

Даний винахід відноситься до пристрою для доставки лікарського засобу, зокрема до пристрою, що імплантується, призначеного для підшкірного введення лікарського засобу при, по суті, постійній швидкості протягом тривалого періоду часу.

Передумови до створення винаходу

Публікації, що використовуються в даному тексті і інші матеріали, використані для виявлення передумов для створення винаходу і, зокрема, випадки, що надають додаткові деталі відносно практичного застосування, включені в даний текст у вигляді посилання.

Існує потреба в пристосуванні з тривалою доставкою лікарського засобу, особливо для контрацептивів, які вимагають мінімального медичного контролю. Особливо дана проблема стосується нерозвинених і країн, що розвиваються, в яких медична інфраструктура є слабкою і в яких планування сім'ї неможливо організувати на задовільному рівні.

У даній області відома велика кількість підшкірних імплантатів для жіночої контрацепції. Як приклад можна привести комерційний продукт норплант® (Norplant®), який є імплантатом, що має ядро, що містить левоноргестрел як активну речовину, і в якого ядро оточене мембраною з силіконового еластомеру полі(диметилсилоксану) (PDMS). Спеціальним препаратом такого типу є Jadelle® в якому ядро представляє матрикс на основі полі(диметилсилоксану) з диспергованим в ньому левоноргестрелом. Мембрана представляє еластомер, отриманий з PDMS і наповнювача двоокису кремнію, який, крім того, що він додає мембрані необхідну міцність, також затримує проникність активного агента через мембрану.

Патент США №3854480 описує пристрій для доставки лікарського засобу, наприклад, імплантат для вивільнення лікарського засобу з регульованою швидкістю протягом тривалого періоду часу. Пристрій має ядро з матриксу, в якому диспергований лікарський засіб. Ядро оточене мембраною, яка нерозчинна в рідинах тіла. Матрикс ядра, а також мембрана є проникними для лікарського засобу за допомогою дифузії. Матеріали ядра і мембрани вибирають таким чином, що лікарський засіб дифундує через мембрану з швидкістю меншою, ніж швидкість дифузії через матрикс ядра. Таким чином, мембрана регулює швидкість вивільнення лікарського засобу. Як відповідний полімер для матриксу ядра використовують полі(диметилсилоксан) (PDMS) і як відповідні полімери для мембрани використовують поліетилен і співполімер етилену і вінілацетату (EVA).

EP-B 1-300306 описує імплантат для підшкірного або місцевого використання і для вивільнення контрацептивного агента протягом відносно тривалого часу. Активна речовина з контрацептивною дією диспергована в матриксі ядра і ядро оточене мембраною. Як активні речовини згадують високо активні прогестини, такі як 3-кетодезогестрел, левоноргестрел і гестоден. Матеріали матрикса ядра і мембрани засновані на співполімерах етилену і вінілацетату. Концентрація вінілацетату в полімері матриксу вище, ніж концентрація в полімері мембрани. Тому проникність мембрани для лікарського засобу є більш утрудненою, ніж проникність матриксу ядра для цього лікарського засобу.

Імплантати на основі андрогену для чоловічої контрацепції, а також лікування доброякісної гіпертрофії простати і інших станів, зумовлених гормональним розладом, таких як гіпогонадизм, були описані в даній області.

Патент США №5733565 описує чоловічий контрацептивний імплантат, який містить як активний агент 7- α -метил-19-нортестостерон (MENT) або ацетат 7- α -метил-19-нортестостерону (MENT Ac). Матеріали матрикса ядра і мембрани засновані на співполімерах етилену і вінілацетату (EVA). Концентрація вінілацетату в матриксі полімері вище, ніж його концентрація в полімері мембрани. Результати досліджень показують, що вивільнення MENT Ac з імплантату протягом тривалого періоду часу (близько 180 днів) досягають з допомогою EVA співполімеру. Ці результати демонструють поліпшені властивості імплантату в порівнянні з імплантатами на основі PDMS, що містять андрогени, такі як MENT Ac. Останні є непридатними через дуже швидке вивільнення андрогену.

