



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

11 CH 675964 A5

51 Int. Cl.⁵: **A 61 J** 3/00
A 61 K 9/00
A 61 M 37/00
B 29 C 47/06

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 2792/88

22 Anmeldungsdatum: 21.07.1988

30 Priorität(en): 22.07.1987 FR 87 10363

24 Patent erteilt: 30.11.1990

45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.11.1990

73 Inhaber:
Dow Corning France S.A., Valbonne (FR)

72 Erfinder:
Pocknell, David, Antibes (FR)

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung eines Rings zur gesteuerten Freigabe eines Therapeutikums.

57 Das Verfahren zur Herstellung eines Rings zur gesteuerten Freigabe eines Therapeutikums im menschlichen oder tierischen Körper umfasst die folgenden 5 Schritte:

- (i) Extrusion einer ersten Zusammensetzung aus einem Therapeutikum und einer ersten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung eines Kerns,
- (ii) Extrusion einer zweiten Zusammensetzung aus einer zweiten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung einer den Kern umschliessenden Ummantelung,
- (iii) Zusammenbringen der Endteile eines Stücks aus dem extrudierten Kern und dessen Ummantelung unter Bildung eines Rings,
- (iv) Vernetzung des extrudierten Kerns und
- (v) Vernetzung der extrudierten Ummantelung.

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf therapeutische Ringe und insbesondere auf deren Herstellung. Es sind bereits Produkte bekannt, die am oder im menschlichen oder tierischen Körper zur Freigabe therapeutischer Mittel an den Körper in einem derart gesteuerten und gewünschten Ausmass verwendet werden können, dass sich hierdurch eine Behandlung über eine längere Zeitdauer ergibt. Auf diese Weise werden bereits verschiedene therapeutische Mittel angewandt, wie Digitoxin, Isoprotrenol, Atropin, Histamin oder Pyrimethamin, hormonale Substanzen, beispielsweise östrogene Substanzen, progestationale Substanzen oder androgene Substanzen, wie Östradiol, Progesteron, Androstendion oder Testosteron, oder Cortisol und Chlormadinon.

Es sind auch bereits Produkte aus einem nicht toxischen elastischen Polymer und einem daraus freisetzbaren empfängnisverhütenden Mittel in Form eines Rings bekannt, die in die Vagina eines Menschen oder eines tierischen Körpers eingesetzt werden. Bei einem dieser bekannten Verfahren werden Siliconprodukte zur Herstellung solcher Ringe verwendet, die in einem mehrstufigen Verfahren gegossen werden. In US-A 3 920 805 wird die Herstellung einer festen pharmazeutischen Vorrichtung in Form eines Vaginalrings beschrieben, der im wesentlichen aus einem keinen Wirkstoff enthaltenden zentralen Kern und einer diesen umgebenden wirkstoffhaltigen Ummantelung mit bestimmter Dicke besteht, und diese pharmazeutische Vorrichtung wird hergestellt durch (1) Einfüllen eines Gemisches aus einem Siloxan und einem Katalysator in zwei Hälften einer Form unter Bildung eines sogenannten zentrierten Polymerkerns, Verschliessen der Form und Härten des Siloxangemisches, (2) Einlegen des Polymerkerns in eine Hälfte seiner Form, Füllen einer Hälfte einer äusseren Form mit einem wirkstoffhaltigen Gemisch aus einem polymeren Siloxan und einem Katalysator, Anordnung der gefüllten einen Hälfte über dem Kern der ersten Stufe und Härtung, (3) Füllen der anderen Hälfte der äusseren Form nach dem Formen der zweiten Stufe mit einem Gemisch aus dem Katalysator und dem wirkstoffhaltigen polymeren Siloxan, Verbinden dieser zweiten und der gehärteten Hälfte der zweiten Stufe und erneute Härtung der gesamten Anordnung. Dieses Verfahren erfordert mehrere Manipulationen während der Bildung des Rings und ist verhältnismässig arbeitsintensiv. Die auf diese Weise hergestellten Ringe müssen am Anguss und an den Kanten, an denen die beiden Hälften des äusseren Teils des Rings verbunden werden, entgratet werden, da solche Kanten nach dem Einsetzen des Rings in den menschlichen Körper eine Reizung verursachen können.

