[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 9/00
A61K 38/22

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 99813194.6

[43]公开日 2002年9月4日

[11]公开号 CN 1367682A

[22]申请日 1999.10.26 [21]申请号 99813194.6
[30]优先权
[32]1998.11.12 [33]US [31]09/190,607
[86]国际申请 PCT/FI99/00886 1999.10.26
[87]国际公布 WO00/28967 英 2000.5.25
[85]进入国家阶段日期 2001.5.11
[71]申请人 莱拉斯股份公司
地址 芬兰图尔库
[72]发明人 T·马库拉 J·阿拉-索尔瓦里
H·朱卡莱宁 M·莱蒂宁
J·罗霍宁

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 卢新华 谭明胜

权利要求书1页 说明书12页 附图页数1页

[54]发明名称 药物导出器具,特别用于雄激素的导出

[57]摘要

本发明涉及一种导出器具,用于治疗活性剂尤其是雄激素在延长 的时间段内可控释放的导出器具,该器具包括一含有治疗活性剂的 核,和包封该核的膜,其中该膜由弹性体制得。根据本发明,该弹性 体是包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的3,3,3-三氟丙基的硅氧烷 型弹性体。

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1. 一个用于治疗活性剂尤其是雄激素在延长的时间段内可控释放的导出器具，该器具包含

--一种包含该治疗活性剂的核，和

--一种包封该核的膜，其中该膜由一种弹性体组成，其特征在于该弹性体是包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3,3,3-三氟丙基的硅氧烷型弹性体。

2、权利要求 1 的器具，其特征在于它是用于活性剂皮下给药的可植入器具。

3、权利要求 1 的器具，其特征在于在弹性体中，与硅氧烷单元中 硅原子相连的取代基的 1％至约 50%是 3,3,3-三氟丙基。

4、权利要求 3 的器具，其特征在于弹性体由下面制得:

或是 （i)包含 a)非氟取代硅氧烷型聚合物和 b)包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3,3,3,-三氟丙基的氟取代硅氧烷型聚合物的混合物;或

（ii)包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3,3,3-三氟丙基的单一硅氧烷型聚合物，

其中将聚合物或聚合物的混合物交联以形成弹性体。

5、权利要求 4 的器具，其特征在于聚合物的混合物是 a）聚（二甲基硅氧烷）和 b）连接于硅氧烷单元的硅原子上的甲基某些已被 3,3,3-三氟丙基取代的聚（二甲基硅氧烷）的混合物，其中。

6、权利要求 5 的器具，其特征在于在该聚合物 b）中大约 50%的甲基已被 3,3,3，-三氟丙基取代。

7、权利要求 1 的器具，其特征在于该核是其中分散了药物的弹性体基质。

8、权利要求 7 的器具，其特征在于该核弹性体是 PDMS。

9、权利要求 7 的器具，其特征在于该核弹性体也是包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3,3,3-三氟丙基的硅氧烷型弹性体。

10、权利要求 1 的器具，其特征在于该治疗活性剂是雄激素。

11、权利要求 10 的器具，其特征在于该雄激素是 MENT 或 MENT Ac，并且该器具是用于皮下使用的植入物。

12、上述权利要求中任一的器具，其特征在于该弹性体包括填料。

说　明　书

药物导出器具，特别用于雄激素的导出

发明领域

本发明涉及一种药物导出器具，特别是一可植入器具，用于药物以基本上恒定速率在延长的时间段内皮下给药。

发明背景

该出版物及其他这里所用资料说明本发明的背景，以及尤其是获得与实施有关的补充细节的情况，引入本文供参考。

非常需要长期有效的药物导出器具，尤其对于避孕，其最小限度地需要医生指引。这特别涉及不发达的和发展中国家，那里医疗基础结构很差并且计划生育组织得很不够。

很多皮下的植入物对于女性避孕来说在本领域中是已知的。作为例子能够提到的是市售产品 Norplant®，它是具有含乙基羟基二降孕甾烯炔酮的核作为活性物质的植入物，并且其中该核被聚二甲基硅氧烷（PDMS）的有机硅弹性体所包围。该类型的特殊制剂是 Jadelle®，其中该核是具有分散在其中的乙基羟基二降孕甾烯炔酮的聚（二甲基硅氧烷）型基质。该膜是由 PDMS 和二氧化硅填料制得的弹性体，除了赋予该膜必要的强度性能之外，还阻滞活性剂通过该膜的渗透。