Однак, пристрої, виконані з EVA, мають певні недоліки. Матеріали є досить жорсткими і незгинними і тому є непридатними, для їх використання як підшкірних імплантатів. Крім того, дослідження, проведені в патенті США №5733565, згаданого вище, показали, що система на основі EVA вивільняла MENT Ac, але не вивільняла MENT в достатній кількості.

Полісилоксани, такі як PMDS, є переважними полімерами в пристроях для доставки багатьох різних лікарських засобів. Ці полімери особливо придатні в підшкірних імплантатах.

В EP-B1-300306, приклад 1, згадують про те, що полісилоксановий шар навколо імплантату не сповільнює швидкість вивільнення лікарського засобу. Ефект сповільнення проникності лікарського засобу, який досягають змішуванням двоокису кремнію з PDMS, є, однак, досить обмеженим. Якщо двоокис кремнію змішують з полімером PMDS приблизно до 40 вагових % від ваги еластомерної композиції, то звичайно досягають зниження проникності лікарського засобу приблизно на 20%. Взагалі навантаження двоокисом кремнію має лише мінімальний вплив на проникність лікарського засобу. Єдиним способом досягнення більш сильного затримання повинне бути застосування більш товстої мембрани. Однак, це

приводить до пристроїв з великим перетином і це в свою чергу приводить до пристроїв, таких як імпланти і тому подібне, які важко вводити і які є непридатними до вживання.

Перетин циліндричного імплантату не повинен перевищувати 3мм. Переважно, він повинен знаходитися в діапазоні від 1,5 до 2,7мм. Ця характеристика вимагає максимальної товщини мембрани: товщина не повинна бути більшою, ніж 0,4мм. Довжина імплантату не повинна перевищувати 50мм.

Цілі винаходу і короткий його опис

Метою даного винаходу є створення пристрою для доставки лікарського засобу, зокрема, пристрою що імплантується, призначеного для підшкірного введення лікарського засобу, по суті, при постійній швидкості протягом тривалого періоду часу.

Метою винаходу є, зокрема, створення пристрою, завдяки якому швидкість вивільнення лікарського засобу легко регулюється до бажаного рівня.

Метою винаходу є, зокрема, створення еластичного і гладкого пристрою, що має невеликий перетин, і яке легко вставляти або вводити і який є зручним у вживанні.

Таким чином, винахід відноситься до пристрою для доставки терапевтично активного агента з регульованим вивільненням, особливо, андрогену, протягом тривалого періоду часу, причому вказаний вище пристрій містить ядро, що включає вищезгаданий терапевтично активний агент, і мембрану, що покриває вищезгадане ядро, причому вказану вище мембрану отримують з еластомеру. Згідно з винаходом, еластомером є еластомер на основі силосану, що містить 3,3,3-трифторпропільні групи, приєднані до Si-атомів ланок силосану.

Короткий опис малюнків

На фігурі 1 показана швидкість вивільнення MENT in vitro, виміряна один раз на добу, з ряду імплантів, в яких мембрана містить різні кількості 3,3,3-трифторпропільних заступників.

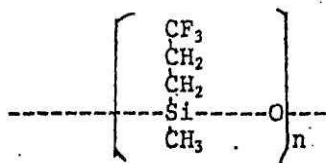
Докладний опис винаходу

Опис еластомеру

Еластомером, придатним для використання в пристрої, згідно з даним винаходом, зокрема, для використання в мембрані пристрою, є еластомер на основі силосану, що містить 3,3,3-трифторпропільні групи, приєднані до Si-атомів ланок силосану.

Термін «еластомер на основі силосану» потрібно розуміти як такий, що охоплює еластомери, отримані з полі(дизаміщених силосанів), де заступниками є, головним чином, нижчий алкіл, переважно, алкільні групи, що містять 1-6 вуглецевих атомів, або фенільні групи, де вказані вище за алкіл або феніл можуть бути заміщеними або незаміщеними. Широко використовуваним і переважним полімером такого типу є полі(диметилсилосан) (PDMS).

