



(19) **UA** (11) **80 433** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200500490, 16.06.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.09.2007

(30) Приоритет: 19.06.2002 US 10/175,716

(46) Дата публикации: 25.09.2007 А61К 47/32
20060101CFI20070115BMUA А61К
9/00 20060101CLI20070115BMUA
А61К 9/22
20060101CLI20070115BMUA А61К
9/70 20060101CLI20060101BMUA
А61К 47/34
20060101CLI20070115BMUA А61К
31/357 20060101CLI20060101BMUA
А61К 31/58
20060101CLI20060310BMUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US2003/019026, 20030616

(72) Изобретатель:

Саламон Джозеф С., US,
Кунцлер Джей Ф., US,
Аммон Дениэл М., Мл., US

(73) Патентовладелец:

БАУШ ЭНД ЛОМБ ИНКОРПОРЕЙТЕД, US

(54) СИСТЕМА ДИФфуЗНОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО СРЕДСТВА НА
ОСНОВЕ ФТОРСИЛОКСАНОВОЙ МАТРИЦЫ

(57) Реферат:

Представлены матричные системы контролируемого диффузного высвобождения лекарственного средства на основе сополимера силоксана с фторированной боковой цепью, которые позволяют контролировать высвобождение постоянных концентраций терапевтических агентов в участке, который лечится, на протяжении продолжительного промежутка времени. Благоприятные характеристики растворения фторированных боковых цепей матричных систем контролируемого диффузного высвобождения

лекарственного средства на основе сополимера силоксана позволяют регулировать равномерное высвобождение лекарственного средства в зависимости от определенного терапевтического способа использования и отдельных требований пациента.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 15, 25.09.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 433** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200500490, 16.06.2003

(24) Effective date for property rights: 25.09.2007

(30) Priority: 19.06.2002 US 10/175,716

(46) Publication date: 25.09.2007A61K 47/32
20060101CFI20070115BMUA A61K
9/00 20060101CLI20070115BMUA
A61K 9/22
20060101CLI20070115BMUA A61K
9/70 20060101CLI20060101BMUA
A61K 47/34
20060101CLI20070115BMUA A61K
31/357 20060101CLI20060101BMUA
A61K 31/58
20060101CLI20060310BMUA

(86) PCT application:
PCT/US2003/019026, 20030616

(72) Inventor:

Salamone Joseph C, US,
Kunzler Jay F., US,
Ammon Daniel M.Jr., US

(73) Proprietor:

BAUSCH & LOMB INCORPORATED, US

(54) **FLUOROSILOXANE MATRIX CONTROLLED DIFFUSION DRUG DELIVERY SYSTEM**

(57) Abstract:

Fluorinated side-chain siloxane copolymeric matrix controlled diffusion drug delivery systems are provided that allow controlled release of sustained concentrations of therapeutic agents within a treated area for a prolonged period of time. The favorable solubility characteristics of the fluorinated sidechains of the siloxane copolymeric matrix controlled diffusion drug delivery systems allow for manipulation of drug

release rates depending on the particular therapeutic use and the particular needs of the patient.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 15, 25.09.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 433** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200500490, 16.06.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.09.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 19.06.2002 US 10/175,716

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 25.09.2007A61K 47/32
20060101CFI20070115BMUA A61K
9/00 20060101CLI20070115BMUA
A61K 9/22
20060101CLI20070115BMUA A61K
9/70 20060101CLI20060101BMUA
A61K 47/34
20060101CLI20070115BMUA A61K
31/357 20060101CLI20060101BMUA
A61K 31/58
20060101CLI20060310BMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US2003/019026, 20030616

(72) Винахідник(и):
Саламон Джозеф С., US,
Кунцлер Джей Ф., US,
Аммон Деніел М., мол., US

(73) Власник(и):
БАУШ ЕНД ЛОМБ ІНКОРПОРЕЙТЕД, US

(54) СИСТЕМА ДИФУЗІЙНОГО КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛНЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ФТОРСИЛОКСАНОВОЇ МАТРИЦІ

(57) Реферат:

Представлені матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу на основі співполімеру силосану із фторованим бічним ланцюгом, які дозволяють контролювати вивільнення постійних концентрацій терапевтичних агентів в ділянці, яка лікується, протягом тривалого проміжку часу.

Сприятливі характеристики розчинення фторованих бічних ланцюгів матричних систем контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу на основі співполімеру силосану дозволяють регулювати рівні вивільнення лікарського засобу в залежності від певного терапевтичного способу використання і окремих вимог пацієнта.

Опис винаходу

Даний винахід стосується співполімерів, корисних при виробництві матричних систем дифузійного контрольованого вивільнення. Зокрема, даний винахід стосується матричних систем дифузійного контрольованого вивільнення, які одержують із застосуванням одного або більшої кількості полімерів силоксану з фторованим бічним ланцюгом.

Відомі способи вивільнення лікарського засобу, які передбачають повторюване періодичне дозування, не є бездоганними, або такими, які є придатними у багатьох випадках. Наприклад, у разі застосування відомого способу періодичного дозування при роботі з багатьма токсичними лікарськими засобами можна спочатку одержати високий рівень концентрації лікарського засобу при введенні дози, який потім знижується, причому часто концентрація знижується навіть до такого рівня, при якому терапевтичний ефект не досягається. Також відомі способи періодичного дозування не є практичними або терапевтично ефективними у деяких випадках, таких як у разі фармацевтичних терапій усередині ока або мозку через кров'яні бар'єри усередині ока і мозку.

