

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65009 B1**

(51) Int.Cl.

A 61 K 9/52 (2006.01)

A 61 K 9/00 (2006.01)

A 61 K 31/565 (2006.01)

A 61 K 47/34 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105500

(22) Заявено на 11.05.2001

(24) Начало на действие
на патента от: 26.10.1999

Приоритетни данни

(31) 09/190,607 (32) 12.11.1998 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2001

(45) Отпечатано на 29.12.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 29.12.2006

(56) Информационни източници:
US 3854480; EP 0300306;
US 5733565

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

LEIRAS OY, FIN-20101 TURKU,
P. O. BOX 415 (FI)

(72) Изобретател(и):

Tommi Markkula
Sale, Cheshire (GB)

Juha Ala-Sorvari

Harri Jukarainen

Turku

Matti Lehtinen

Piispanristi

Jarkko Ruohonen

Vanhalinna (FI)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/FI1999/000886, 26.10.1999

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2000/028967, 25.05.2000

(54) СРЕДСТВО ЗА ДОСТАВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВО, ПО-СПЕЦИАЛНО ЗА ДОСТАВЯНЕ НА АНДРОГЕНИ

(57) Изобретението се отнася до подаващо средство за контролирано отделяне на терапевтично активна субстанция, по-специално андроген в продължение на дълъг период от време. Средството се състои от сърцевина, съдържаща терапевтично активна субстанция, и мембрана, която обхваща сърцевината и е изготвена от еластомер. Последният е на база силиксан, съдържащ 3,3,3-трифлуорозаместени групи, прикрепени към Si-атоми на силиксана.

10 претенции, 1 фигура

BG 65009 B1

(54) СРЕДСТВО ЗА ДОСТАВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВО, ПО-СПЕЦИАЛНО ЗА ДОСТАВЯНЕ НА АНДРОГЕНИ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до средство за доставяне на лекарство, по-специално до средство, което се имплантира, предназначено за подкожно прилагане на лекарство при постоянна скорост и за продължителен период от време.

Предшестващо състояние на техниката

Тук за справка са включени публикации и други материали за илюстриране на предшестващото състояние на техниката, отнасящи се до изобретението и по-специално такива случаи, които предоставят допълнителни подробности по отношение на съществуващата практика.

Налице е голяма потребност от средства за доставяне на лекарства в продължителен период от време и по-специално на контрацептиви, които изискват минимални медицински указания. Това се отнася по-специално за неразвитите и развиващите се страни, където медицинската инфраструктура е слаба и където семейното планиране може да бъде организирано само на незадоволително ниво.

В техниката са известни голям брой подкожни имплантанти за контрацептиви за жени. Като пример може да бъде посочен търговският продукт Norplant[®], който има сърцевина съдържаща левоноргестрел като активна субстанция и при който сърцевината е обвита с мембрана от силиконов еластомер от поли(диметилсилоксан) (PDMS). Особена форма за приложение от този вид е Jadelle[®], в който сърцевината е основна маса на база поли(диметилсилоксан) и диспергиран в нея левоноргестрел. Мембраната е еластомер изготвен от PDMS и пълнител силициев диоксид, който освен че придава необходимите качества на здравина на мембраната, също така забавя проникването на активното средство през мембраната.

В US 3,854,480 е описано средство за доставяне на лекарство, например имплантант за отделяне на лекарство при контролирана скорост в продължителен период от време. Това сред-

во има сърцевина от основна маса, в която е диспергирано лекарството. Сърцевината е обвита с мембраната, която е неразтворима от флуидите на тялото. Основната маса на сърцевината,

- 5 както и мембраната са пропускливи за лекарството чрез дифузия. Материалите за сърцевината и мембраната са избрани по такъв начин, че дифузията на лекарството през мембраната е по-слаба отколкото скоростта през основна маса на сърцевината. По този начин мембраната контролира скоростта на отделяне на лекарството. Като подходящ полимер за основна маса на сърцевината е посочен поли(диметилсилоксан) (PDMS), а подходящи полимери за мембраната са посочени полиетилен и ко-полимер на етилен и винил ацетат (EVA).
- 10
- 15

- В EP B1 - 300306 е описан имплантанта за подкожно или местно приложение и за отделяне на контрацептивно средство за относително продължителен период от време. Контрацептивната активна субстанция се диспергира в основната маса на сърцевината и сърцевината се обвива с мембрана. Като активни субстанции са споменати високоактивни прогестини като 3-кето-дезогестрел, левоноргестрел и гестоден.
 - 20
 - 25
 - 30
- Материалите както за основна маса на сърцевината, така и за мембраната са на база на ко-полимери на етилен и винил ацетат. Съдържанието на винил ацетат на полимера за основната маса е по-голямо от тази на полимера за мембраната. Следователно проникването на лекарство през мембраната е по-бавно отколкото проникването през основна маса на сърцевината.