Певна кількість заступників, приєднаних до Si-атомів ланок силосану в еластомері, таких як 3,3,3-трифторпропільні групи, є необхідною. Подібний еластомер може бути отриманий різними способами. Згідно з одним аспектом, еластомер може бути на основі одного єдиного поперечнозв'язаного полімеру на основі силосану, такому як полі(диалкілсилосан), де певна кількість алкільних груп у Si-атомів заміщена 3,3,3-трифторпропільними групами. Переважним прикладом таких полімерів є полі(3,3,3-трифторпропілметил-силосан), структура якого показана як сполука I.



Полімер такого типу, в якому приблизно 50% метильних заступників у Si-атомів заміщено на 3,3,3-трифторпропільні групи, є комерційно доступним. Термін «приблизно 50%» означає, що міра заміщення 3,3,3-трифторпропільними групами фактично є трохи нижче за 50%, оскільки полімер повинен містити певну кількість (близько 0,15% заступників) поперечнозв'язувальних груп, таких як вінільні або кінцеві вінільні групи. Подібні полімери, що мають низьку міру заміщення 3,3,3-трифторпропільними групами, можуть бути легко синтезовані.

Дія 3,3,3-трифторпропільних груп на сповільнення проникності лікарських засобів через мембрану еластомеру залежить від кількості цих груп. Крім того, ця дія залежить від лікарського засобу, що використовується. Якщо еластомер отриманий тільки з одного єдиного полімеру, то необхідним є отримання і використання полімерів з різними кількостями 3,3,3-трифторпропільних груп для різних лікарських засобів.

Згідно з іншим аспектом, який є особливо переважним у випадках, коли потрібно створити відповідні еластомери для декількох різних лікарських засобів, необхідно зв'язати поперечними зв'язками суміш, що

складається з а) незаміщеного фтором полімеру на основі силосану і б) заміщеного фтором полімеру на основі силосану, де вказаний вище полімер містить 3,3,3-трифторпропільні групи, приєднані до Si-атомів ланок силосану. Першим інгредієнтом суміші, незаміщеним фтором полімером, може бути будь-який полі(дизаміщений силосан), де заступниками є, головним чином, нижчий алкіл, переважно алкільні групи, що містять 1-6 вуглецевих атомів, або фенільні групи, де вказаний вище алкіл або феніл може бути заміщеним або незаміщеним. Переважним незаміщеним фтором полімером є PDMS. Другим інгредієнтом суміші, фторзаміщеним полімером, може бути, наприклад, полі(диалкілсилосан), в якого певна кількість алкільних груп у Si-атомів заміщені 3,3,3-трифторпропільними групами. Переважним прикладом таких полімерів є полі (3,3,3-трифторпропілметилсилосан), як згадувалося вище. Особливо переважним полімером такого типу є полімер, що має настільки велику кількість 3,3,3-трифторпропільних заступників, наскільки це можливо, такий як комерційно доступний полімер, в якому приблизно 50% метильних заступників у Si-атомів заміщені 3,3,3-трифторпропільними групами. Еластомер з високою мірою затримки проникності може бути отриманий виключно або головним чином при використанні вищезазначеного полімеру. Еластомери з меншим затримуючим ефектом проникності лікарського засобу можуть бути отримані при використанні сумішей з кількостями, що збільшуються незаміщеного фтором полімеру на основі силосану.

Переважаю еластомер повинен містити наповнювач, такий як аморфний двоокис кремнію, для того, щоб додати мембрані, виготовленій з вказаного вище еластомеру, достатню міцність.

Способи отримання еластомеру

Згідно з одним варіантом, еластомер отримують за допомогою поперечного зв'язування вініл-функціонального полі-силосанового компонента і кремнієвогідрид-функціонального поперечнозв'язувального агента в присутності каталізатора.

Термін «поперечне зв'язування» означає реакцію приєднання кремнієвогідрид-функціонального поперечнозв'язувального агента з вуглець-вуглецевим подвійним зв'язком вініл-функціонального полісилосанового компонента.

Згідно з іншим варіантом, еластомер отримують шляхом поперечного зв'язування полімеру в присутності перекисного каталізатора.