Протягом останніх двох десятиліть було досягнуто значних успіхів у сфері розробок систем контрольованого вивільнення лікарського засобу. Такі успіхи були досягнуті через бажання зробити спробу і усунути деякі зазначені вище недоліки систем вивільнення лікарських засобів. В цілому, системи контрольованого вивільнення лікарського засобу включають як системи уповільненого вивільнення лікарського засобу для вивільнення лікарського засобу протягом визначеного проміжку часу, а також цільові системи вивільнення лікарського засобу, метою яких є вивільнення лікарського засобу у частині-мішені або органі-мішені тіла. Цільові системи та/або системи уповільненого вивільнення лікарського засобу можуть бути різними в залежності від механізмів вивільнення лікарського засобу, поділених на три основні категорії контрольованого вивільнення лікарського засобу. Основними категоріями контрольованого вивільнення лікарського засобу є дифузійне контрольоване вивільнення, контрольоване вивільнення внаслідок хімічної ерозії, контрольованого вивільнення внаслідок активації розчинника. У системі дифузійного контрольованого вивільнення, лікарська речовина оточена інертним бар'єром і розповсюджується з внутрішнього резервуара, або лікарська речовина диспергується через полімер і розноситься з полімерної матриці. В системі контрольованого вивільнення лікарського засобу внаслідок хімічної ерозії засіб однорідно розповсюджується через полімер із здатністю до біодеградації. Полімер із здатністю до біодеградації створений для деградації внаслідок гідролізу для подальшого однорідного вивільнення лікарського засобу. У системі контрольованого вивільнення лікарського засобу внаслідок активації розчинника, лікарський засіб фіксують на полімерах у системі вивільнення лікарського засобу. При активації розчинника, чутливий до розчинника полімер деградує або розбухає для вивільнення лікарського засобу. Нажаль, системи контрольованого вивільнення лікарського засобу не дозволяють наразі регулювати та контролювати рівень вивільнення у них деяких лікарських засобів у багатьох групах лікарських засобів.

Через вказані недоліки, притаманні наявним системам контрольованого вивільнення лікарського засобу, існує необхідність у системах контрольованого вивільнення лікарського засобу, які дозволяють регулювати та контролювати рівень вивільнення лікарського засобу в залежності від певного лікарського засобу, який має бути вивільнений, місця вивільнення, мети вивільнення та/або терапевтичних вимог окремого пацієнта.

Нові матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення згідно з даним винаходом, одержані внаслідок полімеризації одного або більшої кількості мономерів силоксану з фторованим бічним ланцюгом, дозволяють регулювати та контролювати рівень вивільнення лікарського засобу в залежності від конкретного лікарського засобу, який має бути вивільнений, місця вивільнення, мети вивільнення та/або терапевтичних вимог окремого пацієнта. Нові мономерні, які корисні для одержання матричної системи контрольованого дифузійного вивільнення, які є предметом цього винаходу, є метакрилат-блокованими полідиметилсилосанамі, які мають принаймні один перфторований бічний ланцюг. Перфторований бічний ланцюг має термінальну функціональну групу $-CF_2-H$.

Функціональна група $-CF_2-H$ бічного ланцюга є універсальною для використання матричної системи контрольованого вивільнення лікарського засобу. Молекулярна маса та рівень фтор-заміщення можуть змінюватись і мономерні фторсилосану можуть співполімеризуватись з великою кількістю мономерів. Така варіативність дозволяє одержувати матеріали, які мають різноманітні фізичні характеристики або властивості. В той же час термінальна функціональна група $-CF_2-H$ забезпечує покращені характеристики розчинності. Покращені характеристики розчинності забезпечують покращену розчинність мономеру фторсилосану у різноманітних гідрофільних мономерах і лікарських засобах, які мають групи із водневим зв'язком.

Відповідно, предметом даного винаходу є одержання біосумісних матричних систем контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу.

Іншим предметом даного винаходу є одержання матричних систем контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, які дозволяють регулювати і контролювати рівень вивільнення лікарського засобу.

Іншим предметом даного винаходу є матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, які дозволяють регулювати і контролювати рівень вивільнення лікарського засобу в залежності від лікарського засобу, який має бути вивільнений.

Іншим предметом даного винаходу є матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, які дозволяють регулювати і контролювати рівень вивільнення лікарського засобу в залежності від місця вивільнення в тілі.

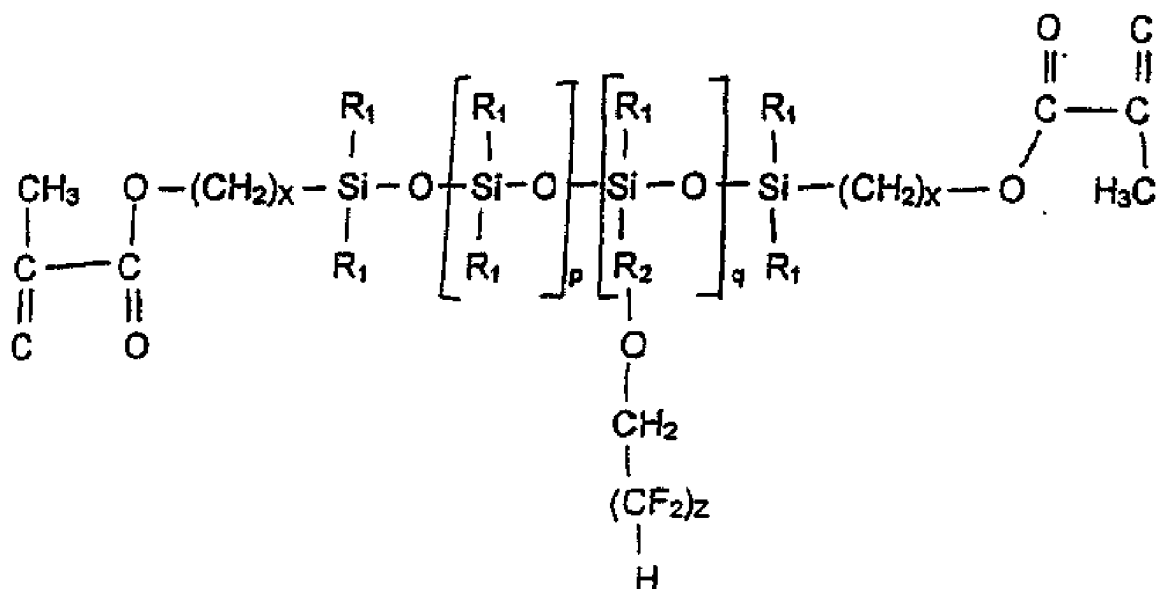
Іншим предметом даного винаходу є матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, які дозволяють регулювати і контролювати рівень вивільнення лікарського засобу в залежності від мети

