

(19)



(10) **LT 3455 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3455**

(51) Int.Cl.⁵: **A61F 6/08**

(21) Paraiškos numeris: **IP1957**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 16**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 10 25**

(31,32,33) Prioritetas: **932789, 1993 06 17, FI**

(72) Išradėjas:

Matti Lehtinen, FI

Christine Talling, FI

(73) Patent savininkas:

LEIRAS Oy, Pansiontie 45-47, SF-20210 Turku, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema

(57) Referatas:

Šio išradimo objektas yra intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema, sudaryta iš lankščios palaikančiosios dalies ir aktyvaus agento tiekimo dalies, pritvirtintos prie palaikančiosios dalies ir turinčios aktyvų agentą. Sistema pasižymi tuo, kad palaikančioji dalis (1) yra sudaryta iš šerdinės dalies (1'), turinčios iš esmės atviro žiedo formą, o aktyvaus agento tiekimo dalis sudaryta iš ne mažiau kaip vieno rankovės pavidalo polimerinio korpuso (2), kuris apjuosia šerdinę dalį kaip diržas išilgai.

Šio išradimo objektas yra intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema, sudaryta iš lanksčios palaikančios dalies ir aktyvaus agento tiekimo dalies, pritvirtintos prie palaikančios dalies ir turinčios aktyvų agentą. Tokios aktyvaus agento tiekimo sistemos yra

5

vartojamos skirti įvairiems aktyviems ir gydomiesiems agentams, kurie absorbuojami per makštį, pavyzdžiui hormonų skyrimui gydant menopauzę.

10

Literatūroje yra žinoma daug įvairių vaistinių ir kontraceptinių žiedų konstrukcinių sprendimų. Paprasčiausi sprendimai yra tokie, kur aktyvaus agento tiekimo sistema yra paprasčiausiai sudaryta iš vaistą talpinančio polimerinio matrikso, turinčio žiedo formą (JAV 3 545 439). Vienas iš variantų yra uždaras žiedas, sudarytas iš neturinčios vaisto šerdinės dalies, kurią apjuosia vaistinis matriksas pasirinktinai turintis daugelį įvairių vaistų ir, be to, pasirinktinai pačiame pakraštyje polimerinę membraną (JAV 3 920 805, JAV 4 292 965). Šių sprendimų bendras trūkumas yra tas, kad vaisto išskyrimą iš jų sunku reguliuoti, ir ši problema ypač išryškėja vartojant vaistų mišinį.

15

20

25

30

35

Besiskiriantis nuo anksčiau minėtų sprendimas yra aprašytas, pavyzdžiui, JAV patente 4 012 496, kur vaistą talpinanti žiedo dalis yra sudaryta iš vienos ar kelių vaistinių matrikso skaidulų, įtvirtintų įpjovoje, besitęsiančioje žiedo pakraščiu, ir kurių kiekvienoje yra tik vienas vaistas. Priklausomai nuo konkretaus vaisto ir jo išsiskyrimo charakteristikų, vaistinė skaidula kai kuriais atvejais gali būti labai plona, dėl to kartais kyla gamybos bei techninės problemos. Kitas šios konstrukcijos trūkumas yra tai, kad aktyvus agentas pasižymi tendencija difunduoti iš vaistinės skaidulos į polimerinį korpusą, kas savo ruožtu apsunkina vaisto išsiskyrimo kontrolę.

Kelių vaistų skyrimas tuo pačiu metu panaudojant intravaginalinį žiedą taip pat aprašytas JAV patente 4 596 576. Šiame patente yra aprašytas sprendimas, kuriame aktyvų agentą turintys konteineriai yra pritvirtinti išilgai žiedo pakraščio, atskirti vienas nuo kito kaiščiu ar kuo nors panašiu, padarytu iš inertiškos medžiagos, tai neleidžia vaistui sklįsti iš vieno konteinerio į kitą tam, kad užtikrintų netrukdomą vaistų išsiskyrimą reikiama proporcija. Metalai, tokie kaip taurieji metalai, stiklas, keramika ir t.t. buvo pasiūlyti naudoti kaip inertinės medžiagos. Taip pat šis sprendimas yra sudėtingas gamybos bei techniniu požiūriu, kadangi naudojami vamzdžio formos pagaminti iš įvairių medžiagų įvairių dydžių korpusai, kuriuos tenka sujungti klijuojant ar koku nors kitu būdu.