Термін «вініл-функціональний» полісилосан потрібно розуміти як такий, що охоплює полісилосани, заміщені вінільними групами або з вінільними кінцевими групами. «Вініл-функціональний полісилосановий компонент» і «полісилосановий компонент», які повинні бути пов'язані поперечними зв'язками, потрібно розуміти як такі, що охоплюють співполімери з полісилосанами, що мають вінільні заступники або заступники з вінільною кінцевою групою. Кількість компонентів для поперечного зв'язування переважно вибирають так, що відношення молярних кількостей гідрідів кремнію до подвійних зв'язків становить, принаймні, 1.

Як сказано вище, еластомер може бути отриманий шляхом поперечного зв'язування одного єдиного фторзаміщеного полімеру на основі силосану, або шляхом поперечного зв'язування суміші незаміщеного фтором полімеру на основі силосану, і заміщеного фтором полімеру на основі силосану. Таким чином, термін «вініл-функціональний полісилосановий компонент» може означати суміш, що складається з незаміщеного фтором полімеру на основі силосану і заміщеного фтором полімеру на основі силосану, причому вказаний вище полімер містить 3,3,3-трифторпропільні групи, приєднані до Si-атомів ланок силосану. На відміну від цього, «вініл-функціональний полісилосановий компонент» може означати єдиний фторзаміщений полімер на основі силосану, причому вказаний вище полімер містить 3,3,3-трифторпропільні групи, приєднані до Si-атомів ланок силосану.

Крім того, так званий сумісник може бути змішаний з вищезазначеними компонентами. Звичайно сумісником є блокспівполімер полімеру, незаміщеного фтором, і фторзаміщеного полімеру.

Кремнієвогідрид-функціональним поперечнозв'язувальним агентом переважно є гібрид-функціональний полісилосан, який може бути з прямим ланцюгом, розгалуженим або циклічним. Гібрид-функціональний силосановий поперечнозв'язувальний агент також може містити трифторпропільні групи.

Фторзаміщеним полімером на основі силосану переважно є PDMS полімер, причому приблизно 50% метильних груп у вказаному PDMS були замінені 3,3,3-трифторпропільними групами.

Наповнювач, такий як аморфний двоокис кремнію, переважно додають до вініл-функціонального компонента до зв'язування поперечними зв'язками.

У випадку еластомеру, отриманого шляхом поперечного зв'язування полімерного компонента в присутності перекисного каталізатора, такий полімерний компонент може бути сумішшю, що складається з незаміщеного фтором полімеру на основі силосану і фторзаміщеного полімеру на основі силосану, що містить 3,3,3-трифторпропільні групи, приєднані до Si-атомів ланок силосану. На відміну від цього, даний полімерний компонент може бути єдиним фторзаміщеним полімером на основі силосану, причому вказаний полімер містить 3,3,3-трифторпропільні групи, приєднані до Si-атомів ланок силосану.

Каталізатором, що використовується для поперечного зв'язування переважно є каталізатор з благородного металу, звичайно комплекс платини в спирті, ксилолі, дивінілсилоксані або циклічному вінілсилоксані. Особливо відповідним каталізатором є комплекс Pt(0)-дивінілтетраметилдисилоксану.

Різні типи пристроїв

Пристрій може являти собою будь-який пристрій, придатний для доставки активного агента з регульованою швидкістю протягом тривалого періоду часу. Пристрій може бути представлений широким рядом видів і форм для введення активного агента з регульованими швидкостями в різні ділянки тіла. Таким чином, винахід включає в себе зовнішні і внутрішні пристрої для доставки лікарського засобу, такі як трансдермальні пластири і імплантати для вивільнення терапевтично активного агента в тканині організму.

Згідно з переважним аспектом, пристроєм є імплантат для підшкірного застосування.

Конструкція ядра

Ядро пристрою може включати активний агент як такий, наприклад, в рідкій або кристалічній формі, або в суміші з фармацевтично прийнятними носіями.

Переважно ядром є еластомерний матрикс, такий як PDMS еластомерний матрикс, в якому диспергований лікарський засіб.