введення лікарського засобу. Ще одним предметом даного винаходу є матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, які дозволяють регулювати і контролювати рівень вивільнення лікарського засобу в залежності від терапевтичних вимог окремого пацієнта.

Ці і інші цілі та переваги даного винаходу, деякі з яких описані окремо, а деякі - ні, стануть очевидними з детального опису і формули винаходу, які наведені нижче.

Даний винахід стосується нових мономерів фторсилоксану, корисних при виробництві нових матричних систем контрольованого дифузійного вивільнення. Матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення, які є предметом даного винаходу, дозволяють регулювати і контролювати рівень вивільнення лікарського засобу в залежності від лікарського засобу, який необхідно вивільнити, місця вивільнення, мети вивільнення та/або терапевтичних вимог окремого пацієнта.

Нові мономери фторсилоксану згідно з даним винаходом є метакрилат-блокованими полідиметилсилоксанами, які мають принаймні один перфторований бічний ланцюг. Перфторований бічний ланцюг має термінальну функціональну групу $-\text{CF}_2\text{H}$, яка є універсальною при застосуванні систем вивільнення лікарського засобу. Мономери фторсилоксану згідно з даним винаходом загалом представлені наведеною нижче Формулою 1:



Формула 1

в якій R_1 групи можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з C_{1-7} алкілу, такого як, наприклад, але не обмежуючись даним переліком метил, пропіл або бутіл, але переважно метил для покращеної біосумісності, і C_{6-10} арилу, такого як, наприклад, але не обмежуючись цим, феніл; R_2 група є C_{1-7} алкіленом таким як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, метилен, етилен, або гептилен, але переважно пропілен; x є натуральним числом меншим, ніж 26; p і q можуть бути однаковими або різними натуральними числами меншими, ніж 100, і z є натуральним числом меншим, ніж 11.

Мономери силоксанів із фторованим бічним ланцюгом можуть бути синтезовані способом, наведеним нижче на Схемі 1:

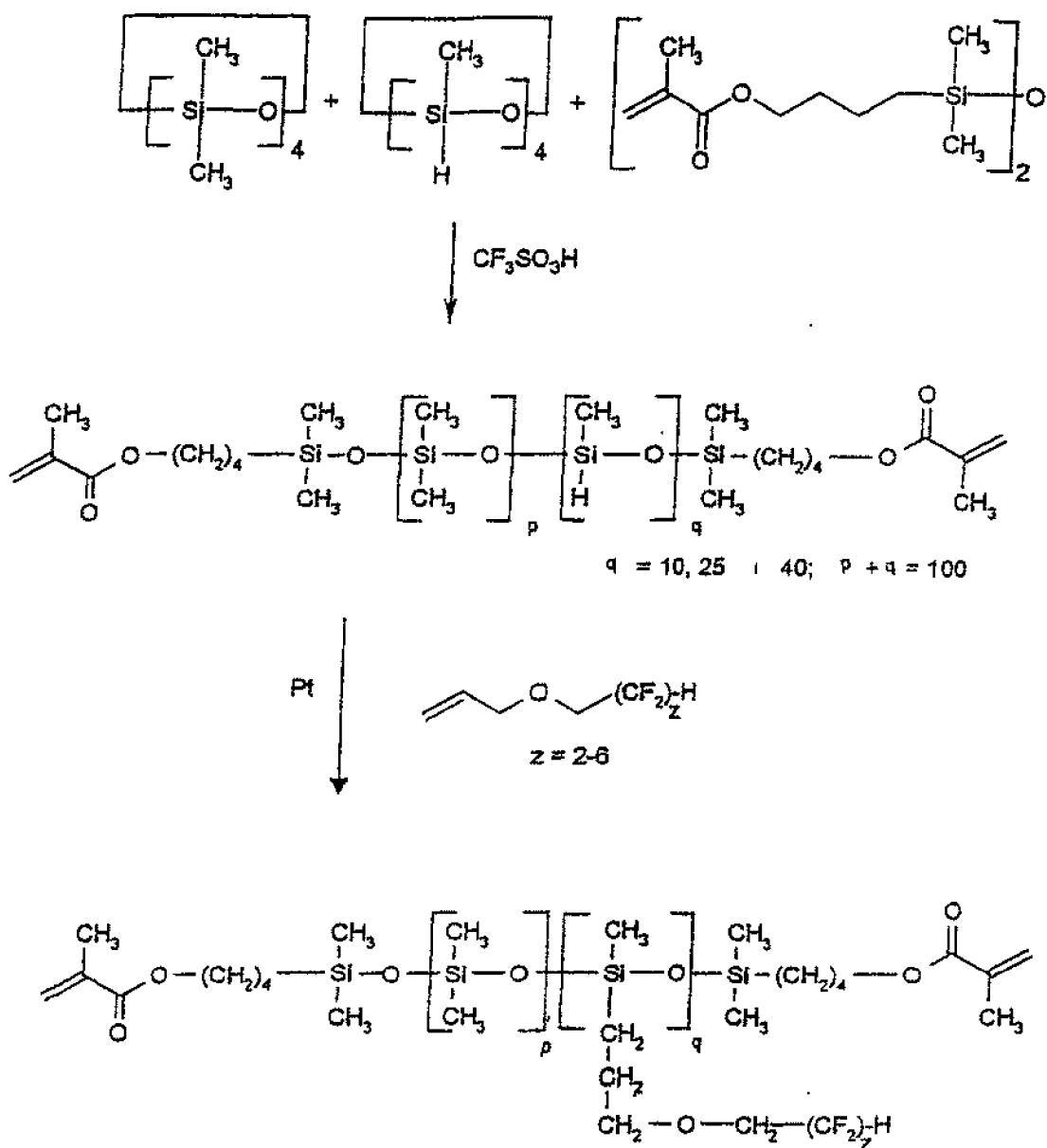


Схема 1

Синтез блокованого на кінцях метакрилатом фторсилоксану

Один або більша кількість мономерів силоксану із фторованим бічним ланцюгом згідно з даним винаходом, які були одержані описаним вище способом, можуть об'єднуватись з одним або більшою кількістю фармацевтично активних агентів і бути полімеризовані та/або співполімеризовані з іншими мономерами. Шляхом контролювання концентрації основного ланцюга гідрофобного силоксану, полярного $-\text{CF}_2\text{H}$ хвоста, і будь-якого іншого співмономеру(-ів), якщо такий був використаний, досягають особливого гідрофобного/гідрофільного балансу характеристик або властивостей. Гідрофобний/гідрофільний баланс характеристик може подібним чином регулюватись для одержання бажаного рівня вивільнення лікарського засобу. Бажаний рівень вивільнення лікарського засобу можна визначити зважаючи на лікарський засіб, який має бути вивільнений, місце вивільнення, мету вивільнення та/або терапевтичні вимоги окремого пацієнта. Гідрофільний/гідрофобний баланс характеристик обумовлює розчинність лікарського засобу і є основним фактором контролювання рівня вивільнення лікарського засобу. У деяких випадках полярний $-\text{CF}_2\text{H}$ хвіст може бути приєднаний до водневого зв'язка у лікарських засобах, які містять полярні групи, з метою зниження рівня вивільнення лікарського засобу.

Фармацевтично активними агентами, або лікарськими речовинами, корисними у матричних системах контрольованого дифузійного вивільнення, є, наприклад, але не обмежуючись наведеним переліком, є агенти для лікування глаукоми, такі як, наприклад, без обмежень, бета-блокатори тімололмалеат, бетаксоліл і

метіпраніол, мітотики, такі як, наприклад, без обмежень, пілокаприн, хлорид ацетилхоліна, ізофторфат, демакарію бромід, ехотіофатйодид, фосфолінйодид, карбахол і фізостигмін, епінефрін і солі, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, дипівефрину гідрохлорид, дихлорфенамід, ацетазоламід і метазоламід, агенти для лікування катракти та діабетичної ретинопатії такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, інгібітори альдозоредуктази толрестат, лізіноприл, еналаприл і статіл, тіолові зшиваючі агенти, протиракові агенти такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, ретиноева кислота, метотреаксат, адріаміцин, блеоміцин, тріамцинолін, мітоміцин, циспатіnum, вінкрисдин, вінбластин, актіноміцин-D, ара-с, бісантрен, активований цитоксан, мелфалан, мітраміцин, прокарбазин і тамоксифен, імуномодулятори, антикоагулянти, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, тканинний активатор плазміногену, урокіназа і стрептокіназа, агенти, що зменшують ушкодження тканини, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, супероксиддисмутаза, протеїни і нуклеїнові кислоти, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, моно- і поліклональні антитіла, ферменти, протеїнові гормони і гени, фрагменти генів і плазмиди, стероїди, зокрема протизапальні або антифіброзні агенти, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, лотепреднол, етабонат, кортизон, гідрокортизон, преднізолон, преднізом, дексаметазон, прогестерон-подібні сполуки, медризон (HMS) і фторметолон, нестероїдні протизапальні агенти, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, кетрولاка трометамін, дихлорфенак натрію і супрофен, антибіотики, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, лорідин (цефалорідин), хлорамфенікол, кліндаміцин, амікацин, тобраміцин, метіцилін, лінкомицин, оксцилін, пеніцилін, амфотеріцин В, поліміксин В, родина цефалоспоринов, аміпіцилін, бацитрацин, карбеніцилін, цефолотін, колістін, ериторміцин, стрептоміцин, неоміцин, сульфациетамід, ванкомицин, нітрат срібла, сульфізоксазол діоламін і тетрациклін, інші антипатогенні агенти, включно із антивірусними агентами, такими як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, ідоксурідин, трифторурідин, відарабін (аденінарабінозид), ацикловір (ациклогуанозин), піриметамін, трисульфадіпіримідин-2, кліндаміцин, флуцитозин, натаміцин і міконазол, похідні піперазину, такі як, наприклад, без обмежень, диетилкарбамазин, і мідриатичні агенти, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим, атропін, циклогел, скополамін, гоматропін і мідриацил.