Zur Steuerung der Freigabegeschwindigkeit therapeutischer Mittel aus einem Ring sollte der Wirkstoff zweckmässigerweise im Kern des Rings sein, der von einer keinen Wirkstoff enthaltenden Ummantelung umschlossen ist. Hierbei ist eine Steuerung der Zentralisierung des Kerns im Ring beson-

ders wichtig, um eine korrekte Freigabegeschwindigkeit sicherzustellen.

In GB-A 1 412 969 werden Zubereitungen aus Siliconkautschukträgern und pharmakologisch wirksamen Substanzen beschrieben, bei denen die Träger für eine regelmässige, unveränderliche und lang anhaltende Freigabe der jeweiligen pharmakologisch wirksamen Substanz sorgen sollen. Die Siliconkautschukträger werden aus Siliconkautschuk vom Typ LTV gebildet, nämlich einem Kautschuk, der bei niedriger Temperatur vulkanisiert. Aus GB-A 1 528 602 und GB-A 1 581 474 sind Ringe mit definierten Strukturcharakteristiken bekannt, die beispielsweise unter Anwendung sogenannter LTV-Siliconkautschuke hergestellt werden.

Aufgabe der Erfindung ist nun die Schaffung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung eines Rings für eine gesteuerte Freigabe eines Therapeutikums im menschlichen oder tierischen Körper.

Diese Aufgabe wird nach einer Ausführungsform der Erfindung durch ein Verfahren zur Herstellung eines Rings zur gesteuerten Freigabe eines Therapeutikums im menschlichen oder tierischen Körper gelöst, das durch folgende Massnahmen gekennzeichnet ist:

(i) Extrusion einer ersten Zusammensetzung aus einem Therapeutikum und einer ersten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung eines Kerns,

(ii) Extrusion einer zweiten Zusammensetzung aus einer zweiten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung einer den Kern umschliessenden Ummantelung,

(iii) Zusammenbringen der Endteile eines Stücks aus dem extrudierten Kern und dessen Ummantelung unter Bildung eines Rings,

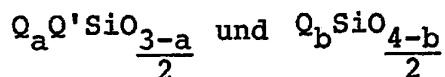
(iv) Vernetzung des extrudierten Kerns und

(v) Vernetzung der extrudierten Ummantelung.

Die bei diesem Verfahren anzuwendende erste elastomerbildende Siliconmasse kann eine Organosiliciumverbindung sein, die sich mit oder ohne Vernetzungsmittel vernetzen lässt. Eine solche Vernetzung kann bei erhöhter Temperatur oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden. Die elastomerbildende Siliconmasse kann bei Raumtemperatur nur sehr langsam vernetzen und bei erhöhter Temperatur im Bereich von 70 bis 110°C eine stark erhöhte Vernetzungsgeschwindigkeit haben.

Hierzu werden solche Organopolysiloxane verwendet, dass die Masse formbeständig und extrudierbar ist und ferner auch nach der Extrusion und vor der vollständigen Vernetzung fließbeständig ist. Hierzu können elastomerbildende Siliconmassen auf Basis von Organopolysiloxanen, die siliciumgebundene Hydroxylgruppen aufweisen, verwendet werden, welche sich durch Zusatz eines Vernetzungsmittels und eines Kondensationskatalysators zu Elastomeren vernetzen lassen, obgleich diese nicht bevorzugt sind. In diesen Massen ist das Organopolysiloxan im allgemeinen ein Polydiorganosiloxan mit endständigen Silanolgruppen. Das Vernetzungsmittel kann beispielsweise ein Alkoxysilan oder ein Alkylpolysilicat, wie Methyltrimethoxysilan