美国专利 3,854,480 描述了一种药物导出器具，例如一植入物，用于以可控速率在延长的时间段内释放药物。该器具具有由其中分散了药物的基质构成的核。该核被不溶于体液的膜所包围。该核基质以及该膜是可通过扩散渗透药物的。选择核和膜的材料使得药物通过膜扩散的速率比通过核基质的速率要慢。因此，该膜控制药物的释放速率。作为用于核基质的合适聚合物，可以提及的是聚（二甲基硅氧烷）（PDMS），且作为用于膜的合适聚合物，可以提及的是聚乙烯和乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物（EVA）。

EP-B1-300306 描述了一种植入物，用于皮下或局部使用以及用于在相对长的时间释放避孕剂。避孕活性物质被分散在核基质中，且核被膜包围。作为活性物质可以提及的是高活性孕酮比如 3 -氧代-去氧孕烯、乙基羟基二降孕甾烯炔酮和乙基羟基二降孕二烯炔酮。核基质和膜的材料都基于乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物。该基质聚合物的乙酸

乙烯酯浓度高于该膜聚合物的乙酸乙烯酯浓度。因此，该膜的药物渗透比该核基质的药物渗透要慢。

本领域中已经描述了用于男性避孕雄激素型植入物和由于激素紊乱例如性腺机能减退而导致的良性前列腺肥大及其他症状的治疗。

美国专利5,733,565公开了一男用避孕植入物，其包含7-α-甲基-诺龙（MENT）或7-α-甲基-诺龙乙酸酯（MENT Ac）作为活性剂。核基质和膜的材料都基于乙烯与乙酸乙烯酯（EVA)的共聚物。该基质聚合物的乙酸乙烯酯浓度高于该膜聚合物的乙酸乙烯酯浓度。测试结果表明，使用EVA共聚物可以获得在延长的时间段内（大约180天)释放MENT AC的植入物。这些结果表明比含有雄激素例如MENT Ac的PDMS型植入物有所改进。由于雄激素的释放非常迅速，后者在实践中是无用的。

然而由EVA生产的器具存在一些缺点。该材料相当硬且不易弯曲，因而非常不便于作为皮下植入物埋入。而且，上述美国专利5,733,565进行的试验表明，EVA型体系释放MENT Ac，但是没有以足够的量释放MENT。

聚硅氧烷，比如PDMS，在用于各种不同药物的药物导出器具中是优选的聚合物。这些聚合物特别用于皮下的植入物。

在EP- B1- 300306实施例1中，据说植入物周围的聚硅氧烷层没有阻滞药物的释放速率。然而通过将二氧化硅混入PDMS中能够获得的对药物渗透的阻滞作用相当有限。如果二氧化硅混入PDMS聚合物中占最终弹性体组合物的大约40重量%，则一般获得大约20%的药物渗透减小量。通常，二氧化硅加料对于药物渗透仅有最小的影响。获得必要的更强阻滞作用的唯一方法是使用较厚的膜。然而，这将产生更大横截面的器具，并进而导致器具比如植入物等等难以注射且不便埋入。

柱状植入物的横截面不应超过3毫米。优选它应该在1.5到2.7毫米的范围内。这一特点要求最大的膜厚度为：该厚度不应大于0.4毫米。植入物的长度不应超过50毫米。

发明目的与概述

本发明的目的是提供一种药物导出器具，特别是一种用于以基本

上恒定速率在延长的时间段内药物皮下给药的可植入器具。

该目的特别是提供一种容易将药物释放速率调节到所需的水平的器具。

目的特别是提供一种易弯曲和平滑的器具，其具有小的横截面，并且容易插入或注射且便于埋入。

因此，本发明涉及一种导出器具，用于治疗活性剂尤其是雄激素在延长的时间段内可控释放的导出器具，该器具包括一种含有治疗活性剂的核，和包封该核的膜，其中该膜由弹性体制得。根据本发明，该弹性体是硅氧烷型弹性体，其包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的3,3,3-三氟丙基。