Іншими фармацевтичними агентами або лікарськими засобами є антихолінергічні засоби, антикоагулянти, антифібринолітичні, антигестамінні, антималярійні засоби, антитоксини, хелатуючі агенти, гормони, імунодепресанти, тромболітичні засоби, вітаміни, солі, десенсибілізатори, простагландини, амінокислоти, метаболіти і протиалергічні засоби.

Переважаючими фармацевтичними агентами або лікарськими засобами є гідрокортизон (концентрація у плазмі 5-20мкг/л), гентаміцин (у сироватці 6-10мкг/мл), 5-фторурацил (-30мг/кг маси тіла у сироватці), сорбініл, інтерлейкін-2, факан-а (компонент глутатіону), тіоло-тіопролін, бендазак, ацетилсаліцилова кислота, трифтортимідин, інтерферон (А, В і Г), імуномодулятори, такі як, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, лімфокіни і монокіни, а також фактори росту.

Мономерами корисними для співполімеризації з мономерами силоксану з фторованим бічним ланцюгом згідно з даним винаходом і одним або більшою кількістю фармацевтично активних агентів є, наприклад, але не обмежуючись цим переліком, метилметакрилат, N,N-диметилакриламід, акриламід, N-метилакриламід, 2-гідроксиетилметакрилат, гідроксиетоксиетилметакрилат, гідроксидиетиетилметакрилат, метоксиетилметакрилат, метоксиетоксиетилметакрилат, метоксиетоксиетилметакрилат, полі(етиленгліколь) метакрилат, метокси-полі(етиленгліколь) метакрилат, метакриловова кислота, метакрилат натрію, метакрилат гліцерину, гідроксипропілметакрилат, N-вінілпіролідон і гідроксибутилметакрилат.

Матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу згідно з даним винаходом, одержані з використанням одного або більшої кількості мономерів силоксану із фторованим бічним ланцюгом, описані ще більш детально у наступних прикладах.

Приклад 1: Синтез блокованого на кінцях метакрилатом полі(25моль% метилсилоксан)-спів-(75моль% диметилсилоксан) ($M_2D_{75}D_{25}H$)

До колби із круглим дном об'ємом 100мл під тиском сухого азоту додавали D_4 (циклотетрадиметилсилоксан) (371,9г, 1,25моль), D_4H (циклотетраметилсилоксан) (100,4г, 0,42моль) і M_2 (1,3-біс(метакрилоксибутил)-1,1,3,3-тетраметилдисилоксан) (27,7г, 0,07моль). Трифторметансульфонову кислоту (0,25 відсотки, 1,25г, 8,3ммоль) додавали в якості ініціатора. Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Потім додавали бікарбонат натрію (10г, 0,119моль) і реакційну суміш знову перемішували 24 години. Одержаний розчин фільтрували через 0,3 мкм фільтр Teflon™ (E.I. DuPont De Nemours & Co., Вілмінгтон, Делавер). Профільтрований розчин перемішували у вакуумі і розміщували у вакуум (>0,1 mm Hg) при 50° за Цельсієм для видалення кремнієвих циклічних сполук, які не прореагували. Одержаний силоксан функціоналізований гідридом кремнію був у формі густої прозорої рідини. Вихід 70 відсотків; SEC: $M_n = 7,500$, $M_w/M_n = 2,2$; 1H -ЯМР ($CDCl_3$, TMC, δ , ч.м.): 0,1 (с, 525 H, Si-CH₃), 0,5 (T, 4H, Si-CH₂-), 1,5-1,8 (м, 8H, Si-CHa-CHb-CHa і Si-CH₂-CH₂-CH₂), 1,95 (с, 6H, =C-CH₃), 4,1 (т, 4H, -CH₂-O-C(O)), 4,5 (с, 25H, Si-H), 5,6 (с, 2H, =C-H) і 6,2 (с, 2H, =C-H).

Приклад 2: Синтез блокованого на кінцях метакрилатом полі(25моль% (3-(2,2,3,3-А4,5,5-октафторпентокси)пропілметилсилоксан-спів-(75моль% диметилсилоксан)

До колби із круглим дном об'ємом 500мл оснащеної магнітною мішалкою і водним конденсатором додавали $M_2D_{75}D_{25}H$ (15г, 0,002моль), алілоксиоктафторпентан (27,2г, 0,1моль), комплекс тетраметилдисилоксану і платини (2,5мл 10% розчину в ксилолі), 75мл діоксану і 150мл безводного розчину тетрапдрофурану під азотом. Реакційну суміш нагрівали до 75° за Цельсієм і проходження реакції контролювали ІЧ і 1H -ЯМР спектроскопією

за зникненням гідриду кремнію. Реакція завершувалась через 4 - 5 годин кипіння. Одержаний розчин розміщували на ротормному випарювачі для видалення тетрагідрофурану і діоксану. Одержаний неочищений продукт розводили 300мл 20% розчину метиленхлориду в пентані і пропускали через 15г колонку з силікагелем використовуючи 50% розчин метиленхлориду в пентані в якості елюента. Зібраний розчин знову розміщували на ротормний випарювач для видалення розчинника і одержане прозоре масло розміщували у вакуумі (<0,1 mm Hg) при 50° за Цельсієм на чотири години. Одержаний октафторфункціоналізований по бічному ланцюгу силосан був густою прозорою рідиною. Вихід 65 відсотків; SEC: Mn=18,000, Mw/Mn=2,3; ¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS, δ, ч.м.): 0,1 (с, 525H, Si-CH₃), 0,5 (т, 54H, Si-CH₂-), 1,5-1,8 (м, 58H, Si-CH₂-CH₂-CH₂ і Si-CH₂-CH₂-CH₂), 1,95 (с, 6H, =C-CH₃), 4,1 (т, 4H, -CH₂-O-C(O)), 5,6 (с, 2H, =C-H), 5,8 (т, 17H, -CF₂-H), 6,1 (м, 35H, -CF₂-H і =C-H) і 6,3 (т, 17H, -CF₂-H).