oder Ethylpolysilicat, sein, oder es kann sich dabei auch um ein Alkylwasserstoffpolysiloxan handeln, wie um Polymethylwasserstoffsiloxan. Es können die verschiedensten Katalysatoren verwendet werden, und Beispiele hierfür sind die Organometallverbindungen, wie Zinn(II)-octanoat, Dibutylzinndilaurat, Alkyltitanate und Titangelate. Solche elastomerbildende Verbindungen sind in der Technik bekannt und werden beispielsweise in GB-A 841 825, GB-A 844 128, GB-A 957 255 und GB-A 962 061 beschrieben. Massen dieser Art werden jedoch erfindungsgemäss nicht bevorzugt, da die bei der Vernetzung auftretenden flüchtigen Nebenprodukte zur Bildung von Hohlräumen in den Ringen führen können, wenn man hiergegen keine geeigneten Vorkehrungen trifft. Aus Gründen der Toxizität sind die in solchen Massen vorhandenen Zinnkatalysatoren auch nicht besonders erwünscht. Bevorzugt werden dagegen elastomerbildende Siliconmassen, die ohne Bildung flüchtiger Nebenprodukte vernetzen, und zwar beispielsweise lediglich durch Erhitzung. Das Nichtauftreten flüchtiger Nebenprodukte erleichtert das Herstellungsverfahren, und zudem zeigen solche Massen während der Vernetzung nur eine geringe oder gar keine Volumenveränderung. Dies ermöglicht eine exaktere Herstellung der Ringe bezüglich ihrer Form und ihrer Grösse. Es können somit peroxidhaltige Massen verwendet werden, die bei Bestrahlung oder Erhitzung nach einem freiradikalischen Mechanismus vernetzen. Infolge der Möglichkeit zur Formulierung von Massen, die bei niedrigeren Temperaturen vernetzen, wie dies bei bestimmten therapeutischen Mitteln angezeigt sein kann, sind vor allem solche Siliconmassen bevorzugt, deren Vernetzung auf einer Reaktion ungesättigter Gruppen beruht, und solche Massen enthalten ein oder mehr Organopolysiloxane, die pro Molekül wenigstens zwei siliciumgebundene Gruppen mit aliphatischer Ungesättigtheit aufweisen, eine Organosiliciumverbindung, die wenigstens zwei siliciumgebundene Wasserstoffatome enthält, und einen Katalysator, beispielsweise eine Verbindung oder einen Komplex von Platin, der die Reaktion zwischen ungesättigten Gruppen und siliciumgebundenen Wasserstoffatomen fördert. Die aliphatisch ungesättigten Gruppen sind vorzugsweise olefinisch ungesättigte Gruppen. Die in solchen Massen verwendeten Organopolysiloxane sind gewöhnlich hochmolekulare Polysiloxane mit gummiartiger Konsistenz, welche Einheiten der allgemeinen Formeln



enthalten, worin Q eine einwertige Kohlenwasserstoffgruppe oder substituierte Kohlenwasserstoffgruppe mit nicht mehr als 8 Kohlenstoffatomen ist, wie eine Methylgruppe oder Phenylgruppe, Q' eine organische Gruppe mit olefinischer Ungesättigtheit bedeutet, die vorzugsweise eine Vinylgruppe oder eine Allylgruppe ist, wenigstens 80% der restlichen siliciumgebundenen Substituenten Methylgruppen