附图简述

图 1 表示 MENT 自一系列植入物的日体外释放速率，其中该膜含有可变量的 3,3,3-三氟丙基取代基。

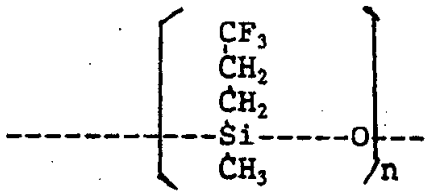
发明详述

弹性体的概述

适合用于本发明的器具，特别是用于该器具膜中的新型弹性体，是包含与硅氧烷单元的硅原子相连的 3,3,3-三氟丙基的硅氧烷型弹性体。

术语“硅氧烷型弹性体”应该理解指的是由聚（双取代的硅氧烷）制得的弹性体，其中该取代基主要是低级烷基，优选 1 到 6 碳原子的烷基，或苯基，其中该烷基或苯基可以被取代或未被取代。一种广泛使用的和优选的该种类聚合物是聚（二甲基硅氧烷）或 PDMS。

根据本发明，弹性体中连接于硅氧烷单元的硅原子上的一定量取代基应该是 3,3,3-三氟丙基。这类弹性体能够以不同的方法获得。根据一种实施方案，该弹性体可以基于一种单一交联的硅氧烷型聚合物，例如聚(二烷基硅氧烷)，其中在硅原子上的一定量烷基被 3,3,3-三氟丙基取代。此类聚合物的一个优选例子是聚（3,3,3-三氟丙基甲基硅氧烷），其结构如下面的化合物 I 所示。



化合物 I

其中在硅原子上的大约 50%的甲基取代基被 3, 3, 3-三氟丙基取代的该类型聚合物是市售的。术语“大约 50%”指的 3, 3, 3-三氟丙基的取代度事实上稍微低于 50%，因为该聚合物必须含有一定量的（大约为取代基的 0.15%）的可交联基团，比如乙烯基或乙烯基封端的基团。具有 3, 3, 3 三氟丙基的较低取代度的类似聚合物能够容易地合成。

3, 3, 3-三氟丙基对于药物通过弹性体膜渗透性的阻滞作用取决于这些基团的量。此外，该作用非常依赖于所用的药物。如果该弹性体仅由单一聚合物制得，则对于不同的药物需要制备和使用具有不同含量的 3, 3, 3-三氟丙基的聚合物。

根据另一个实施方案，如果对于一些不同药物需要合适弹性体的话，特别优选的是交联包含 a) 非氟取代硅氧烷型聚合物和 b）包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3, 3, 3-三氟丙基的氟取代硅氧烷型聚合物的混合物。该混合物的第一种成分，非氟取代聚合物，可以是任何聚（双取代的硅氧烷），其中该取代基主要是低级烷基，优选 1 到 6 碳原子的烷基，或苯基，其中该烷基或苯基可被取代或未被取代。优选的非氟取代聚合物是 PDMS。该混合物的第二种成分，氟取代的聚合物，可以例如是聚（二烷基硅氧烷），其中硅原子上的一定量烷基被 3, 3, 3-三氟丙基取代。此类聚合物的优选的例子是如上所述的聚(3, 3, 3-三氟丙基甲基硅氧烷)。该类型的特别优选的聚合物是具有尽可能高含量的 3, 3, 3-三氟丙基取代基的聚合物，比如该市售的聚合物，其中硅原子上大约 50%的甲基取代基被 3, 3, 3-三氟丙基取代。具有强烈渗透阻滞性的弹性体能够通过仅仅或主要使用上述聚合物而获得。对于药物渗透具有较少阻滞性的弹性体可以通过使用具有增加量的非氟取代硅氧烷型聚合物而获得。