- 35 В нивото на техниката са описани имплантанти на база андроген за мъжки контрацептиви както и лечението на доброкачествена хипертрофия на простатата и други състояния, дължащи се на хормонално разстройство като хипогонадизъм.
- 40

- В US 5,733,565 е описан мъжки контрацептивен имплантант, който като активна съставка съдържа 7-алфа-метил-19-нортестостерон (MENT) или 7-алфа-метил-19-нортестостерон ацетат (MENT Ac). Материалите както за основна маса на сърцевината, така и за мембраната са на базата на кополимери от етилен и винил ацетат (EVA). Съдържанието на винил ацетат в полимера на основната маса е по-високо от съдържанието в полимера за мембраната. От про-
- 45
- 50

ведените изследвания е видно, че имплантантът отделящ MENTAs в продължение на дълъг период от време (около 180 дни) се получава с кополимер EVA. Тези резултати показват подобрене по отношение на имплантанти на база PDMS, съдържащи андрогени като MENT As. Последният (PDMS) е неприложим в практиката поради много бързото отделяне на андроген.

Обаче средствата, получени с използване на EVA имат някои недостатъци. Материалите са значително твърди и нееластични и следователно са особено неподходящи за имплантанти, безопасни за кожата. Освен това проведените изследвания съгласно посочения по-горе патент на US 5,733,565 показват, че система на база EVA отделя MENT As, но не отделя MENT в достатъчно количество.

Полисилоксани като PDMS са предпочитани полимери за средства за доставяне на голямо разнообразие от различни лекарства. Тези полимери са особено полезни при подкожни имплантанти.

В EP-B1-300306, пример 1 се посочва, че полисилоксанов слой около имплантанта не забавя скоростта на отделяне на лекарството. Обаче и значително е ограничен ефекта на забавяне на проникването на лекарството, който може да бъде постигнат чрез смесване на силициев диоксид в PDMS. Ако към полимер PDMS се добави 40 тегловни процента силициев диоксид по отношение на получения краен състав на еластомера, обикновено постигнатото намаляване на проникването на лекарството е приблизително 20%. Общо казано прилагането на силициев диоксид има само минимално влияние по отношение проникването на лекарството. Единственият начин за постигане на значително голямо намаляване е да се използва по-плътна мембрана. Обаче това ще доведе до получаване на средства със значително голямо напречно сечение и те като имплантанти и други подобни средства ще са трудни за имплантиране и неудобни за поставяне. Напречното сечение на цилиндричен имплантант не трябва да надвишава 3 mm. За предпочитане то трябва да бъде в интервала от 1.5 до 2.7 mm. Тази характерна особеност поставя изискване по отношение максималната дебелина на мембраната: дебелината на мембраната не трябва да бъде по-голяма от 0.4 mm. Подходящата дължина на имплан-

танта на трябва да надвишава 50 mm.

Техническа същност на изобретението

Предмет на настоящото изобретение е да се създаде средство за доставяне на лекарство, по-специално средство което се имплантира, предназначено за подкожно прилагане на лекарството при по същество постоянна скорост в продължителен период от време.

По-специално предмет на изобретението е да се създаде средство, с което скоростта на отделяне на лекарството се регулира лесно до желано ниво.

По-специално предмет на изобретението е да се създаде гъвкаво и гладко средство, което да има малко напречно сечение и което лесно може да бъде наместено или инжектирано и да бъде удобно за прилагане.

Така изобретението се отнася до средство за доставяне за контролирано отделяне на терапевтично активна субстанция, по-специално андроген за продължителен период от време, като споменатото средство се състои от сърцевина, съдържаща споменатата активна субстанция и мембрана обхващаща споменатата сърцевина, при което споменатата мембрана е направена от еластомер. Съгласно изобретението еластомерът е на база силоксан, съдържащ 3,3,3-трифлуоропропилови групи, прикрепени към Si-атоми на силоксана.

Кратко описание на фигурите

На фиг. 1 е показана дневната скорост на отделяне *in vitro* на MENT от серия имплантанти, в които мембраната съдържа различно количество заместители 3,3,3-трифлуоропропил.

Подробно описание на изобретението

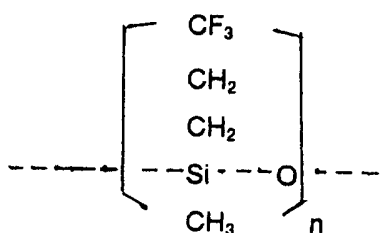
Описание на еластомера

Еластомерът, подходящ за използване в средството съгласно настоящото изобретение, по-специално за използване за мембрана на споменатото средство е еластомер на база силоксан, съдържащ 3,3,3-трифлуоропропилови групи прикрепени към Si-атоми на силоксана.