Згідно з іншим альтернативним варіантом, матрикс ядра може бути зроблений з нового еластомеру, яким є еластомер на основі силоксану, що містить 3,3,3-трифторпропільні групи, приєднані до Si-атомів ланок силоксану.

Терапевтично активні агенти

Терапевтично активним агентом переважно є гормон, але агент не обмежується гормоном. Особливо переважними гормонами є андрогени, такі як 7-а-метил-19-нортестостерон (MENT), ацетат 7- α -метил-19-нортестостерону (MENT Ac), тестостерон, метандрол, оксиметолон, метандіон, оксиместерон, фенілпропіонат нордролону, норетандролон і їх фармацевтично прийнятні ефіри. Особливо переважними є 7- α -метил-19-нортестостерон (MENT) і ацетат 7- α -метил-19-нортестостерону (MENT Ac).

Найбільш переважним пристроєм є імплантат для підшкірного застосування і введення MENT або MENT Ac з регульованою швидкістю протягом тривалого періоду часу. Такий імплантат може бути використаний для чоловічої контрацепції, а також для лікування доброякісної гіпертрофії простати і інших станів, викликаних гормональним порушенням, таким як гіпогонадизм і менопауза у чоловіків. При чоловічій контрацепції прогестин переважно комбінують з андрогеном (MENT або MENT Ac). Таким чином, імплантат може містити суміш андрогену і прогестину.

Виробництво імплантатів

Імплантати, згідно з даним винаходом, можуть бути отримані стандартними способами. Терапевтично активний агент змішують з матриксним полімером ядра, таким як PDMS, обробляють до бажаної форми шляхом пресування, відливання і екструзії або інших відповідних способів. Мембранний шар може бути нанесений на ядро відомими способами, такими як механічне натягнення, набухання або занурення. Даються посилання на патенти США №№3832252, 3854480 і 4957119. Особливо переважним способом виготовлення імплантатів є спосіб, описаний в фінському патенті FI 97947. Даний патент описує спосіб екструзії, в якому заздалегідь виготовлені стержні, що містять активний інгредієнт, покривають зовнішньою мембраною. Кожний такий стержень, наприклад, слідує за іншим стержнем без якого-небудь активного інгредієнта. Утворену «нитку» розрізають у стержні, які не містять активний інгредієнт. Таким чином, спеціальна герметизація кінців імплантату не потрібна.

Винахід описують більш детально за допомогою наступних необмежувальних прикладів.

Експериментальна частина

Нижче приводиться більш детальний опис винаходу;

Отримували еластомерні мембрани різних типів (Е). Тип А являє собою еластомер, зроблений з суміші, що складається з фторзаміщених полімерів на основі силоксану (міра заміщення 3,3,3-трифторпропілом становить 49,5%), незаміщених фтором полімерів на основі силоксану, у яких поперечне зв'язування проводили за допомогою перекисного каталізатора. Отримували три різні суміші з різними кількостями фторзаміщеного полімеру (приклад 1). Тип В (приклади 2 і 3) представляє еластомер, зроблений з єдиного фторзаміщеного полімеру на основі силоксану, у якого поперечне зв'язування проводили за допомогою перекисного каталізатора. Тип С (приклад 4) представляє еластомер, зроблений з суміші, що складається з фторзаміщених полімерів на основі силоксану (міра заміщення 3,3,3-трифторпропілом становить 30%), і незаміщених фтором полімерів на основі силоксану, у яких поперечне зв'язування проводили за допомогою перекисного каталізатора. Тип D (приклад 5) представляє еластомер, зроблений з єдиного фторзаміщеного полімеру на основі силоксану, у якого поперечне зв'язування проводили за допомогою гідросилілування. Тип Е (приклад 6) представляє еластомер, зроблений з суміші, що складається з фторзаміщених полімерів на основі силоксану (міра заміщення 3,3,3-трифторпропілом становить 49,5%), і незаміщених фтором полімерів на основі силоксану, у яких поперечне зв'язування проводили за допомогою гідросилілування.