该弹性体将优选包含填料，比如无定形二氧化硅，以赋予由该弹

性体制成的膜足够的强度。

弹性体的制备方法

根据一种实施方案，该弹性体通过在催化剂存在下交联乙烯基官能化聚硅氧烷组分和硅烷-官能化交联剂而制备。

交联指的是硅烷-官能化交联剂与乙烯基官能化聚硅氧烷组分的碳-碳双键的加成反应。

根据另一个实施方案，该弹性体通过在过氧化物催化剂存在下交联该聚合物而制备。

术语“乙烯基官能化”聚硅氧烷应该理解指的是用乙烯基或用乙烯基封端的基团取代的聚硅氧烷。待交联的“乙烯基官能化聚硅氧烷组分”和“聚硅氧烷组分”也应理解指的是与具有乙烯基取代基或乙烯基封端取代基的聚硅氧烷的共聚物。

对于交联，优选选择组分的量使得硅烷与双键的摩尔比至少是1。

如上所述，本发明的弹性体能够通过交联单氟取代硅氧烷型聚合物，或通过交联非氟取代硅氧烷型聚合物和氟取代硅氧烷型聚合物的混合物而制得。术语“乙烯基官能化聚硅氧烷组分”因而是包含非氟取代硅氧烷型聚合物和氟取代硅氧烷型聚合物的混合物，其中该聚合物包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3, 3, 3-三氟丙基。另外，“乙烯基官能化聚硅氧烷组分”可以是单氟取代硅氧烷型聚合物，其中该聚合物包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3, 3, 3-三氟丙基。

另外，一种所谓的增容剂可以与上述组分相混合。该相容剂通常是一种非氟取代的聚合物和氟取代的聚合物的嵌段共聚物。

该硅烷官能化交联剂优选是一种氢化物-官能化聚硅氧烷，其可以是直链、支链或环状的。该氢化物官能化硅氧烷交联剂也可含有三氟丙基。

该氟取代硅氧烷型聚合物优选是其中在该 PDMS 中大约 50%的甲基已经被 3, 3, 3-三氟丙基取代的 PDMS 聚合物。

填料，比如无定形二氧化硅，优选在交联之前被加至乙烯基官能化组分。

在通过在过氧化物催化剂存在下交联聚合物组分制备弹性体的情况下，这类聚合物组分可以是包含非氟取代硅氧烷型聚合物和氟取

代硅氧烷型聚合物的混合物，其中氟取代硅氧烷型聚合物包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3,3,3-三氟丙基。另外，该聚合物组分可以是单氟取代硅氧烷型聚合物，其中该聚合物包含连接于硅氧烷单元的硅原子上的 3,3,3-三氟丙基。

被用于交联中的催化剂优选是贵金属催化剂，最常见的是在乙醇、二甲苯、二乙烯基硅氧烷或环状的乙烯基硅氧烷中的铂络合物。尤其合适的催化剂是 Pt（0）-二乙烯基-四甲基二硅氧烷络合物。

不同类型的器具

该器具能够是适合于在延长的时间段内以可控速率导出活性剂的任何器具。因此，该器具能够具有各种形状和形式，用于将活性剂以可控速率施药于身体的不同部位。因此，本发明包括外部和内部药物传送器具，比如透过皮肤起作用的片。用于在身体组织中释放治疗活性剂的植入物。

根据一种优选实施方案，该器具是皮下用植入物。

核的构造

该器具的核能够由该活性剂组成，例如呈液体或结晶的形式，或呈与药物可接受的赋形剂的混合物的形式。

优选该核是一种弹性体基质，例如其中分散了药物的 PDMS 弹性体基质。

按照另一方式，该核基质由新型弹性体制得，该弹性体是包含与硅氧烷单元的硅原子相连的 3,3,3-三氟丙基的硅氧烷型弹性体。

治疗活性剂

该治疗活性剂优选是激素，但并不仅限于此。尤其优选的激素是雄激素，比如 7-α-甲基-诺龙（MENT）、7-α-甲基-诺龙乙酸酯（MENT Ac）、睾丸激素、美雄醇、康复龙、甲雄烯二酮、羟甲睾酮、诺屈龙苯基丙酸酯、诺生卓龙和它们的药物可接受的酯。特别优选的是 7-α-甲基-诺龙（MENT）和 7-α-甲基-诺龙乙酸酯（MENT Ac）。

