應於群組C。所測試平行試樣之數量對於群組A而言為10且對於群組B及C中之每一者而言為

6。圖5之結果係所測試所有平行試樣之藥物釋放的平均值。測試之持續時間對於群組A而言為52天且對於群組B及C中之每一者而言為24天。

【0060】亦量測所釋放藥物中雜質(即，吲哚美辛之降解產物)之總量且對於群組A而言為0.12 wt-%，對於群組B而言為0.09 wt-%且對於群組C而言為0.10 wt-%。因此，雙重或三重固化並不會導致藥物中之雜質增加，儘管試樣上之熱負載增加。

【符號說明】

【0061】

- 1 第一盤管
- 2 材料
- 3 容器
- 4 固化部件/固化隧道
- 5 箭頭/移動
- 6 第二盤管



201919587

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

一種修飾治療活性劑自彈性體基質釋放的方法

【英文發明名稱】

A METHOD FOR MODIFYING RELEASE OF A THERAPEUTICALLY ACTIVE AGENT FROM AN ELASTOMERIC MATRIX

【中文】

本發明係關於修飾治療活性劑自彈性體基質釋放的方法，其包含提供包含彈性體基質及治療活性劑之芯；將該芯浸漬於彈性體之塗佈溶液中，其中該彈性體包含根據填充劑及彈性體之總量計算20-35 wt-%之填充劑；將該經浸漬芯固化以提供經塗佈芯。在此方法中，該浸漬係作為連續製程藉由使用適於提供5-100 μm之塗層厚度的牽拉速度牽拉該芯穿過該塗佈溶液提供；該填充劑係選自氧化矽、二氧化鈦、硫酸鋇、碳及其混合物；該芯中所包含之該彈性體及該塗佈溶液中所包含之該彈性體獨立地選自聚(二甲基)矽氧烷、聚乙烯/乙酸乙酯(EVA)、聚胺基甲酸酯(PU)、聚甲基丙烯酸羥乙基酯(PHEMA)及聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。

【英文】

The present invention relates to a method for modifying release of a therapeutically active agent from an elastomeric matrix, comprising providing a core comprising an elastomeric matrix and a therapeutically active agent; dipping the core to a coating solution of an elastomer, wherein the elastomer comprises 20-35 wt-% of a filler, calculated from

the total amount of filler and elastomer; curing the dipped core to provide a coated core. In this method the dipping is provided as a continuous process by pulling the core through the coating solution, using a pulling speed suitable for providing a coating thickness of 5-100 μm ; the filler is selected from silica, titanium dioxide, barium sulphate, carbon and mixtures thereof; the elastomer comprised in the core and the elastomer comprised in the coating solution are independently selected from poly(dimethyl) siloxanes, polyethylene vinyl acetates (EVAs), polyurethanes (PUs), polyhydroxyethyl methacrylates (PHEMAs) and polymethyl methacrylates (PMMAAs).

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

- | | |
|---|-----------|
| 1 | 第一盤管 |
| 2 | 材料 |
| 3 | 容器 |
| 4 | 固化部件/固化隧道 |
| 5 | 箭頭/移動 |
| 6 | 第二盤管 |

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種修飾治療活性劑自彈性體基質釋放的方法，其包含提供包含彈性體基質及治療活性劑之芯；

將該芯浸漬於包含彈性體之塗佈溶液中，該彈性體含有根據填充劑及彈性體之總量計算之20-35 wt-%之填充劑；

將該經浸漬芯固化以提供經塗佈芯；

其中

該浸漬係作為連續製程藉由使用適於提供5-100 μm 之塗層厚度之牽拉速度牽拉該芯穿過該塗佈溶液來提供；

該填充劑係選自氧化矽、二氧化鈦、硫酸鋇、碳及其混合物；

該芯中所包含之該彈性體及該塗佈溶液中所包含之該彈性體獨立地選自聚(二甲基)矽氧烷、聚乙烯/乙酸乙烯酯(EVA)、聚胺基甲酸酯(PU)、聚甲基丙烯酸羥乙基酯(PHEMA)及聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該芯中所包含之該彈性體與該塗佈溶液中所包含之該彈性體相同。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該彈性體含有交聯劑或觸媒作為添加劑。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該塗佈溶液進一步包含溶劑。

【第5項】

如請求項4之方法，其中該塗佈溶液中之溶劑之量係60-95 wt-%且該

溶劑係選自二甲苯、乙酸第三丁基酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、己烷、環己烷、甲苯、乙腈、苯、氯仿、二氯甲烷或其混合物。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該彈性體基質中之該治療活性劑係選自吲哚美辛(indomethacine)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、美洛西卡(meloxicam)及酮洛芬(ketoprofen)。

【第7項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該塗佈溶液中之彈性體之量為5-25 wt-%。

【第8項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該牽拉速度為1-30 mm/s。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該固化係使用紅外輻射、紫外輻射及熱中之至少一者實施。

【第10項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該彈性體係聚(二甲基)矽氧烷。

【第11項】

如請求項1之方法，其包含：

提供包含聚(二甲基)矽氧烷之彈性體基質及吲哚美辛之芯；

將該芯浸漬於包含15% PDMS彈性體之塗佈溶液，該彈性體含有根據填充劑及彈性體之總量計算之27 wt-%之氧化矽；

將該經浸漬芯固化以提供經塗佈芯；

其中

該浸漬係作為連續製程藉由使用牽拉速度6 mm/s牽拉該芯穿過該塗佈溶液來提供且其中該塗佈溶液之該溶劑係二甲苯。

【第12項】

如請求項11之方法，其中該芯含有根據治療活性藥物及彈性體基質之總量計算之25 wt-%之吲哚美辛。

【第13項】

如請求項1之方法，其包含：

提供包含聚(二甲基)矽氧烷之彈性體基質及吲哚美辛之芯；

將該芯浸漬於包含10% PDMS彈性體之塗佈溶液，該彈性體含有根據填充劑及彈性體之總量計算之27 wt-%之氧化矽；

將該經浸漬芯固化以提供經塗佈芯；

其中

該浸漬係作為連續製程藉由使用牽拉速度15 mm/s牽拉該芯穿過該塗佈溶液來提供且其中該塗佈溶液之該溶劑係二甲苯。

【第14項】

如請求項13之方法，其中該芯含有根據治療活性藥物及彈性體基質之總量計算之45 wt-%之吲哚美辛。

【第15項】

如請求項1之方法，其包含：

提供包含聚(二甲基)矽氧烷之彈性體基質及吲哚美辛之芯；

將該芯浸漬於包含15% PDMS彈性體之塗佈溶液，該彈性體含有根據填充劑及彈性體之總量計算之27 wt-%之氧化矽；

將該經浸漬芯固化以提供經塗佈芯；

其中

該浸漬係作為連續製程藉由使用牽拉速度13 mm/s牽拉該芯穿過該塗佈溶液來提供且其中該塗佈溶液之該溶劑係二甲苯。

【第16項】

如請求項11至15中任一項之方法，其中該塗層之厚度為0.03至0.09 mm。

【第17項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該固化時間係以分批模式實施且其中該固化時間為10-60秒。

【第18項】

如請求項1至3及11至15中任一項之方法，其中該固化時間係以連續模式實施且其中該固化時間為100-150秒。