sind, der Index a einen Wert von 1 oder 2 hat und der Index b einen Wert von 0, 1, 2 oder 3 aufweist. Die in solchen Massen verwendeten Organosiliciumverbindungen sind gewöhnlich Organowasserstoffsiloxane mit einer Viskosität bis etwa 50 mm²/s, welche wenigstens zwei siliciumgebundene Wasserstoffatome pro Molekül aufweisen und bei denen die restlichen siliciumgebundenen Substituenten einwertige Kohlenwasserstoffgruppen mit nicht mehr als 8 Kohlenstoffatomen sind, die vorzugsweise Methylgruppen darstellen. Die Verbindung oder der Komplex von Platin ist beispielsweise Chloroplatinsäure, Platinacetylacetonat, ein Komplex aus Platinhalogeniden und ungesättigten Verbindungen, wie Ethylen, Propylen, Organovinylsiloxanen oder Styrol, Methylplatin oder Pt(CN)₃. Solche Massen können einen Katalysatorinhibitor enthalten, der vorzugsweise auch zugegen ist, und Beispiele hierfür sind Alkylverbindungen, wie acetylenisch ungesättigte sekundäre oder tertiäre Alkohole, beispielsweise Ethinylcyclohexanol. Die Bestandteile der jeweiligen Zusammensetzung werden so ausgewählt, dass die Zusammensetzung bei Temperaturen von unter etwa 120°C härtet und dass sich ein gehärtetes Elastomer ergibt, welches über eine Eindruckhärte (Durometerhärte) im Bereich von 20 bis 60 und vorzugsweise von etwa 35 verfügt. Massen dieser Art sind in der Technik bekannt und im Handel erhältlich, wozu beispielsweise auf GB-A 1 090 122, GB-A 1 141 868 und GB-A 1 409 223 verwiesen wird. Die elastomerbildenden Massen können auch andere Bestandteile enthalten, wie Füllstoffe oder Weichmacher.

Die beim erfindungsgemässen Verfahren zu verwendenden therapeutischen Mittel können irgendwelche pharmazeutisch wirksame Stoffe sein, die sich in einer niedrigen Dosis während einer langen Zeitdauer verabreichen lassen, und hierbei kann es sich beispielsweise um Antiseptika, Antibiotika, antifungale Mittel, antivirale Mittel oder empfängnisverhütende Mittel oder auch um ein Histamin, ein Atropin oder eine hormonale Substanz handeln. Einzelbeispiele für solche therapeutische Mittel sind Östradiol, Progesteron, Androstendion, Testosteron, Levonogesteron, Cortisol, Medroxyprogesteronacetat oder Melengesterolacetat. Solche Mittel lassen sich unter Anwendung üblicher Methoden in die erste Masse einarbeiten. Diese Mittel können beispielsweise mit der ersten elastomerbildenden Siliconmasse oder mit einem Teil hiervon, wie einem Teil der in der Masse verwendeten Organopolysiloxanverbindung, vermischt werden, bevor man diesen Teil in die erste Masse einarbeitet. Die Konzentration des in der Masse verwendeten therapeutischen Mittels, die Grösse des Kerns und die Grösse der diesen umschliessenden Ummantelung werden so gewählt, dass sich die erforderliche Freigabegeschwindigkeit des Mittels und die benötigte brauchbare Lebensdauer des Rings ergibt, nämlich die Zeitdauer, während der der Ring zu einer Freigabe des therapeutischen Mittels in dem erforderlichen Ausmass befähigt ist. Die Konzentration des therapeutischen Mittels kann je nach dem angewandten Mittel von weniger als 0,1 Gewichtsprozent bis zu mehr als 30 Gewichtsprozent der ersten

Masse ausmachen. Die Masse kann unter Anwendung herkömmlicher Methoden und Vorrichtungen extrudiert werden. Der Durchmesser des Kerns kann in Abhängigkeit von der erforderlichen Freigabegeschwindigkeit und der Art des angewandten Therapeutikums schwanken. Der Kern kann beispielsweise einen Durchmesser von 2 bis 6 mm haben.