最优选地，该器具是皮下使用且在延长的时间段内以可控速率对于 MENT 或 MENT Ac 给药的植入物。这类植入物可用于男性避孕和由于激素紊乱例如性腺机能减退而导致的良性前列腺肥大及其他症状的治疗。在男性避孕中，孕酮优选与雄激素（MENT 或 MENT Ac）结合。因此，该植入物能够含有雄激素和孕酮的混合物。

植入物的生产

本发明的植入物能够按照标准技术生产。该治疗活性剂与该核基质聚合物比如 PDMS 混合，通过模塑、浇铸、挤出或其它适当方法加工成所需形状。按照已知方法例如通过机械拉伸、溶胀或浸渍能够将膜层涂敷到该核上。可参考 US 3,832,252、3,854,480 和 4,957,119。尤其合适的植入物的制备方法公开于芬兰专利 FI97947。该专利公开了一挤出技术，其中含有该活性成份的预制棒条体被一外膜包覆。每个这类的棒条例如后面是没有任何活性成份的另一个棒条。在不含活性剂的棒条体上切割形成的线。这样，植入物末端的特殊密封是不必要的。

通过下面的非限制性实施例更详细地描述本发明。

实验部分

在下面的实施例中更详细地描述本发明。

制备不同类型的弹性体膜（A-E）。类型 A 表示由包含氟取代（3,3,3-三氟丙基取代度 49.5%）和非氟取代硅氧烷型聚合物的混合物制得的弹性体，其中通过过氧化物催化剂进行交联。制备具有改变量的氟取代聚合物的三种不同的混合物（实施例 1）。类型 B（实施例 2 和 3）表示由单氟取代硅氧烷型聚合物制得的弹性体，其中通过过氧化物催化剂进行交联。类型 C(实施例 4）表示由包含氟取代（3,3,3-三氟丙基取代度 30%）和非氟取代硅氧烷型聚合物的混合物制得的弹性体，其中通过过氧化物催化剂进行交联。类型 D（实施例 5）表示由单氟取代硅氧烷型聚合物制得的弹性体，其中通过氢化硅烷化进行交联。类型 E(实施例 6）表示由包含氟取代（3,3,3-三氟丙基取代度 49.5%）和非氟取代硅氧烷型聚合物的混合物制得的弹性体，其中通过氢化硅烷化进行交联。

实施例 1

具有改变量氟取代聚合物的类型 A 弹性体

利用一两辊式破碎机混合一系列 50 [和另外的 25 和 75]重量份二氧化硅填充的聚（三氟丙基甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷）、50[和分别地 75 和 25]重量份二氧化硅填充的聚（二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷）和 1.2 重量份的过氧化二苯甲酰-聚二甲基硅氧烷糊状物。该混合物用热压机在+115℃固化 5 分钟形成 0.4 毫米厚的

膜，将其在+150℃后固化 2 小时。

实施例 2

弹性体类型 B

利用两辊破碎机混合 100 重量份的二氧化硅填充的聚（三氟丙基甲基硅氧烷-共-二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷）（三氟丙基甲基硅氧烷单元的含量 60 摩尔%；即三氟丙基取代基团的取代度是 30%）和 1.2 重量份的过氧化二苯甲酰-聚二甲基硅氧烷糊状物。该混合物用热压机在+115℃固化 5 分钟形成 0.4 毫米厚的膜，将其在+150℃后固化 2 小时。