Aprašomo išradimo objektas yra eliminuoti trūkumus, susijusius su anksčiau minėtais žinomais sprendimais, pasiūlant lengvai įgyvendinamą sprendimą, kuris užtikrina kontroliuojamą vaisto ar vaistų išsiskyrimą reikalingomis proporcijomis. Išradime aprašomam sprendimui būdinga tai, kad palaikančioji dalis susideda iš pagrindinės dalies, dažniausiai atviro žiedo pavidalo, o aktyvaus agento tiekimo dalis susideda iš mažiausiai vieno movos pavidalo polimerinio korpuso, kuris apsupa pagrindinę dalį tarytum diržais išilgai pagrindinės dalies ilgio.

Paprastai palaikančioji dalis pagaminama iš medžiagos, kuri yra biologiškai suderinama ir išlieka nepakitusi ilgą laiką makštyje esančiomis sąlygomis.

Pagal išradimą pageidautina, kad vidinis movos pavidalo darinio paviršius turėtų kontaktą su medžiaga, kuri žymia dalimi leidžia išvengti aktyvaus agento išsiskyrimo į palaikančiąją dalį. Todėl dalis palaikančiosios dalies, būtent išorinis paviršius, mažiausiai priglunda

prie movos pavidalo darinio, arba visa palaikančioji dalis gali būti pagaminta iš medžiagos, kuri apskritai yra inertiška atžvilgiu aktyvaus agento, esančio movos pavidalo korpuse. Terminas "apskritai inertiška" šiuo atveju reiškia, kad minėtas aktyvus agentas negali ryškiai difunduoti ar koku kitu keliu pereiti iš movos pavidalo korpuso į palaikančiąją dalį. Tinkamos palaikančios ar pernešančios medžiagos yra tokios lanksčios polimerinės medžiagos: guma su kryžminėmis jungtimis, tokios kaip, pavyzdžiui, natūrali guma, butilo guma ir polidimetilsiloksano elastomerai, lanksčios termoplastinės dervos, tokios kaip etilvinilacetatas (EVA), termoplastiniai elastomerai, tokie kaip stireno kopolimerai (SEBS, SBS, SIS), poliuretanai ir termoplastiniai poliolefinai.

Palaikančioji dalis gali būti pagaminta paprastai iš tinkamos polimerinės medžiagos, pavyzdžiui, suspaudžiant, kaip tai daroma šablone, arba ištempiant į lazdos formos reikiamo skersmens dalį ir nupjaunant norimo ilgio fragmentus, iš kurių išeina šerdinė dalis, kuri vulkanizuojama, norint gauti norimą, iš esmės žiedo formą. Šerdinė dalis gali būti iš kieto polimero arba tuščiavidurė. Paprasčiausioje realizacijoje šerdinės dalies skerspjūvis iš esmės yra žiedinis, kur skerspjūviu yra laikomas skerspjūvio plokštumos, kurią kerta šerdinės dalies sudaryto atviro žiedo ašis.

Pagal šį išradimą aktyvaus agento tiekimo sistemoje faktiškai aktyvaus agento tiekimo dalis yra sudaryta iš vieno arba kelių movos arba vamzdelio formos korpusų, pritvirtintų, pvz. užmautų ant šerdinės dalies, ir apjuosiančių arba apgaubiančių tą patį, kur movos pavidalo korpusai turi polimerą ir aktyvų agentą. Geriausiu atveju movos pavidalo korpuso skerspjūvis iš esmės atitinka šerdinės dalies skerspjūvį. Movos pavidalo korpusas tęsiasi išilgai šerdinės dalies, tuo tarpu

ištęsimo laipsnis gali būti įvairus ir priklauso nuo daugelio faktorių, tokių kaip medžiagų pasirinkimas ir aktyvių agentų pasirinkimas ir t.t. Tuo būdu movos ilgis yra mažesnis, paprastai tik dalis šerdinės dalies ilgio. Jeigu kelios movos yra vartojamos, tai tokios movos paprastai užima tik dalį šerdinės dalies ilgio. Movos sienelės storis ir forma priklauso nuo vartojamų medžiagų ir aktyvių agentų, o taip pat nuo pageidaujamo išsiskyrimo pobūdžio, tačiau paprastai storis sudaro tik dalį šerdinės dalies storio.