Приклад 3: Лиття плівки

Лиття плівки здійснювали використовуючи 70 частин блокованого на кінцях метакрилатом DP 100 полідиметилсилоксану, який містив 25моль відсотків октафторпропілоксильних бічних ланцюгів, 30 частин диметилакриаміду, 0,5 відсотків DarocurTM 1173 (Ciba-Geigy, Базель, Швейцарія) і 5 ваг. % лікарського засобу Fluocinolone Acetonide (FA). Витримували протягом 2 годин під ультрафіолетовим опроміненням. Плівку екстрагували в ізопропанолі 24 години, сушили на повітрі і потім гідрували в забуферованому боратом соляному розчині. Одержана плівка мала коефіцієнт 170г/мм², розрив 3 г/мм і вміст води складав 30,0 ваг. %.

Приклад 4: Лиття плівки

Лиття плівки здійснювали використовуючи 30 частин блокованого на кінцях метакрилатом DP 100 полідиметилсилоксану, який містив 25моль відсотків октафторпропілокси бічних ланцюгів, 70 частин диметилакриаміду, 0,5 відсотків DarocurTM 1173 і 5ваг.% лікарського засобу FA. Витримували протягом 2 годин опромінюючи ультрафіолетом. Плівку екстрагували в ізопропанолі 24 години з наступним висушуванням у вакуумі для видалення ізопропанолу.

Приклад 5: Приготування системи дифузійного контрольованого вивільнення лікарського засобу

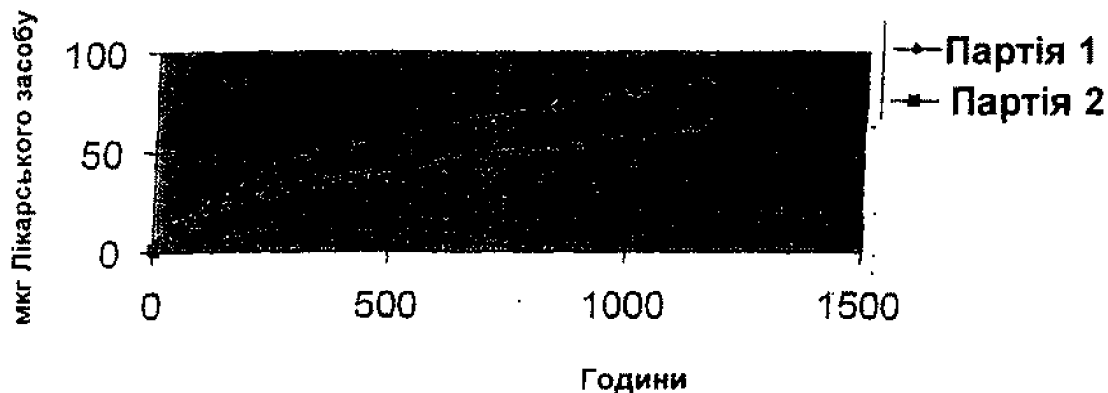
Одержували 10мм диски з плівки з Прикладу 3 і Прикладу 4, який розміщували у дифузійних кюветках Kontes у розчині ацетатного буферу із рівнем рН 4. Плівку з Прикладу 3 маркували як Зразок 1 і плівку з Прикладу 4 маркували як Зразок 2. Рівень вивільнення лікарського засобу визначали за допомогою технологій опромінення ультрафіолетом (УФ) при 34° за Цельсієм. Найкращі результати показали плівки Зразка 2, які складались з 30 частин блокованого на кінцях метакрилатом фторсилоксану (DP 100, 25моль відсотків фторованих бічних ланцюгів), 70 частин метилметакрилату і 5 відсотків FA. Представлені нижче Таблиця 1 і Графік 1 демонструють характеристики Партії 1 і Партії 2, які дублюють Зразок 2, які досліджувались протягом 1200 годин. Для кожної партії, яка проходила тестування, було встановлене нульове лінійне співвідношення незадовго після початкового вивільнення лікарського засобу. Ґрунтуючись на цьому співвідношенні, постійне вивільнення лікарського засобу мало тривати 800 днів (Партія 1) і 1000 днів (Партія 2) за умови підтримання цього лінійного співвідношення.

Таблиця 1		
Вивільнення лікарського засобу із плівки F-Si/MMA (30/70)		
Час (години)	Партія 1	Партія 2
	850 мкг	850 мкг
0	0	0
1	2,4	1,9
35	12,1	11,6
119	21,9	21,0
244	41,6	29,2
340	48,7	35,6
508	56,4	41,5
676	65,3	47,8
844	72,9	54,2
1012	80,2	58,8
1180	86,9	63,5

Графік 1

Вивільнення лікарського засобу із плівки F-Si/MMA (30/70)

мкг лікарського засобу / години



Матричні системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу згідно з даним винаходом можуть виготовлятися у будь-якій формі або розмірі для досягнення запланованої мети для якої вони будуть надалі використовуватись. Наприклад, для застосування із внутрішньої сторони імплантату ока, бажано, щоб розмір матричної системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу не був більший, ніж 3мм². Способи виготовлення систем контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу згідно з даним винаходом включають заливку, пресування і подібні методи відомі фахівцям у цій галузі. Одразу після виготовлення, системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу згідно з даним винаходом упаковуються і стерилізуються за допомогою стандартних способів відомих фахівцям у цій галузі.