Bei der Stufe (ii) des erfindungsgemässen Verfahrens wird eine Zusammensetzung aus einer ersten elastomerbildenden Siliconmasse auf den Kern extrudiert. Diese Zusammensetzung kann irgendeine der bei der Stufe (i) angegebene elastomerbildende Masse sein, und es handelt sich hierbei vorzugsweise um die gleiche Masse wie bei der Stufe (i), damit sich eine maximale Verträglichkeit zwischen dem Kern und dessen Ummantelung ergibt. Die Ummantelung kann auf den Kern nach dessen Extrusion extrudiert werden, wird jedoch vorzugsweise gleichzeitig mit dem Kern extrudiert. Unter Anwendung einer solchen gleichzeitigen Extrusionstechnik lässt sich die Lage des Kerns innerhalb der Ummantelung ausreichend kontrollieren und während des gesamten Herstellungsverfahrens gleichbleibend halten. Vorzugsweise werden Kern und Ummantelung praktisch konzentrisch gehalten. Der extrudierte Kern und die extrudierte Ummantelung haben eine solche Kohäsionsfestigkeit, dass sie ihre Form und äussere Gestalt behalten.

Bei der Stufe (iii) des erfindungsgemässen Verfahrens werden die Endteile eines Stücks des Extrudats, das sowohl den Kern als auch die Ummantelung umfasst, unter Bildung eines Rings zusammengebracht. Unter der Bezeichnung Ring wird hierbei irgendeine endlose Figur verstanden, so dass hierzu nicht nur kreisförmige Figuren sondern auch in etwa kreisförmige Figuren gehören, wie beispielsweise ovale, elliptische oder sonstige Figuren, die keine scharfen Kanten aufweisen, welche den Benutzer stören würden. Extrudatstücke mit einer zur Bildung eines Rings mit der gewünschten Grösse geeigneten Länge lassen sich erhalten, indem man entweder ein so langes Stück extrudiert, das praktisch dem erforderlichen Umfang des Rings entspricht, oder indem man ein längeres Stück extrudiert, das sich in einzelne Stücke mit der erforderlichen Länge unterteilen lässt, indem das Extrudat beispielsweise geschnitten wird. Die Endteile eines solchen Stücks können zusammengebracht werden, indem man das jeweilige Stück beispielsweise in eine Form gibt, die eine Ringform hat, so dass dann die Endteile miteinander direkt oder über Verbindungsmittel für die Endteile in Kontakt stehen. Zu solchen Verbindungsmitteln gehören beispielsweise geeignete klebende Verbindungen oder eine Schicht an ungehärteter elastomerbildender Masse, welche mit der zweiten und vorzugsweise sowohl mit der ersten als auch mit der zweiten elastomerbildenden Siliconmasse, welche beim vorliegenden Verfahren angewandt wird, in Vernetzung treten kann. Vorzugsweise wird dafür gesorgt, dass jedes extrudierte Stück über eine so hohe Struktur verfügt, dass die notwendige Handhabung des Extrudats während dessen Formung zu einem Ring zu keiner Beschädigung infolge seiner innewohnenden Weichheit führt. Eine

Verformung der Ummantelung oder des Kerns unter Änderung von deren Ringkonfiguration ist unerwünscht, da die hergestellten Ringe eine derartige konsistente Form und äussere Gestalt haben sollen, dass sie eine Freigabe des Therapeutikums in einer vorhersagbaren und gleichförmigen Weise ermöglichen. Die hierzu erforderliche Struktur lässt sich erzielen, indem man die erste und/oder die zweite Masse mit einem Additiv versetzt, das für eine Thixotropie sorgt, wobei man zu diesem Zweck vorzugsweise jedoch die zweite elastomerbildende Siliconmasse und insbesondere sowohl die erste als auch die zweite elastomerbildende Siliconmasse eines jeden Stücks wenigstens teilweise polymerisiert, bevor das Ganze in die Form übertragen und das Extrudat zu einer Ringform geformt wird. Vorzugsweise werden die Endteile eines jeden Stücks auch so geformt, dass das Extrudat während des Zusammenbringens der Endteile eines jeden Stücks nur unter einem Minimum an Dehnung steht. Dies lässt sich erreichen, indem die Endteile eines geraden Extrudats in einem solchen Winkel zur Parallele geschnitten werden, dass die Oberflächen der geschnittenen Endteile einander über praktisch ihre gesamte Oberfläche berühren können, wenn sie beispielsweise in die Form gegeben werden.