Понятието "еластомер на база силоксан" се отнася до еластомери, произведени от поли(дизаместени силоксани), в които заместителите са главно нисш алкил, за предпочитане алки-

лови групи с 1 до 6 въглеродни атома, или фенилни групи, в които споменатият алкил или фенил могат да бъдат заместени или незаместени. Значително използван и предпочитан полимер от този вид е поли(диметилсилоксан) или PDMS.

Съгласно настоящото изобретение определено количество заместители прикрепени към Si-атоми на силоксана в еластомера са 3,3,3-трифлуоропропилови групи. Такъв еластомер може да бъде получен по различни начини. Съгласно едно изпълнение на изобретението еластомерът може да бъде на база на единствен напречно свързан полимер на база силоксан като например поли(диалкил силоксан), в който определено количество алкилови групи към Si-атоми са заместени от 3,3,3-трифлуоропропилови групи. Предпочитан пример на такива полимери е поли(3,3,3-трифлуоропропил метил силоксан), чиято структура е показана по-долу като съединение I.



Съединение I

Търговски продукт е полимер от този вид, в който приблизително 50% от метиловите заместители към Si-атоми са заместени с 3,3,3-трифлуоропропилови групи. Понятието "приблизително 50%" означава, че степента на заместване с 3,3,3-трифлуоропропил е фактически някъде под 50%, тъй като полимерът трябва да съдържа известно количество (около 0.15% по отношение на заместителите) напречно-свързващи групи като винил или винил-крайни групи. Подобни полимери, които имат по-ниска степен на заместване с 3,3,3-трифлуоропропилови групи могат да бъдат синтезирани лесно.

Забавящото действие на 3,3,3-трифлуоропропиловите групи по отношение на проникването на лекарствата през мембрана от еластомера зависи от количеството на тези групи. Освен това ефектът до голяма степен зависи от използваното лекарство. Ако еластомерът е изготвен от един единствен полимер, за различните лекарства ще бъде необходимо да бъдат получени полимери с различно количество 3,3,3-

трифлуоропропилови групи.

Едно друго изпълнение на изобретението, което е особено предпочитано ако са необходими подходящи еластомери за няколко различни лекарства, представлява напречно свързана смес, съставена от а) нефлуорозаместен полимер на база силоксан и б) флуорозаместен полимер на база силоксан, в които споменатият полимер съдържа 3,3,3-трифлуоропропилови групи прикрепени към Si-атоми на силоксана. Първата съставка на сместа, нефлуорозаместеният полимер, може да бъде всеки поли(дизаместен силоксан), в който заместителите са главно нисш алкил, за предпочитане алкилови групи с 1 до 6 въглеродни атома, или фенилни групи, в които споменатият алкил или фенил може да бъде заместен или незаместен. Предпочитан нефлуорозаместен полимер е PDMS. Втората съставка на сместа, флуорозаместеният полимер, може да бъде например поли(диалкил силоксан), в който известно количество алкилни групи към Si-атоми са заместени от 3,3,3-трифлуоропропилови групи. Предпочитан пример на такива полимери е поли(3,3,3-трифлуоропропил метил силоксан), както е посочено по-горе. Особено предпочитан полимер от този вид е полимер, който съдържа колкото е възможно по-голямо количество 3,3,3-трифлуоропропилови заместители, както например полимерния търговски продукт, в който приблизително 50% от метиловите заместители към Si-атоми са заместени с 3,3,3-трифлуоропропилови групи. Еластомер със значителен ефект на забавящо пропускане може да бъде получен като се използва изключително или главно гореспоменатия полимер. Еластомери с по-малко забавящо действие на проникване на лекарствата могат да бъдат получени като се използват смеси с нарастващо количество на нефлуорозаместен полимер на база силоксан.

Еластомерът може за предпочитане да съдържа пълнител като например аморфен силициев двуокис с цел да придадат достатъчна якост на мембраната, получена от споменатия еластомер.

Метод за получаване на еластомера

Съгласно едно изпълнение еластомерът се получава като се извършва напречно свързване на съставка от винил-полисилоксан и хид-

ридно силиконово напречно свързващо средство в присъствие на катализатор.

Напречно свързване означава допълнително взаимодействие на силиконово хидридно напречно свързващо средство с двойната връзка въглерод-въглерод на винил-полисилоксановата съставка.

Съгласно едно друго изпълнение на изобретението еластомерът се получава чрез напречно-свързване на полимер в присъствие на катализатор пероксид.

Понятието "винил" полисилоксан се отнася до полисилоксани заместени с винилни групи или винилни крайни групи. "Винил-полисилоксанов компонент" и "полисилоксанов компонент" да бъдат напречно свързани означава съполимери с полисилоксани, които имат винилзаместители или винил-крайни заместители. За напречното свързване количествата на компонентите за предпочитане се избират така, че съотношението на моларните количества на силиконовите хидриди към двойните връзки да бъде поне 1.