Jeigu yra keli movos pavidalo korpusai, tai skirtingi korpusai gali turėti pakankamai skirtingus aktyvius agentus, kad būtų galima taikyti kombinuotą gydymą. Tačiau remiantis išradimu, movos pavidalo korpusai gali turėti tą patį aktyvų agentą. Šis sprendimas yra pranašesnis už gamybos ir techninių požiūriu, kai vartotino vaisto kiekis yra didesnis, tuo tarpu atskira mova gali būti mažesnė ir lengviau užmaunama ant palaikančiosios dalies.

Šiam tikslui tinkami polimerai yra tokie, kai aktyvus agentas gali difunduoti iš movos į makštį. Pavyzdžiui, tinkamos medžiagos yra organiniai polisiloksanai, būtent polidimetilsiloksanai, poliuretanas, EVA-kopolimerai. Kadangi aktyvaus agento išsiskyrimo greitis priklauso nuo movos pavidalo korpuso paviršiaus ploto, todėl išsiskyrimo lygis gali būti keičiamas keičiant paviršiaus plotą.

Pasirinkimas polimero, vartojamo tiek palaikančioje dalyje, tiek movoje, taip pat priklauso nuo pasirinkto aktyvaus agento. Taigi, pavyzdžiui, kai kuriems aktyviems agentams mova, pagaminta iš EVA-polimero, gali būti vartojama ant palaikančioje žiedo iš SEBS, tuo tarpu kai kitiems polimerams tinkamas EVA-palaikantysis žiedas, suderintas su siloksano mova.

Geriausioje išradimo realizacijoje aktyvaus agento išsiskyrimo lygis gali būti reguliuojamas membrana, apgaubiančia movos pavidalo korpusą, pavyzdžiui, polisiloksano membrana, išsiskyrimo lygis gali būti reguliuojamas taip pat keičiant membranos storį.

Pagal išradimo realizaciją vidinis movos pavidalo korpuso paviršius gali būti apdengtas inertiškai neleidžiančia difunduoti medžiaga, būtent tinkama polimerine plėvele. Pagal alternatyvinį sprendimą toks inertinis sluoksnis gali suformuoti nepriklausomą apsauginį sluoksnį tarp movos vidinio paviršiaus ir palaikančiosios dalies išorinio paviršiaus.

Movos pavidalo korpusas gali būti pagamintas paprastu būdu suspaudžiant, pvz. pagal šablona, arba presuojant mišini, turintį aktyvų agentą ir polimerą, paskui mišinį supjaustant į tinkamo ilgio gabalus. Jeigu movos pavidalo korpusas padengtas su membrana arba turi ant vidinio paviršiaus inertinį sluoksnį, movos pavidalo korpusas geriausiai paruošiamas karu suspaudžiant aktyvaus agento matriksą, membraną ir/arba vidinį paviršių arba padengiant koku nors kitu būdu. Movos pavidalo korpusas taip pat gali būti gaminamas pirmiausiai paruošiant lapo pavidalo korpusą, nebūtinai padengtą su polimerine membrana, nuo kurio atkerpamos tinkamo dydžio juostos ir susukamos, norint suformuoti movą, kurios siūlės suklįjuojamos arba sulydomos.

Movos pavidalo korpusas yra montuojamas ant palaikančiosios dalies, geriau padidinant jos diametrą tam tikru laipsniu, ir paskui paprastai užstumiant ant palaikančiosios dalies. Kai movos pavidalo korpusas yra iš silikono dervos arba gumos su kryžminėmis jungtimis, jis gali padidėti, pavyzdžiui, išbrinkinant movos pavidalo korpusą tinkamame organiniame tirpiklyje, po to išbrinkęs korpusas montuojamas ant palaikančiosios da-

lies, o tirpiklis išgarinamas, o mova sustandėja ant palaikančiosios dalies.