ПРИКЛАД 1 Еластomers типу А з різними кількостями фторзаміщених полімерів $Uf^{Act} \cdot *^{\wedge}$

Серії з 50 [і в подальшому 25 і 75] частин по вазі наповненого двоокисом кремнію полі(трифторпропілметилсилоксан-спів-вінілметилсилоксану), 50 [і 75 і 25 відповідно] частин по вазі наповненого двоокисом кремнію полі(диметилсилоксан-співвінілметилсилоксану) і 1,2 частин по вазі дибензоїлпероксид-полідиметилсилоксанової пасти змішували за допомогою 2-валкового млина. Суміш вулканізували при +115°C протягом 5 хвилин в термічному пресі, отримуючи при цьому мембрани товщиною 0,4мм, які піддавали подальшій вулканізації при +150°C протягом 2 годин.

Приклад 2

Еластомер типу В

100 частин по вазі наповненого двоокисом кремнію полі(трифторпропілметилсилоксан-спів-диметилсилоксану) (вміст ланок трифторпропіл метилсилоксану становить 60 мольних %, тобто міра заміщення трифторпропільними групами становить 30%) і 1,2 частин по вазі дибензоїлпероксид-полідиметилсилоксанової пасти змішували за допомогою 2-валкового млина. Суміш вулканізували при +115°C протягом 5 хвилин в термічному пресі, отримуючи при цьому мембрани товщиною 0,4мм, які піддавали подальшій вулканізації при +150°C протягом 2 годин.

Приклад 3

Еластомер типу В

100 частин по вазі наповненого двоокисом кремнію полі(трифторпропілметилсилоксан-спів-диметилсилоксану) (вміст ланок трифторпропіл метилсилоксану становить 99 мольних %, тобто міра заміщення трифторпропільними групами становить 49,5%) і 1,2 частин по вазі дибензоїлпероксид-полідиметил-силоксанової пасти змішували за допомогою 2-валкового млина. Суміш вулканізували при +115°C протягом 5 хвилин в термічному пресі, отримуючи при цьому мембрани товщиною 0,4мм, які піддавали подальшій вулканізації при +150°C протягом 2 годин.

Приклад 4

Еластомер типу С

50 частин по вазі наповненого двоокисом кремнію фторзаміщеного полісилоксану за прикладом 2, 50 частин по вазі наповненого двоокисом кремнію полі(диметилсилоксан-спів-вінілметилсилоксану) і 1,2 частин по вазі дибензоїлпероксид-полідиметилсилоксанової пасти змішували за допомогою 2-валкового млина. Суміш вулканізували при +115°C протягом 5 хвилин в термічному пресі, отримуючи при цьому мембрани товщиною 0,4мм, які піддавали подальшій вулканізації при +150°C протягом 2 годин.

Приклад 5

Еластомер типу D

100 частин по вазі наповненого двоокисом кремнію полі(трифторпропілметилсилоксан-спів-вінілметилсилоксану) (міра заміщення трифторпропільними групами =49,5%), 0,04 частин по вазі комплексу Pt(O)-дивінілтетра-метилсилоксану, 0,05 частин по вазі 1-етиніл-1-цикло-гексанолу і 1,0 частину по вазі кремнієвогидридного поперечнозв'язувального агента змішували в двокамерному міксері. Суміш вулканізували при +115°C протягом 5 хвилин в термічному пресі, отримуючи при цьому мембрани товщиною 0,4мм.

Приклад 6

Еластомер типу E

50 частин по вазі наповненого двоокисом кремнію фторзаміщеного полісилоксану за прикладом 5, 50 частин по вазі наповненого двоокисом кремнію полі(диметилсилоксан-спів-вінілметилсилоксану), 0,04 частин по вазі комплексу Pt(O)-дивінілтетраметилсилоксану, 0,05 частин по вазі 1-етиніл-1-циклогексанолу і 1,0 частину по вазі кремнієвогидридного поперечнозв'язувального агента змішували в двокамерному міксері. Суміш вулканізували при +115°C протягом 5 хвилин в термічному пресі, отримуючи при цьому мембрани товщиною 0,4мм.