Както е посочено по-горе еластомерът използван в настоящото изобретение може да бъде получен чрез напречно свързване на един единствен флуорозаместен полимер на база силоксан или чрез напречно свързване на смес от нефлуорозаместен полимер на база силоксан и флуорозаместен полимер на база силоксан. Така понятието "винилен полисилоксанов компонент" може да означава смес съдържаща нефлуорозаместен полимер на база силоксан и флуорозаместен полимер на база силоксан, в който споменатият полимер съдържа 3,3,3-трифлуоропропилови групи прикрепени към Si-атоми на силоксана. Алтернативно "винилен полисилоксанов компонент" може да бъде единичен флуорозаместен полимер на база силоксан, където споменатият полимер съдържа 3,3,3-трифлуоропропилови групи прикрепени към Si-атоми на силоксана.

Освен това така наречени съвместители могат да бъдат смесени със споменатите по-горе компоненти. Съвместител обикновено е блок кополимер на нефлуорозаместен полимер и флуорозаместен полимер.

Силиконовото хидридно напречно свързващо средство за предпочитане е хидриден полисилоксан, който може да бъде с права

верига, с разклонена верига или цикличен. Хидридно силоксановото напречно свързващо средство може също така да съдържа трифлуоропропилови групи.

Флуорозаместеният полимер на база силоксан за предпочитане е PDMS полимер, в който приблизително 50% от метиловите групи в споменатия PDMS са заместени с 3,3,3-трифлуоропропилови групи.

Преди извършването на напречно свързване за предпочитане към винил-функционалния компонент се добавя пълнител като например аморфен силициев двуокис.

Когато еластомерът е получен чрез напречно свързване на полимерен компонент в присъствието на катализатор пероксид, такъв полимерен компонент може да бъде смес, съдържаща нефлуорозаместен полимер на база силоксан и флуорозаместен полимер на база силоксан съдържащ 3,3,3-трифлуоропропилови групи прикрепени към Si-атоми на силоксана. Алтернативно този полимерен компонент може да бъде единичен флуорозаместен полимер на база силоксан, в който споменатият полимер съдържа 3,3,3-трифлуоропропилови групи прикрепени към Si-атоми на силоксана.

Катализаторът, използван при напречно свързване за предпочитане е катализатор благороден метал, най-често платинов комплекс с алкохол, ксилен, дивинил силоксан или цикличен винил силоксан. Особено подходящ катализатор е Pt(O)-дивинил-тетраметил дисилоксанов комплекс.

Различни видове средства

Средството може да бъде всеки вид средство подходящо за доставяне на активна субстанция при контролирана скорост в продължителен период от време. Средството може да има много разнообразни форми и начини за прилагане на активната субстанция при контролирана скорост до различни части на тялото. Така настоящото изобретение включва вътрешни и външни средства за доставяне на лекарство, като например трансдермални пластири и имплантанти за отделяне на терапевтично активната субстанция в тъканта на тялото.

Съгласно предпочитано изпълнение средството е имплантант за подкожно приложение.

Строеж на сърцевината

Сърцевината на средството за доставяне

на лекарството се състои от активната субстанция във вида какъвто е, т.е. в течна или кристална форма или в смес с фармацевтично приемливи инертни съставки.

За предпочитане сърцевината е основна маса от еластомер като например основна маса от PDMS еластомер, в която е диспергирано лекарството.

Съгласно друго алтернативно изпълнение основната маса на сърцевината може да бъде съставена от нов еластомер, който е еластомер на база силоксан, съдържащ 3,3,3-трифлуоропропилови групи прикрепени към Si-атоми на силоксана.

Терапевтично активна субстанция

Терапевтично активната субстанция обикновено е хормон, но това не трябва да се счита за ограничение. Особено предпочитани хормони са андрогени, като 7-алфа-метил-19-нортестостерон (MENT), 7-алфа-метил-19-нортестостерон ацетат (MENT Ac), тестостерон, метандроил, оксиметолон, метандион, оксиместерон, нордролон фенилпропионат, норетандролон и техните фармацевтично приемливи естери. Особено предпочитани са 7-алфа-метил-19-нортестостерон (MENT) и 7-алфа-метил-19-нортестостерон ацетат (MENT Ac).

Повече за предпочитане средството е имплантант за подкожно използване и прилагане на MENT и MENT Ac с контролирана скорост на отделяне в продължение на дълъг период от време. Такъв имплантант може да бъде използван за контрацептиви за мъже, както и за лечение на доброкачествена хипертрофия на простатата и други състояния, дължащи се на хормонални смущения като хипогонадизъм и андропauза при мъжете. При мъжки контрацептиви за предпочитане прогестин се комбинира с андрогена (MENT или MENT Ac). Така имплантатът може да съдържа смес от андроген и прогестин.