实施例 3

弹性体类型 B

利用两辊破碎机混合 100 重量份的二氧化硅填充的聚（三氟丙基甲基硅氧烷-共-二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷）（三氟丙基甲基硅氧烷单元的含量 99 摩尔%；即三氟丙基的取代度 49.5%）和 1.2 重量份的过氧化二苯甲酰-聚二甲基硅氧烷糊状物。该混合物用热压机在+115℃固化 5 分钟形成 0.4 毫米厚的膜，将其在+150℃后固化 2 小时。

实施例 4

弹性体类型 C

利用两辊破碎机混合实施例 2 中的 50 重量份的二氧化硅填充的氟取代聚硅氧烷 50 重量份的二氧化硅填充的聚（二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷）和 1.2 重量份的过氧化二苯甲酰-聚二甲基硅氧烷糊状物。该混合物用热压机在+115℃固化 5 分钟形成 0.4 毫米厚的膜，将其在+150℃后固化 2 小时。

实施例 5

弹性体类型 D

利用两室混合机混合 100 重量份的二氧化硅填充的聚（三氟丙基甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷）（3,3,3-三氟丙基的取代度=49.5%）0.04 重量份的 Pt（0）-二乙烯基四甲基硅氧烷络合物、0.05 重量份的 1-乙炔基-1-环己醇和 1.0 重量份的硅烷交联剂。将该混合物用热压机在+115℃固化 5 分钟形成 0.4 毫米厚的膜。

实施例 6

弹性体类型 E

利用两室混合机混合实施例 5 中的 50 重量份的二氧化硅填充的氟取代聚硅氧烷、50 重量份二氧化硅填充的聚(二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷)、0.04 重量份的 Pt(0)-二乙烯基四甲基硅氧烷络合物、0.05 重量份的 1-乙炔基-1-环己醇和 1.0 重量份的硅烷交联剂。将该混合物用热压机在+115℃固化 5 分钟形成 0.4 毫米厚的膜。

薄膜渗透研究

测试不同的药物通过上述类型 A、B 和 C 的弹性体膜的渗透作用。

用于渗透性试验的测试器具在出版物 Yie W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker inc. 纽约和巴塞尔 1987, 173 页中描述。

在 37℃用两个间隔扩散池测试通过膜的药物流(渗透性)(边靠边式扩散池, Crown Glass 公司)。该器具由被待研究的弹性体膜隔开的两个同心池(给体和受体间隔)组成。该给体和受体间隔都被外部循环浴包套和自动调温,且每个间隔有一个磁性搅拌器。将药物溶液和溶剂(没有药物)加入到该给体和该受体间隔中。以每一预定时间间隔,将样品从该受体间隔取出并用相同体积的溶剂取代。通过 HPLC 测试通过膜渗透的药物量。在所有测试中,膜的厚度(0.4 毫米)和膜的表面积是恒量。

在下表中,研究不同的药物通过不同的弹性体膜的相对渗透作用。该参比膜是基于二甲基硅氧烷-乙烯基甲基硅氧烷共聚物的弹性体,其含有二氧化硅填料。在下面的表中,术语“三氟丙基取代度,%”具有与前述相同的含义,该百分比指的是弹性体中硅氧烷单元的硅原子上的取代基即 3,3,3-三氟丙基取代基。

药物 1: 乙基羟基二降孕二烯炔酮

弹性体类型	三氟丙基取代度,%	相对渗透性
参比	0	1
A	7	0.63
A	16	0.37
A	29.5	0.18
B	30	0.45
B	49.5	0.06