Дослідження проникності мембрани

Досліджували проникність різних лікарських засобів через описані вище еластomers типів А, В і С

У досліджах по перевірці проникності використали апарат, описаний в публікації Yie W.Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker inc. New York and Basel 1987, page 173.

Потоки лікарських засобів (проникність) через мембрану вимірювали за допомогою двокамерного дифузора при 37°C («стінка до стінки» дифузор. Crown Glass Company). Апарат складається з двох концентричних осередків (донорська і рецепторна камери), які розділені еластомерною мембраною, що досліджується. Донорську і рецепторну камери брали в сорочку і термостатували за допомогою зовнішньої циркулюючої бані і кожна камера мала магнітну мішалку. Розчин лікарського засобу і розчинник (без лікарського засобу) додавали в донорську і рецепторну камери. У кожному попередньо визначеному інтервалі часу відбирали зразки з рецепторної камери і замінювали таким же об'ємом розчинника. Кількість лікарського засобу, яка проникла через мембрану, вимірювали з допомогою ВЕРХ. У всіх експериментах

товщина мембрани (0,4мм) і площа поверхні мембрани були постійними величинами.

У наступних таблицях показані результати вивчення відносної проникності різних лікарських засобів через різні еластомерні мембрани. Контрольна мембрана зроблена з еластомеру, заснованого на диметилсилоксан-вінілметилсилоксановому співполімері, який містить двоокис кремнію як наповнювач У вказаній нижче таблиці термін «міра заміщення трифторпропілом, %» має таке ж значення, про яке згадувалося раніше, і даний процент означає заступники у Si-атомів ланок силоксану в еластомері, тобто 3,3,3-трифторпропільні заступники.

Лікарський засіб 1: Гестоден

Тип	Міра заміщення	Відносна
еластомеру	трифторпропі-лом, %	проникність
контроль	0	1
A	7	0,63
A	16	0,37
A	29,5	0,18
B	30	0,45
B	49,5	0,06

Лікарський засіб 2: Несторон™ (іб-метилен-П-а-ацетокси- Δ -норпрогестерон)

Тип	Міра заміщення	Відносна
еластомеру	трифторпропілом, %	проникність
контроль	0	1
B	49,5	0,29

Лікарський засіб 3: MENT (7-а-метил-19-нортестостерон)

Тип	Міра заміщення	Відносна
еластомеру	трифторпропілом, %	проникність
контроль	0	1
B	49,5	0,09

Лікарський засіб 4: MENT Ac (ацетат 7-а-метил-19-нортестостерону)

Тип	Міра заміщення	Відносна
еластомеру	трифторпропілом, %	проникність
контроль	0	1
A	7	0,59
A	16	0,49
A	29,5	0,28
B	49,5	0,20

Лікарський засіб 5: Левоноргестрел

Тип	Міра заміщення	Відносна
еластомеру	трифторпропілом, %	проникність
контроль	0	1
B	20	0,77
B	30	0,41
B	49,5	0,05
C	11	0,73

Описаний вище еластомер використали тільки в якості або мембрани або матриксу для регулювання проникності лікарського засобу.

Дослідження проникності показало, що еластомер є вельми придатним для регулювання проникності лікарських засобів, що володіють гормональною дією.

Еластомер є особливо придатним для вивільнення лікарських засобів, що володіють гормональною активністю, таких як андрогени, антипрогестини і прогестини.

Виготовлення імплантатів, що містять MENT як активний агент

Виготовлені імплантати складаються з трьох частин: ядра, що містить MENT в полімерному матриксі, мембрани, що покриває ядро, і адгезивних до силоксану кінцевих загнуток.

Виготовлення мембрани

Полі(трифторпропілметилсилоксан-спів-вінілметилсилоксан), що використовується в досліді з імплантатами, описаних нижче, є співполімером, у якого вміст трифтор-пропілметилсилоксанових ланок складає біля 100 мольних %, тобто відповідно мірі заміщення кремнію, яка складає майже 50%.