- 5 Kitu atveju movos pavidalo korpusas gali būti užtempiamas mechanškai su tinkama priemone ir patalpinamas ištemptas ant palaikančiosios dalies. Kai nebelieka tempimo jėgos, movos pavidalo korpusas sustandėja ant palaikančiosios dalies.
- 10 Aktyvaus agento tiekimo sistemos pagalba bet kuris aktyvus agentas gali būti skiriamas, jeigu tinka intravaginaliniam vartojimui. Taigi, pavyzdžiui, galėtų būti vartojami įvairūs vaistai, skirti gydyti virusinės, grybėlinės ar bakterinės kilmės infekcijoms, arba,
- 15 pavyzdžiui, įvairių tipų hormonai, skirti gydyti menopauzės sutrikimams. Išradimo sistemos pagalba kaip tik galima taikyti kombinuotą gydymą estrogeniniais ir progestageniniais hormonais.
- 20 Remiantis išradimo aktyvaus agento tiekimo sistema imama pasiekti aktyvaus agento išsiskyrimą, beveik linijiškai priklausančią nuo movos paviršiaus ploto, nestebint nekontroliuojamo aktyvaus agento išsiskyrimo pradinėse vartojimo stadijose (taip vadinamo sprogimo
- 25 efekto, kuris priklauso nuo aktyvaus agento difuzijos į palaikančią žiedą). Kaip anksčiau aprašyta, išsiskyrimo pobūdis toliau gali būti reguliuojamas membrana, ypač keičiant jos storį.
- 30 Atlikti bandymai, be to, parodė, kad atviras žiedas ir uždaras žiedas laikosi vienodai. Faktiškai buvo pastebėta, kad didesnis lankstumas atsiradęs dėl atviros žiedo formos palengvina žiedo įdėjimą. Jį galima pagaminti ir naudoti vieno dydžio, tinkantį visoms
- 35 moterims, o tai yra gamybos techninis privalumas.

Toliau išradimas iliustruojamas detaliau remiantis nuorodomis į pridedamą piešinį, kur Fig. 1 perspektyvoje parodyta sistemos realizacija atitinkanti išradimą, Fig. 2 parodytas skerspjūvis išilgai piešinio
5 Fig. 1 linijos A-A, ir Fig. 3 parodytas kitas realizacijos skerspjūvis.

Piešinyje parodyta aktyvaus agento tiekimo sistemos realizacija, kuri skirta vieno aktyvaus agento tiekimui. Ji yra sudaryta iš palaikančiosios dalies 1, kurią sudaro atviro žiedo formos šerdinė dalis 1'. Šerdinės dalies skerspjūvis yra iš esmės žiedinis. Jis yra padarytas iš polimerinės medžiagos, kuri bent iš dalies lanksti. Ant palaikančiosios dalies yra pritvirtintas movos pavidalo korpusas 2, kuris sudaro tikrąją aktyvaus agento tiekimo priemonę. Šio movos pavidalo korpuso konstrukcijos geriau matosi Fig. 2, kuriame parodytas šerdinės dalies skerspjūvis. Į aktyvaus agento tiekimo dalį įeina realizacijoje parodytas aktyvų agentą turintis polimerinis matriksas 3 ir membraninė danga 4. Fig. 1 ir 2 parodytoje realizacijoje palaikančiosios dalies 1 medžiaga yra iš esmės inertiška aktyvaus agento atžvilgiu, arba jos paviršinis sluoksnis yra iš tokios medžiagos, kad aktyvus agentas negali migruoti į pačią palaikančiąją dalį ir tuo būdu pakeisti išsiskyrimo pobūdį. Taip pat aki-
15 vaizdu, kad movos 2 vidinis diametras yra iš esmės lygus šerdinės dalies išoriniam diametrui.

30 Fig. 3 parodyta kitokia movos pavidalo korpuso konstrukcija, kuri gali būti vartojama su palaikančiąja dalimi, pagaminta iš kitokių negu anksčiau minėtieji inertiški polimerai. Šioje realizacijoje be sluoksnių, parodytų Fig. 2, yra vidinis sluoksnis 5, neleidžiantis
35 difunduoti aktyviam agentui.