Bei den Stufen (iv) und (v) des erfindungsgemässen Verfahrens wird die Vernetzung des extrudierten Kerns bzw. der extrudierten Ummantelung bewirkt. Bei einer bevorzugten Arbeitsweise werden die Stufen (iv) und (v) simultan durchgeführt. Die Stufe dieser Vernetzung oder Härtung kann bei Umgebungstemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt werden, und zwar je nach Art der in den Extrusionsstufen (i) und (ii) verwendeten elastomerbildenden Masse. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Temperatur unterhalb der Temperatur bleibt, bei welcher sich das Therapeutikum zersetzt. Die Vernetzung kann nach der Stufe (iii), in welcher die Endteile zusammengebracht werden, durchgeführt werden. Bei einer anderen Ausführungsform des Verfahrens wird die Vernetzung des extrudierten Kerns und der extrudierten Ummantelung durchgeführt, bevor die Stufe (iii) des Verfahrens erreicht ist. Bei einer wiederum anderen Arbeitsweise wird die Vernetzung des extrudierten Kerns und der extrudierten Ummantelung zugleich zum festen Verbinden der Endteile des Extrudats herangezogen, die während der Stufe (iii) zusammengebracht werden. Die Stufen (iv) und (v) des erfindungsgemässen Verfahrens können in einem Teil oder in mehreren Teilen vorgenommen werden. Bei einem bevorzugten Verfahren lässt man das Extrudat vor der Stufe (iii) des erfindungsgemässen Verfahrens teilweise vernetzen, so dass das Extrudat Struktur gewinnt, bevor es auf die richtige Länge aufgeschnitten wird, wobei sich dann an oder nach der Stufe (iii) eine weitere Vernetzung anschliesst.

Die Anwendung des erfindungsgemässen Verfahrens hat den Vorteil, dass sich hierdurch in einfacher Weise Ringe mit wenigstens praktisch konsistenter Qualität herstellen lassen.

Bei einem bevorzugten Verfahren zur Herstellung der Ringe wird das Extrudat so geformt, dass zur Erzielung der Ringform nur mehr eine geringfü-

gige Änderung nötig ist. Dies lässt sich erfindungsgemäss erreichen, indem das Extrudat in die Form einer Helix gebracht wird. Ein Verfahren dieser Art wird am besten so durchgeführt, dass das nach den Stufen (i) und (ii) des erfindungsgemässen Verfahrens geformte Extrudat auf einen Dorn aufgeformt wird, der auf seiner Oberfläche ein helixförmiges Aufnahmeteil aufweist. Während der kontinuierlichen Aufbringung des Extrudats kann man den Dorn rotieren lassen. Dorn und Extrusionskopf können so seitlich zueinander bewegt werden, dass das Extrudat kontinuierlich auf den Dorn aufgebracht werden kann. Von der Helix können einzelne Windungen oder vorzugsweise Gruppen an Windungen abgenommen werden, sobald das Extrudat eine genügende Struktur erreicht hat. Für dieses bevorzugte Verfahren gelten natürlich auch die anderen Verfahrensmerkmale, wie beispielsweise die oben beschriebene Vernetzung.