Изготвяне на имплантанти

Имплантанти съгласно настоящото изобретение могат да бъдат изготвени по известните способности. Терапевтично активна субстанция се смесва с полимера на основната маса на сърцевината като например PDMS, като желаната форма се придобива чрез формоване, отливане, екструдирание или други подходящи начини. Мембраната може да бъде поставена върху сърцевината като се използват познатите методи ка-

то например механично разтягане, разширяване или потапяне. За справка служат патенти на US 3,832,252; 3,854,480 и 4,957,119. Особено подходящ метод за получаване на имплантанти е описан в патент на Финландия FI 97947. Този патент описва технология на екструдирание, при която предварително произведени пръчки, съдържащи активния ингредиент се покриват с външна мембрана. След всяка една такава пръчка последва например друга пръчка без никакъв активен ингредиент. Получената поредица се нарязва при пръчките, които не съдържат активен ингредиент. По този начин не се налага специално запечатване на краищата на имплантанта.

Настоящото изобретение е описано по-подробно чрез следните примери, които не го ограничават.

Експериментална част

Получават се мембрани от еластомер от различен тип (А-Е). Тип А представлява еластомер получен от смес съдържаща флуорозаместен (49,5% степен на заместване с 3,3,3-трифлуоропропил) и нефлуорозаместени полимери на база силоксан, в които напречното свързване се извършва посредством катализатор пероксид. Приготвят се три различни смеси с различни количества флуорозаместен полимер (пример 1). Тип В (примери 2 и 3) представлява еластомер получен от единичен флуорозаместен полимер на база силоксан, при който напречното свързване се осъществява с катализатор пероксид. Тип С (пример 4) представлява еластомер получен от смес съдържаща флуорозаместен (3,3,3-трифлуоропропил-степен на заместване 49.5%) и нефлуорозаместени полимери на база силоксан, при които напречното свързване се извършва с катализатор пероксид. Тип D (пример 5) представлява еластомер получен от единичен флуорозаместен полимер на база силоксан, в който напречното свързване се извършва чрез хидросилилиране. Тип Е (пример 6) представлява еластомер получен от смес съдържаща флуорозаместен (3,3,3-трифлуоропропил - степен на заместване 49.5%) и нефлуорозаместени полимери на база силоксан, при които напречното свързване се извършва с хидросилилиране.

Пример 1.

Еластомери тип А с различно съдържа-

ние на флуорозаместени полимери.

Серии от 50 [освен това 25 и 75] тегловни части с поли(трифлуоропропилметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан), с пълнител силициев диоксид, 50 [и съответно 75 и 25] тегловни части поли(диметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан) с пълнител силициев диоксид и 1.2 тегловни части паста от дибензоилпероксид-полидиметилсилоксан се смесват в двувалцова мелница. Сместа се термообработва при +115°C в продължение на 5 min с термопресоване, за да се получат мембрани с дебелина 0.4 mm, които след това се термообработват при 150°C в продължение на 2 h.

Пример 2.

Еластомер тип В

100 тегловни части поли(трифлуоропропилметилсилоксан-ко-диметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан) с пълнител силициев диоксид (съдържание на трифлуоропропилметилсилоксан 60 мол.% т.е. степен на заместване с трифлуоропропилови групи е 30%) и 1,2 тегловни части паста от дибензоилпероксид-полидиметилсилоксан се смесват в 2-валцова мелница. Сместа се термообработва при +115°C в продължение на 5 min с термопресоване, за да се получат мембрани с дебелина 0.4 mm, които след това се термообработват при 150°C в продължение на 2 h.

Пример 3.

Еластомер тип В

100 тегловни части поли(трифлуоропропилметилсилоксан-ко-диметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан) с пълнител силициев диоксид (съдържание на трифлуоропропилметилсилоксан 99 мол.% т.е. степен на заместване с трифлуоропропилови групи е 49.5%) и 1,2 тегловни части паста от дибензоилпероксид-полидиметилсилоксан се смесват в 2-валцова мелница. Сместа се термообработва при +115°C в продължение на 5 min с термопресоване, за да се получат мембрани с дебелина 0.4 mm, които след това се термообработват при 150°C в продължение на 2 h.

Пример 4.

Еластомер тип С

50 тегловни части флуорозаместен полисилоксан с пълнител силициев диоксид от пример 2, 50 тегловни части поли(диметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан) с пълнител силициев

диоксид и 1,2 тегловни части паста от дибензоилпероксид-полидиметилсилоксан се смесват в 2-валцова мелница. Сместа се термообработва при +115°C в продължение на 5 min с термопресоване, за да се получат мембрани с дебелина 0.4 mm, които след това се термообработват при 150°C в продължение на 2 h.

Пример 5.