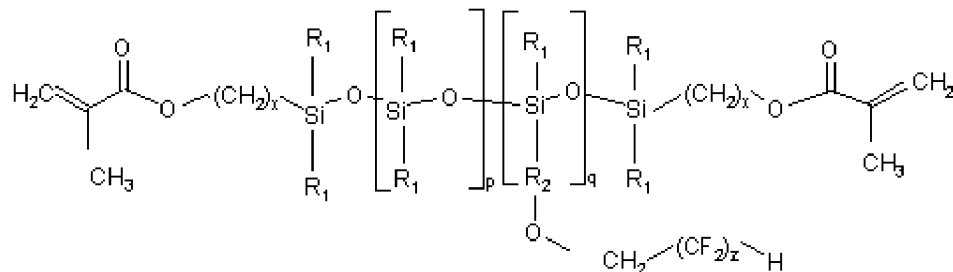
Системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу згідно з даним винаходом можуть мати багато призначень. Наприклад у галузі офтальмології система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу застосовується при імплантації у внутрішній частині ока. Однак, система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу може бути застосована подібним чином у інших хірургічних процедурах відомих фахівцям у галузі офтальмології.

Не зважаючи на те, що тут описані мономері, співполімери, системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу і способи їх виготовлення і застосування, фахівцям у цій галузі є очевидними різноманітні модифікації, які можна зробити не відходячи від основної думки і не виходячи за об'єм винахідницького задуму, який лежить в основі цього винаходу. Також даний винахід не обмежується описаними тут мономерами, співполімерами і системами і поширюється на ті, які входять до об'єму доданої формули винаходу.

Формула винаходу

1. Матрична система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, яка містить: співполімер силоксану із фторованим бічним ланцюгом, співполімеризований з терапевтично ефективною кількістю принаймні одного фармацевтично активного агента і, необов'язково, із одним або більшою кількістю мономерів.

2. Матрична система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, яка містить: співполімер силоксану із фторованим бічним ланцюгом, представленим формулою



в якій R₁ групи можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з C₁₋₇ алкілу і C₆₋₁₀ арилу; R₂ група є C₁₋₇ алкіленом; x є натуральним числом меншим, ніж 26; p і q можуть бути однаковими або різними натуральними числами меншими ніж 100, і z є натуральним числом меншим ніж 11, співполімеризований з терапевтично ефективною кількістю принаймні одного фармацевтично активного агента і, необов'язково, із одним або більшою кількістю мономерів.

3. Матрична система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу за пунктом 1 або 2, в якій

зазначений принаймні один фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з агентів для лікування глаукоми, катаракти, діабетичної ретинопатії, тіольних зшиваючих агентів, протиракових агентів, імуномодуляторів, антикоагулянтів, агентів, що зменшують ушкодження тканини, протизапальних агентів, протифіброзних агентів, нестероїдних протизапальних агентів, антибіотиків, протипатогенних агентів, похідних піперазину, мідріатичних агентів.

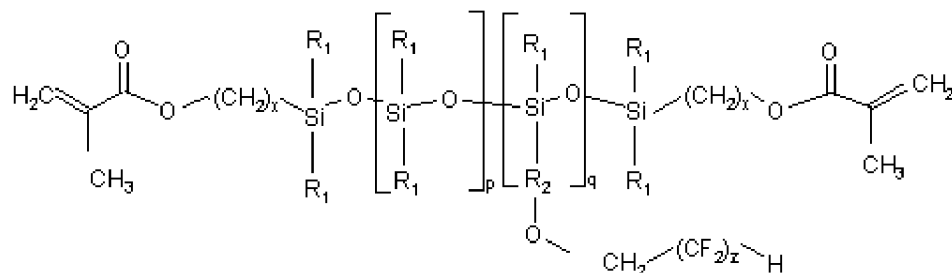
4. Матрична система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу за пунктом 1 або 2, в якій зазначений принаймні один фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з антихолінергічних засобів, антикоагулянтів, антифібринолітичних, антигістамінних, антималярійних засобів, антиоксидантів, хелатуючих агентів, гормонів, імунодепресантів, тромболітичних засобів, вітамінів, солей, десенсибілізаторів, простагландинів, амінокислот, метаболітів і протиалергічних засобів.

5. Матрична система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу за пунктом 1 або 2, в якій зазначений принаймні один фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з гідрокортизону, гентаміцину, 5-фторурацилу, сорбінілу, інтерлейкіну-2, факану-а, тіолотіопроніну, бендазаку, ацетилсаліцилової кислоти, флуоцинолону ацетоніду, трифтортимідину, інтерферону, імуномодуляторів і факторів росту.

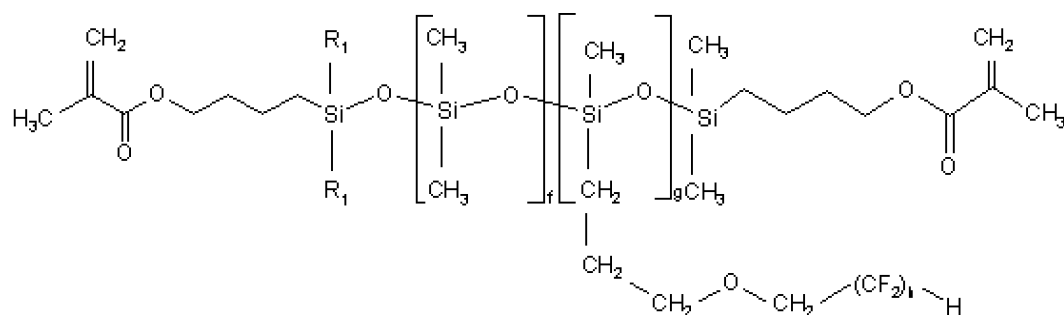
6. Матрична система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу за пунктом 1 або 2, в якій зазначений один або більша кількість мономерів вибрані з групи, яка складається з метилметакрилату, N,N-диметилакриламід, акриламід, N-метилакриламід, 2-гідроксіетилметакрилату, гідроксіетоксіетилметакрилату, гідроксидіетоксіетилметакрилату, метоксіетилметакрилату, метоксидіетоксіетилметакрилату, полі(етилєнглїколь) метакрилату, метоксиполі(етилєнглїколь)метакрилату, метакрилової кислоти, метакрилату натрію, метакрилату гліцерину, гідроксипропілметакрилату, N-вінілпіролідону і гідроксипропілметакрилату.