药物 2： Nestorone （16-亚甲基-17-α-乙酰氧基-19-去甲孕酮）

弹性体类型	三氟丙基取代度，%	相对渗透性
参比	0	1
B	49.5	0.29

药物 3： MENT（ 7-α-甲基-诺龙）

弹性体类型	三氟丙基取代度，%	相对渗透性
参比	0	1
B	49.5	0.09

药物 4： MENT Ac（ 7-α-甲基-诺龙乙酸酯）

弹性体类型	三氟丙基取代度，%	相对渗透性
参比	0	1
A	7	0.59
A	16	0.49
A	29.5	0.28
B	49.5	0.20

药物 5： 乙基羟基二降孕甾烯炔酮

弹性体类型	三氟丙基取代度，%	相对渗透性
参比	0	1
B	20	0.77
B	30	0.41
B	49.5	0.05
C	11	0.73

上述弹性体优选被用作控制药物渗透的或是膜或是基质。

该渗透试验表明，该弹性体非常适于控制具有激素作用的药物的渗透。

该弹性体特别适合释放激素活性药物比如雄激素、抗孕甾酮和孕酮。

含有 MENT 作为活性剂的植入物的制备

所制植入物由三部分组成：在聚合物基质中含有 MENT 的核，包覆核的膜和硅酮胶封端。

膜的制备

下述用于植入物试验中的聚（三氟丙基甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷）是共聚物，其中三氟丙基甲基硅氧烷单元的含量几乎是 100 摩尔%，即相当于硅的取代度几乎是 50%。

利用两辊破碎机混合[100]50 份（按重量计算）的二氧化硅填充的聚（三氟丙基甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷），[0]50 份二氧化硅填充的聚（二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷）和 1.2 份的过氧化二苯甲酰-聚（二甲基硅氧烷）糊状物。将该混合物挤出成管状，其壁厚是 0.2 毫米并通过加热固化。该膜在+150℃后固化 2 小时并切成 50 毫米的片。

作为参比使用的是具有市售 PDMS 的膜的植入物。该核基质的聚合物也是 PDMS。

核制备

在两室混合机中混合 100 份（按重量计算）的聚（二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷），1 份聚（氢甲基硅氧烷-共-二甲基硅氧烷）交联剂的一部分，0.05 份的 1-乙炔基-1-环己醇阻滞剂，0.1 份 Pt（0）-二乙烯基四甲基二硅氧烷络合物（铂含量是 1 重量%）和 100 份（按重量计算）的 MENT。将该混合物铸塑到一个聚四氟乙烯涂覆的不锈钢模具中，将该模具在+115℃加热 30 分钟。取出核，将其冷却并切成 40 毫米的片。

植入物制备

用环己烷溶胀 50 毫米的膜片，插入含有 MENT 的核。蒸发环己烷，将植入物的末端用聚硅氧烷粘合剂封闭。24 小时后，切割末端形成 2 nm 的封端。

药物释放试验

在体外如下测试药物自植入物的释放速率：

将该植入物以垂向位置连接于不锈钢夹具上，将夹具与植入物放入含有 75 mL 溶解介质的玻璃瓶内。在 37℃摇动水浴锅中以 100 转/分摇动玻璃瓶。以预定时间间隔取出溶解介质并用新鲜的溶解介质取代，通过 HPLC 分析释放的药物。选择溶解介质的浓度和介质变化(取

出和置换)的时刻，使得在测试过程中保持沉没条件。

结果

图 1 显示 MENT 自一系列植入物的日体外释放速率，其中该膜含有可变量的 3,3,3-三氟丙基取代基。该菱形标志曲线表示不包含 3,3,3-三氟丙基取代基（即常规 PDMS）的聚合物的膜。该正方形标志曲线表示取代度为 16%的膜（即膜弹性体中硅氧烷单元的硅原子上的 16%取代基是 3,3,3-三氟丙基);和 X-标志曲线表示取代度为 49.5%的膜（如上所定义）。因此，实验清楚地表明由膜聚合物的 3,3,3-三氟丙基取代基导致的强阻滞作用。而且，该图表明在延长的时间段内，MENT 由具有新型弹性体膜的植入物的释放速率本质上是恒量，而 MENT 由具有常规 PDMS 膜的植入物的释放速率明显地随着时间函数下降。

依据这种技术，能够制备长时间使用的含有雄激素、特别是 MENT 或 MENT Ac 的植入物。

可理解的是，能够以许多实施方案的形式引入本发明的方法，只有少数在这里公开。对于本领域专家而言，显然存在其它的实施方案并且没有脱离本发明的实质。因此，所述的实施方案是例举性的并且不得被认为是限制性的。