[100] 50 частин (по вазі) наповненого двоокисом кремнію полі(трифторпропілметилсилоксан-спів-вінілметилсилоксану), [0] 50 частин наповненого двоокисом кремнію полі(диметилсилоксан-спів-вінілметилсилоксану) і 1,2 частин дибензоїлпероксид-пол(диметилсилоксанової) пасти змішували за

допомогою 2-валкового млина. Суміш піддавали екструзії до утворення виробу, у вигляді трубки, з товщиною стінки 0,2мм і вулканізували шляхом нагрівання. Мембрану після цього вулканізували при +150°C протягом 2 години і розрізали на шматочки до 50мм.

Як контроль використали імплантат з мембраною, виготовленою з комерційно доступного PDMS. Полімер матриксу ядра також являв собою PDMS.

Виготовлення ядра

100 частин (по вазі) полі(диметилсилоксан-спів-вінілметилсилоксану), 1 частину поперечнозв'язувального агента полі(воденьметилсилоксан-спів-диметилсилоксану), 0,05 частин інгібітору 1-етиніл-1-циклогексанолу, 0,1 частину комплексу Pt(O)-дивінілтетраметилдисилоксану (вміст платини 1% по вазі) і 100 частин (по вазі) MENT змішували в двокамерному міксері. Суміш розливали в PTFE-покриту форму з нержавіючої сталі, яку нагрівали при +115°C протягом 30 хвилин. Ядро виймали, охолоджували і розрізали на шматочки 40мм.

Виготовлення імплантату

Шматочки мембрани 50мм піддавали набухання в циклогексані і вводили ядра, що містять MENT. Циклогексан упарювали і кінці імплантату закривали силіконовим клеєм. Після 24 годин кінці розрізали, отримуючи при цьому на кінцях заглушки 2мм.

Дослідження вивільнення лікарського засобу

Швидкість вивільнення лікарського засобу з імплантату вимірювали in vitro таким чином:

Імплантати прикріплювали до держака з нержавіючої сталі у вертикальному положенні і держак з імплантатами вміщували в скляні пляшки, що містять 75мл розчинювального середовища. Скляні пляшки струшували у водяній бані, що гойдається з швидкістю 100об/хв. при 37°C. Розчинювальне середовище відбирали і замінювали свіжим розчинювальним середовищем в приречені інтервали часу, і вивільнений лікарський засіб аналізували з допомогою ВЕРХ. Концентрацію розчинювального середовища і момент зміни (відбору і заміни) середовища вибирали так, що умови занурення зберігалися в процесі перевірки.

Результати

Фігура 1 показує швидкість вивільнення MENT in vitro, виміряну один раз на добу, з серії імплантатів, в яких мембрана містила різні кількості 3,3,3-трифторпропільних заступників. Крива, відмічена ромбами, відноситься до мембрани полімеру, що не містить 3,3,3-трифторпропільні заступники (тобто нормальний PDMS). Крива, відмічена квадратами, відноситься до мембрани зі мірою заміщення 16% (тобто 16% заступників у Si-атомів в ланках силоксану мембранного еластомеру являють собою 3,3,3-трифторпропільні групи); і відмічена з допомогою X крива відноситься до мембрани з мірою заміщення 49,5% (визначення дане вище). Таким чином, експерименти чітко продемонстрували сильний затримуючий ефект, викликаний заміщенням 3,3,3-трифторпропільними групами в мембранному полімері. Крім того, фігура показує, що швидкість вивільнення MENT з імплантатів, що мають мембрану з нового еластомеру по суті була постійною протягом тривалого періоду часу, в той час як швидкість вивільнення MENT з імплантатів, що мають мембрану з нормального PDMS, чітко знижувалася як функція від часу.

Згідно з даним способом можуть бути отримані імплантати, що містять андрогени, особливо MENT або MENT Ac, для використання протягом тривалого періоду часу.

Потрібно віддати належне, що способи даного винаходу можуть бути включені у вигляді ряду варіантів, причому тільки деякі з них розкриті в даному тексті. Фахівцям в даній області очевидно, що існують інші варіанти і вони не відхиляються від суті винаходу. Таким чином, описані аспекти є ілюстративними і не повинні розглядатися, як такі, що обмежують винахід.