Еластомер тип D

100 тегловни части поли(трифлуоропропилметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан) с пълнител силициев диоксид (степен на заместване с 3,3,3-трифлуоропропилови групи = 49.5%), 0.04 тегловни части Pt(O)-дивинилтетраметилсилоксанов комплекс, 0.05 тегловни части 1-етинил-1-циклохексанол и 1.0 тегловна част напречно свързващо средство силикон хидрид се смесват в двукамерен смесител. Сместа се термообработва при +115°C в продължение на 5 min с термопресоване, за да се получат мембрани с дебелина 0.4 mm.

Пример 6.

Еластомер тип E

50 тегловни части флуорозаместен полисилоксан с пълнител силициев диоксид от пример 5, 50 тегловни части поли(диметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан) с пълнител силициев диоксид, 0.04 тегловни части Pt(O)-дивинилтетраметилсилоксанов комплекс, 0.05 тегловни части 1-етинил-1-циклохексанол и 1.0 тегловна част напречно свързващо средство силикон хидрид се смесват в двукамерен смесител. Сместа се термообработва при +115°C в продължение на 5 min с термопресоване, за да се получат мембрани с дебелина 0.4 mm.

Изследване проникваемостта на мембраната

Изследва се проникването на различните лекарствени субстанции през описаните по-горе еластомери от тип А, В и С.

При тестване на проникването е използвана апаратурата, описана в публикация Yie W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker inc. New York and Basel 1987, стр. 173.

Проникването на лекарствена субстанция през мембрани се измерва посредством двукамерна дифузионна клетка при 37°C (двустенна дифузионна клетка Crown Glass Company). Апаратурата се състои от две концентрични

клетки (отделение донор и рецептор), които са разделени чрез мембрана от еластомер, който се изследва. Отделенията както на донора, така и на рецептора имат двойни стени и постоянна температура се поддържа посредством външно циркулираща баня и във всяко отделение има магнитна бъркалка. Разтвор на лекарствена субстанция и разтворител (без лекарствена субстанция) се поставят в отделенията на донора и рецептора. През предварително определени интервали от време от отделенията на рецептора се вземат проби и се заместват със същия обем разтворител. Количеството лекарствена субстанция проникнала през мембраната се измерва чрез HPLC. При всички измервания дебелината на мембрана

(0.4 mm) и повърхността на мембраната е постоянна величина.

На следващите таблици са посочени данните за относителното проникване на различни лекарствени субстанции през мембрани от различен еластомер. Мембраната за сравнение е изготвена от еластомер на база на диметилсилоксан-винилметилсилоксан ко-полимер, който съдържа пълнител силициев диоксид. В долната таблица понятието "степен на трифлуоропропилно заместване, %" има същото значение, което е посочено преди и този процент показва заместителите към Si-атоми от силоксана в еластомера, т.е. 3,3,3-трифлуоропропил заместителите.

Лекарство 1: Гестоден

Тип еластомер	Трифлуоропропилно Заместване, %	Относително проникване
Сравнителен	0	1
A	7	0.63
A	16	0.37
A	29.5	0.18
B	30	0.45
B	49.5	0.06

Лекарство 2. Nestorone™ (16-метил-17-алфа-ацетокси-19-норпрогестерон)

Тип еластомер	Заместване с трифлуоропропил-%	Относително проникване
Сравнителен	0	1
B	49.5	0.29

Лекарство 3. MENT (7-алфа-метил-19-нортестостерон)

Тип еластомер	Заместване с трифлуоропропил-%	Относително проникване
Сравнителен	0	1
B	49.5	0.09

Лекарство 4. MENT Ac (7-алфа-метил-19-нортестостерон ацетат)

Тип еластомер	Заместване с трифлуоропропил-%	Относително проникване
Сравнителен	0	1
A	7	0.59
A	16	0.49
A	29.5	0.28
B	49.5	0.20

Лекарство 5. Levonorgestrel

Тип еластомер	Заместване с трифлуоропропил-%	Относително проникване
Сравнителен	0	1
B	20	0.77
B	30	0.41
B	49.5	0.05
C	11	0.73

Описаният по-горе еластомер се използва за предпочитане или като мембрана или като основна маса за контролирано пропускане на лекарство.

Тестовите за проникване показват, че еластомерът е много подходящ за контролирано проникване на лекарства с хормонално действие.

Еластомерът е особено подходящ за отделяне на лекарства с хормонално действие като например андрогени, антипрогестини и прогестини.

Приготвяне на имплантанти, съдържащи MENT като активна съставка

Произведените имплантанти се състоят от три части: сърцевина съдържаща MENT в полимерната основна маса, мембрана обвиваща сърцевината и силиконови прикрепващи накрайници.

Приготвяне на мембраната

Поли(трифлуоропропилметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан) използван в тестовите за имплантанти, описани по-долу е кополимер, в който съдържанието на трифлуоропропилметилсилоксан е почти 100% mol, т. е. съответстващ на степен на заместване на силикона почти 50%.