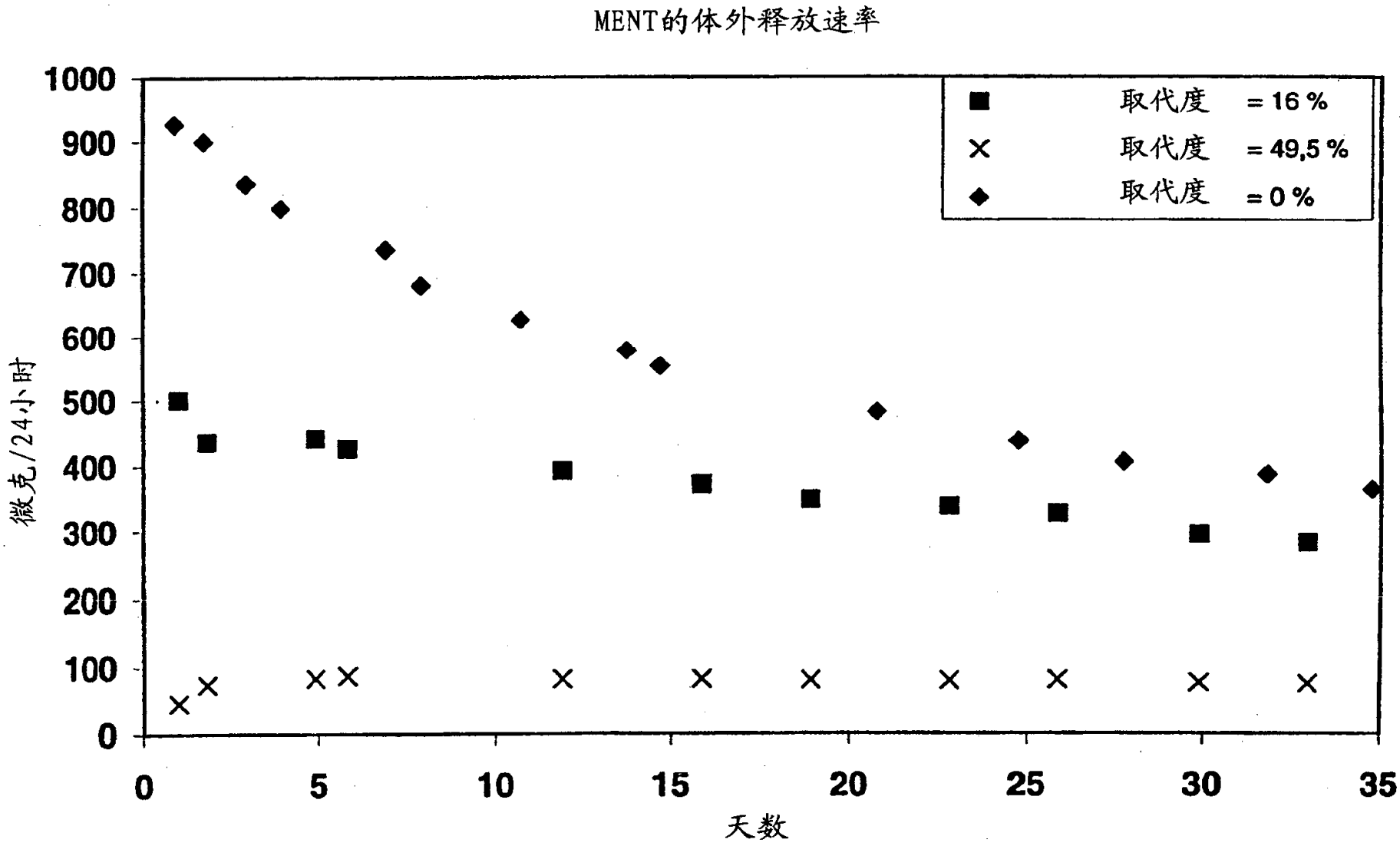

MENT的体外释放速率
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
微克/24小时
0
5
10
15
20
25
30
35
天数
取代度 = 16 %
取代度 = 49,5 %
取代度 = 0 %

图 1