7. Матрична система контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу за пунктом 1 або 2 для застосування як імплантату, який вводиться через надріз в очі.

8. Співполімер силоксану із фторованим бічним ланцюгом, який містить



де R₁ групи можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з C₁₋₇ алкілу і C₆₋₁₀ арилу; R₂ група є C₁₋₇ алкіленом; x є натуральним числом меншим ніж 26; p і q можуть бути однаковими або різними натуральними числами меншими ніж 100, i з є натуральним числом меншим ніж 11, при умові, що сполуки наступної формули виключаються:



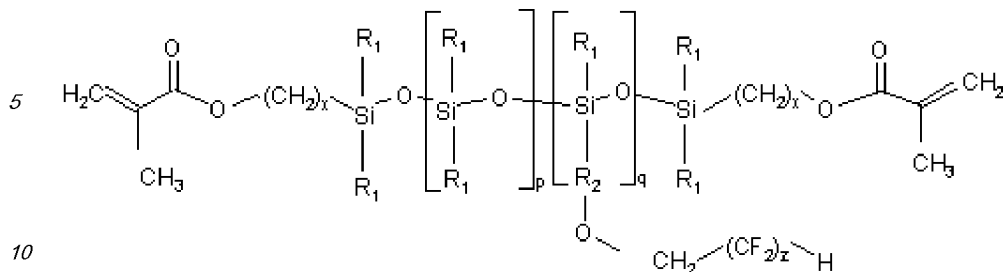
де f і g є натуральними числами меншими ніж 100; i є натуральним числом меншим ніж 11.

9. Спосіб одержання матричної системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, в якому проводять

полімеризацію співполімеру силоксану із фторованим бічним ланцюгом з терапевтично ефективною кількістю принаймні одного фармацевтично активного агента і, необов'язково, з одним або більшою кількістю мономерів.

10. Спосіб одержання матричної системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, в якому проводять

полімеризацію співполімера силоксану із фторованим бічним ланцюгом, представленого



де R_1 групи можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з C_{1-7} алкілу і C_{6-10} арилу; R_2 група є C_{1-7} алкіленом; x є натуральним числом меншим ніж 26; p і q можуть бути однаковими або різними натуральними числами меншими ніж 100, і z є натуральним числом меншим ніж 11, з терапевтично ефективною кількістю принаймні одного фармацевтично активного агента і, необов'язково, із одним або більшою кількістю мономерів.

11. Спосіб одержання матричної системи контрольованого дифузійного вивільнення лікарського засобу, в якому:

одержують метакрилатблокований силосан із співполімером із перфторованим бічним ланцюгом;

проводять співполімеризацію метакрилатблокованого силосану з співполімером із перфторованим бічним ланцюгом з одним або більшою кількістю мономерів і терапевтично ефективною кількістю принаймні одного фармацевтично активного агента.

12. Спосіб за пунктом 9, 10 або 11, в якому зазначений принаймні один фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з агентів для лікування глаукоми, катаракти, діабетичної ретинопатії, іоїльних зшиваючих агентів, протиракових агентів, імуномодуляторів, антикоагулянтів, агентів, що зменшують ушкодження тканини, протизапальних агентів, протифіброзних агентів, нестероїдних протизапальних агентів, антибіотиків, протипатогенних агентів, похідних піперазину, мідріатичних агентів.

13. Спосіб за пунктом 9, 10 або 11, в якому зазначений принаймні один фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з антихолінергічних засобів, антикоагулянтів, антифібринолітичних, антигістамінних, антималярійних засобів, антитоксинів, хелатуючих агентів, гормонів, імунодепресантів, тромболітичних засобів, вітамінів, солей, десенсибілізаторів, простагландинів, амінокислот, метаболітів і протиалергічних засобів.

14. Спосіб за пунктом 9, 10 або 11, в якому зазначений принаймні один фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з гідрокортизону, гентаміцину, 5-фторурацилу, сорбінілу, інтерлейкіну-2, факану-а, тіолотіопроніну, бендазаку, ацетилсаліцилової кислоти, флуоцинолону ацетоніду, трифтортимідину, інтерферону, імуномодуляторів і факторів росту.

15. Спосіб за пунктом 9, 10 або 11, в якому зазначений один або більша кількість мономерів вибрані з групи, яка складається з метилметакрилату, N,N -диметилакриламід, акриламід, N -метилакриламід, 2-гідроксіетилметакрилату, гідроксіетоксіетилметакрилату, гідроксидіетоксіетилметакрилату, метоксіетилметакрилату, метоксіетоксіетилметакрилату, метоксидіетоксіетилметакрилату, полі(етилєнглїколь)метакрилату, метоксиполі(етилєнглїколь)метакрилату, метакрилової кислоти, метакрилату натрію, метакрилату гліцерину, гідроксипропілметакрилату, N -вінілпіролідону і гідроксибутилметакрилату.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 15, 25.09.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.