Jeigu tuo pačiu metu reikia skirti du ar daugiau aktyvių agentų, vartojamas atitinkamas skaičius movų, užtemptų ant tos pačios palaikančiosios dalies.

- 5 Toliau parodomi išsiskyrimo bandymų rezultatai, kur buvo tiriamas iš vienos pusės progestageninio, o iš kitos pusės estrogeninio agento išsiskyrimas. Bandymų sistemose stiklinė lazdelė buvo naudojama stimuliuoti palaikančiąją dalį. Ant stiklinės lazdelės buvo už-
- 10 temptas padarytas iš juostos ir turintis po vieną iš visų aktyvių agentų ir polidimetilsiloksano movos pavidalo matrikso korpusas. Be to, kai kuriuose bandymuose movos pavidalo korpusas buvo padengtas polidimetilsiloksano membrana. Išsiskyrusio vaisto kiekis buvo
- 15 matuojamas kratyimo įrenginyje 0,9% NaCl tirpale 37°C temperatūroje.

Buvo gauti tokie rezultatai;

20 I bandymas:

Matriksas: levonorgestrelis : polidimetilsiloksanas (1:9)

Membrana: polidimetilsiloksanas

25

Matrikso juostos paviršiaus plotas (cm ²)	Membranos storis (mm)	In vitro išsiskyrimas (µg/diena)
2,8	0	60
2,8	0,5	25
5,6	0	100
5,6	0,5	60

II bandymas:

Matriksas: 17-beta-estradiolis : polidimetilsiloksanas (1:9)

5 Membrana: polidimetilsiloksanas

Matrikso juostos paviršiaus plotas (cm ²)	Membranos storis (mm)	In vitro išsiskyrimas (µg/diena)
1,4	0	80
1,4	0,5	8
2,8	0,5	14
5,6	0,5	27

10 Iš rezultatų matosi, kad kiekvieno vaisto išsiskyrimas beveik linijiškai priklauso nuo matrikso movos paviršiaus ploto. Tai tinka tiek membrana padengtai, tiek ir nepadengtai movai.

15 Vartojimo paprastumui nustatyti aktyvaus agento tiekimo sistema buvo palyginta su įprastiniu uždaru žiedu. Tiriamieji asmenys buvo 12 savanorių moterų, vyresnių negu 18 metų amžiaus. Tiriamieji asmenys vartojo kiekvieną žiedą penkias dienas iš eilės. Po žiedo vartojimo periodo sekė dviejų dienų periodas be žiedo.

20 Išoriniai žiedų skersmenys pagal išradimą buvo 50 ir 54 mm, atitinkamai, o uždaro žiedo skersmuo 54 mm. Visi žiedai buvo padaryti iš polidimetilsiloksano. Bandymuose buvo tiriamos tokios savybės kaip išvaizda, dydis, pavirdalas, pritaikomumas, priežiūra, jautimas, skausmas, 25 pajudinumumas ir t.t.

30 Pagal gautus rezultatus atviras žiedas buvo ne blogesnis už uždara žiedą, kuris yra plačiai ištirtas kliniškai. Pagal kai kurias charakteristikas mažesnis žiedas buvo geriau toleruojamas negu didesnis.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema sudaryta iš lanksčios palaikančios dalies ir aktyvaus
5 agento tiekimo dalies, pritvirtintos prie palaikančiosios dalies ir turinčios aktyviąją medžiagą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad palaikančioji dalis (1) sudaryta iš šerdinės dalies (1'), turinčios iš esmės atviro žiedo formą, o aktyvaus agento tiekimo dalis su-
10 daryta iš ne mažiau kaip vieno rankovės pavidalo polimerinio korpuso (2), kuris apjuosia šerdinę dalį kaip diržas išilgai.
2. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema
15 pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad rankovės pavidalo korpusas yra padarytas iš polisiloksano, tokio kaip polidimetilsiloksanas, poliuretanas arba EVA-kopolimeras.
- 20 3. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad palaikančioji dalis yra guma su kryžminėmis jungtimis, tokia kaip natūrali guma, butilo guma ir polidimetilsiloksano elastomeras, lanksti termoplastinė
25 derva, tokia kaip etilvinilacetatas (EVA), termoplastinis elastomeras, toks kaip stireno kopolimeras (SEBS, SBS, SIS), poliuretanas arba termoplastinis poliolefinas.
- 30 4. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vidinis rankovės pavidalo korpuso paviršius liečiasi su medžiaga, kuri iš esmės neleidžia pasklisti aktyviai medžiagai iš rankovės pavidalo
35 korpuso į palaikančiąją dalį.

5. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad visa palaikančioji dalis yra padaryta iš medžiagos, neleidžiančios pasklisti aktyviam agentui.

5

6. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema pagal bet kurią iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvaus agento tiekimo dalis yra sudaryta iš dviejų rankovės pavidalo korpusų, kurių kiekviename yra skirtingas aktyvus agentas.

10

7. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema pagal bet kurią iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad rankovės pavidalo korpuse yra progestageninis arba estrogeninis agentas.

15

8. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema pagal bet kurią iš 1-5 arba 7 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina du rankovės pavidalo korpusai, kurių abiejuose yra tas pats aktyvus agentas.

20

9. Intravaginalinė aktyvaus agento tiekimo sistema pagal bet kurią iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad rankovės pavidalo korpusas yra padengtas membrana (4), kuri leidžia difunduoti aktyviam agentui, ypač polisiloksano membrana.

25

10. Intravaginalinės aktyvaus agento tiekimo sistema, nurodyta bet kuriame iš ankstesnių punktų, skirta gydymui hormonais, tokiam kaip menopauzės gydymui.

30

11. Intravaginalinės aktyvaus agento tiekimo sistemos, urodytos 1 punkte, paruošimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rankovės pavidalo korpuso su aktyviu agentu ir polimeru skersmenį padidina, pavyzdžiui, tempiant, pvz. mechaniškai, arba išpučiant,

35

šioje būklėje užmauna ant šerdinės dalies, ir jam leidžia susitraukti ant palaikančios dalies.

- 5 12. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rankovės pavidalo korpusą daro koekstruzijos būdu kartu su polimerine membrana, kuri skirta sudaryti išorinį rankovės sluoksnį, užmovus ją ant šerdinės dalies.

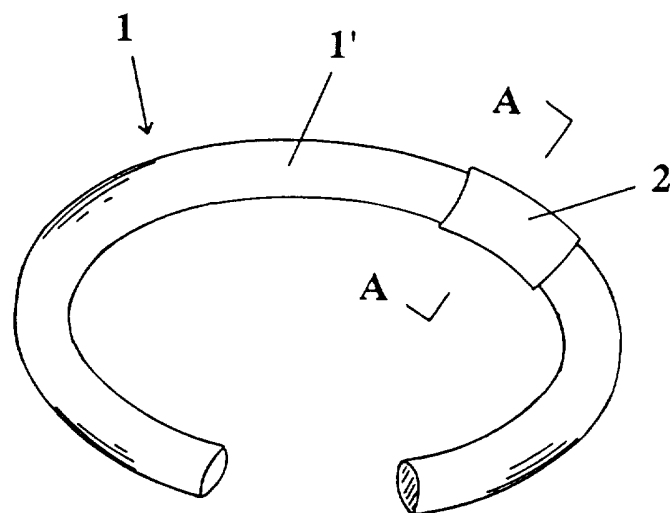


FIG. 1

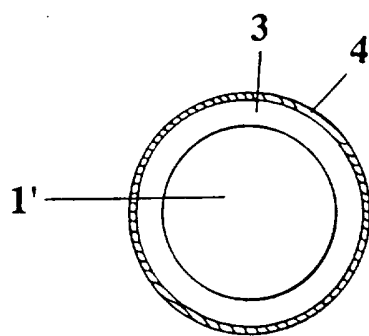


FIG. 2

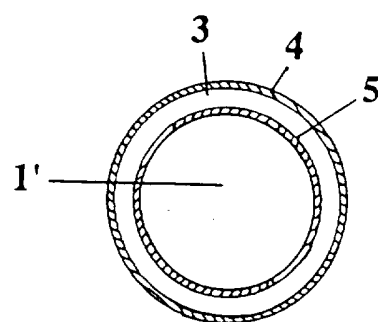


FIG. 3