[100] 50 части (тегловни) поли(трифлуоропропилметил-силоксан-ко-винилметилсилоксан) с пълнител силициев диоксид, [0] 50 части поли(диметилсилоксан-ко-винилметилсилоксан) с пълнител силициев диоксид и 1.2 части паста от дибензоилпероксид-поли(диметилсилоксан) се смесват в 2-валцова мелница. Сместа се екструдира в тръбовидна форма с дебелина на стените 0.2 mm и се термообработва при нагряване. След това мембраната се термообработва при +150°C в продължение на 2 h и се нарязва на парчета с дължина 50 mm.

За сравнение се използва имплантант с мембрана от търговски продукт PDMS. Полимерът на основната маса на сърцевината е също PDMS.

Приготвяне на сърцевината

100 части(тегл.) поли(трифлуоропропилметил-силоксан-ко-винилметилсилоксан), 1 част напречно свързващо средство поли(хидрогенметил-силоксан-ко-диметилсилоксан), 0.05 части инхибитор 1-етинил-1-циклохексанол, 0.1 част Pt(O)-дивинилтетраметил дисилоксанов комплекс (съдържание на платина 1% тегловен) и 100 части (тегловни) MENT се смесват в двукамерен смесител. Сместа се формова във форма от неръждаема стомана с PTFE-покрытие, като се нагрява при 115°C в продължение на 30 min. Сърцевината се отстранява и се нарязва на парчета с размери 40 mm.

Изготвяне на имплантант

50 mm парчета мембрана се експандира с циклохексан и се вкарват сърцевини съдържащи MENT. Циклохексанът се изпарява и краищата на имплантантите се залепват със силиконово лепило. След 24 h краищата се изрязват и се получават 2 mm накрайници.

Тест за отделяне на лекарството

Скоростта на отделяне на лекарството от имплантанта се измерва in vitro както следва:

Имплантантите се прикрепват във вертикално положение в съд от неръждаема стомана и съдовете с имплантанти се поставят в стъклени колби, съдържащи 75 ml среда от разтворител. Стъклените колби се разклащат в разбърквана водна баня-100 об/min при 37°C. Разтворителят се отстранява и се замества от пресен разтворител през предварително определени интервали от време и отделеното лекарство се анализира чрез HPLC. Концентрацията на разтворителя и моментът на промяната (отстраняване и заместване) на разтварящата среда се избират така, че се запазват условията на извличане по време на изследването.

Резултати

Фигура 1 показва дневната скорост на

отделяне *in vitro* на MENT от серията имплантанти, в които мембраната съдържа различни количества 3,3,3-трифлуоропропилови заместители. Кривата отбелязана с ромбове се отнася за мембрана от полимер несъдържащ 3,3,3-трифлуоропропилови заместители (т. е. обикновен PDMS). Кривата отбелязана с квадратчета се отнася за мембрана със степен на заместване 16% (т. е. 16% от заместителите към Si-атоми в силоксана от еластомера на мембраната са 3,3,3-трифлуоропропилови групи); и кривата отбелязана с х се отнася до мембрана със степен на заместване 49.5% (съгласно даденото по-горе определение). Така опитите показват ясно силното забавящо действие, причинено от 3,3,3-трифлуоропропилово заместване на полимера на мембраната. Освен това от фигурата е видно, че скоростта на отделяне на MENT от имплантанти, които имат мембрана от новия еластомер е фактически постоянна в продължителен период от време, докато скоростта на отделяне на MENT от имплантанти, които имат мембрана от обикновен PDMS видимо намалява във функция от времето.

Съгласно изложеното могат да бъдат получени имплантанти съдържащи андрогени, по-специално MENT или MENT Ас за използване в продължителен период от време.

Необходимо е да се отбележи, че методите съгласно настоящото изобретение могат да бъдат внедрени под формата на различни изпълнения като само малка част от тях са описани тук. За специалистите от тази област на техниката е ясно, че съществуват и други изпълнения, които са в обхвата на настоящото изобретение. Така, описаните изпълнения са само за илюстрация и не могат да бъдат считани за ограничителни.

Патентни претенции

1. Средство за подаване за контролирано отделяне на фармацевтично активна субстанция, по-специално андроген, в продължителен период от време, като споменатото средство се състои от сърцевина, съдържаща споменатата терапевтично активна субстанция, мембрана, обхващаща споменатата сърцевина, и споменатата мембрана е изготвена от еластомер на базата на силоксан, съдържащ 3,3,3-трифлуоропропилови групи, прикрепени към Si-атоми на силоксана, характеризиращо се с това, че в еластомера от 1 до приблизително 50% от заместителите, прикрепени към Si-атоми в силоксана, са 3,3,3-триф-

луоропропилови групи, а еластомерът е изготвен от или

i) смес, съставена от а) полимер на база на нефлуорозаместен силоксан и б) полимер на база флуорозаместен полимер, който полимер съдържа 3,3,3-трифлуоропропилови групи, прикрепени към Si-атоми на силоксана, или

ii) единствен полимер на база силоксан, съдържащ 3,3,3-трифлуоропропилови групи, прикрепени към Si-атоми на силоксана,

в което средство споменатият полимер или смес от полимери са напречно свързани и образуват еластомер.

2. Средство съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че то е имплантиращо се средство, предназначено за подкожно прилагане на активната субстанция.

3. Средство съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че сместа от полимери е съставена от а) поли(диметилсилоксан) и б) поли(диметилсилоксан), в който метиловите групи, прикрепени към Si-атоми на силоксана, в известна степен са заместени от 3,3,3-трифлуоропропилови групи.

4. Средство съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че приблизително 50% от метиловите групи в полимера б) са заместени от 3,3,3-трифлуоропропилови групи.

5. Средство съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че сърцевината е основна маса от еластомер, в която е диспергирано лекарство.

6. Средство съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че еластомерът на сърцевината е PDMS.

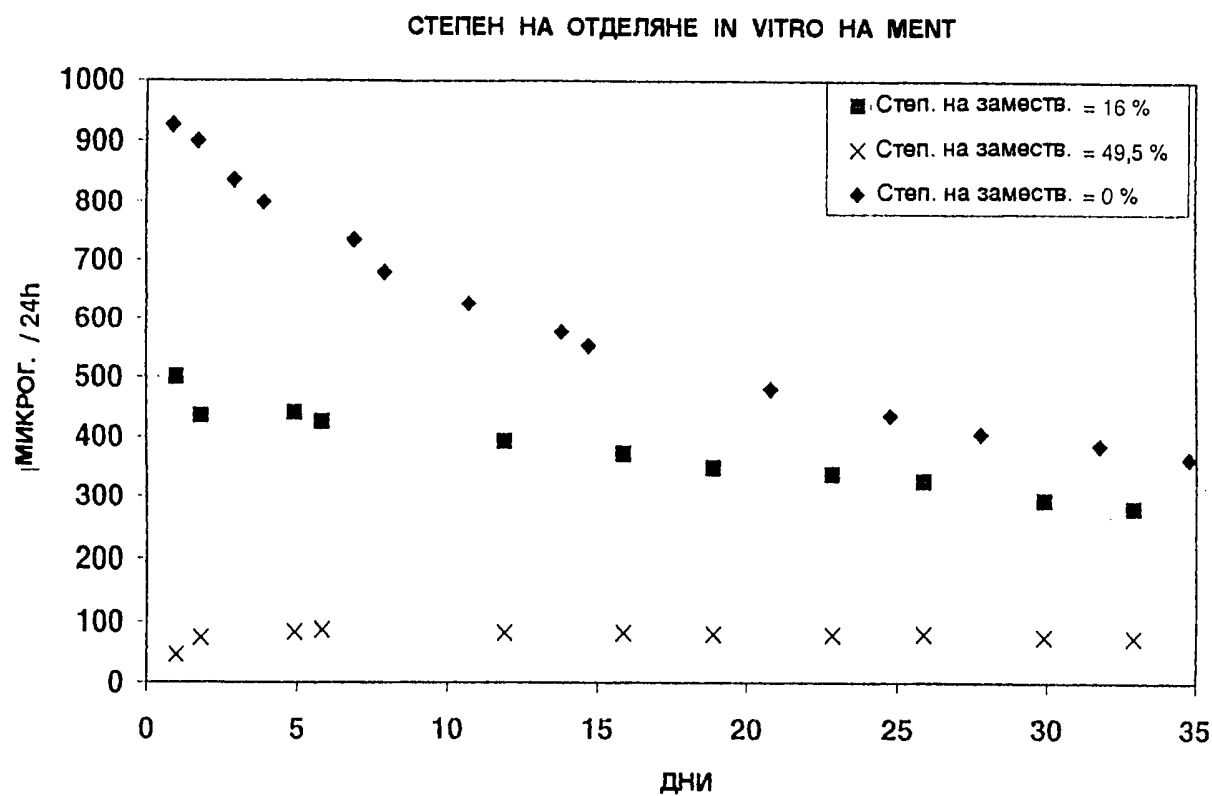
7. Средство съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че еластомерът на сърцевината е еластомер на база силоксан, съдържащ 3,3,3-трифлуоропропилови групи, прикрепени към Si-атоми на силоксана.

8. Средство съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че терапевтично активната субстанция е андроген.

9. Средство съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че андрогенът е MENT или MENT Ас и средството е имплантант за подкожно приложение.

10. Средство съгласно една от предходните претенции, характеризиращо се с това, че еластомерът съдържа пълнител.

Приложение: 1 фигура



ФИГ. 1

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Станкова

Редактор: В.Алтаванова

Пор. № 43415

Тираж: 40 СР