Diese bevorzugte Arbeitsweise hat eine Reihe weiterer Vorteile. Hierzu gehört die Möglichkeit zum Schneiden einer Reihe der zur Bildung der Ringe erforderlichen Extrudatstücke durch einen einzigen Schneidvorgang, die Tatsache, dass sich das Extrudat bereits in einer praktisch ringförmigen Gestalt befindet, und daher beim Zusammenbringen der Endteile nur eine sehr geringfügige Dehnung ausgeübt wird, die Tatsache, dass ein einfacher gerader Schnitt möglich ist und hierdurch eine gegenseitige Berührung der sich gegenüberliegenden Endteile über praktisch die gesamte Oberfläche der Endteile ermöglicht wird, die Möglichkeit einer Härtung des Extrudats vor dessen Aufschneiden in Stücke mit der erforderlichen Länge und die Möglichkeit eines Arbeitens mit einer Vielfachform, in die man eine ganze Reihe an abgetrennten einzelnen Windungen einlegen und hierdurch gleichzeitig in Ringform polymerisieren kann.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht daher auch in einem Verfahren zur Herstellung eines Rings zur gesteuerten Freigabe eines Therapeutikums im menschlichen oder tierischen Körper, das durch folgende Massnahmen gekennzeichnet ist:

(i) Extrusion einer ersten Zusammensetzung aus einem Therapeutikum und einer ersten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung eines Kerns,

(ii) Extrusion einer zweiten Zusammensetzung aus einer zweiten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung einer den Kern umschliessenden Ummantelung,

(iii)a Formung des extrudierten Kerns und der Ummantelung zu einer Helix mit mehreren Windungen,

(iii)b Abtrennung einer einzelnen Windung von der Helix,

(iii)c Zusammenbringen der Endteile der Windung unter Bildung eines Rings,

(iv) Vernetzung des extrudierten Kerns und

(v) Vernetzung der extrudierten Ummantelung.

Das erfindungsgemässe Verfahren ermöglicht eine Extrusion ohne Bildung eines Angusses an der Wand des Extrudats, und eine Verbindung der Endteile der Ringe in einer Weise, dass sich eine Ver-

bindungsstelle ergibt, die zur Ebene des Rings praktisch senkrecht ist, so dass sich höchstens ein einzelner Ringgrat ergibt. Die Fläche, die gegebenenfalls zur Glättung der Oberfläche des Rings bearbeitet werden muss, ist daher nur ganz klein.

Zur Erfindung gehört natürlich auch der nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte Ring zur gesteuerten Freigabe eines Therapeutikums im menschlichen oder tierischen Körper.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der Zeichnung weiter erläutert. Alle im folgenden erwähnten Angaben in Teilen und Prozents sind auf das Gewicht bezogen, sofern nichts anderes gesagt ist.

In der Zeichnung zeigen:

Fig. 1 eine ebene Ansicht eines erfindungsgemässen Rings,

Fig. 2 einen Schnitt durch ein Stück des Rings nach Fig. 1,

Fig. 3 einen Schnitt durch ein zylindrisches lineares Stück eines Extrudats (aus einem extrudierten Kern und einer extrudierten Ummantelung) mit einer zur Bildung eines Vaginalrings geeigneten Länge, dessen Endflächen unter Bildung entgegengesetzter Winkel zur Achse des Extrudats abgeschrägt sind,

Fig. 4 eine Draufsicht auf eine Hälfte der Form zur Bildung des Rings,

Fig. 5 eine Ansicht eines Stücks des Extrudats nach Fig. 3, das zu einem Ring geformt ist, dessen Endflächen sich gegenüberliegen, bevor sie dann formschlüssig zusammengebracht werden,

Fig. 6 eine Ansicht eines Stücks an Extrudat, das zu einem Ring geformt ist, dessen Endflächen unter abwechselnden Winkeln gemäss Fig. 3 abgeschrägt sind und sich unmittelbar gegenüberliegen, bevor sie in schlüssigen Kontakt zueinander gebracht werden und

Fig. 7 eine schematische und teilweise geschnittene Ansicht über das Aufbringen eines Extrudats in Form einer Helix auf die Oberfläche eines helixförmigen Aufnahmeteils eines entsprechenden Dorns.

Zur Herstellung einer ersten elastomerbildenden Siliconmasse, die sich durch Härtung in ein Elastomer mit einer Eindruckhärte (Durometerhärte) von etwa 35 überführen lässt, vermischt man 50 Teile eines Gemisches A, das aus 72,4 Teilen eines hochmolekularen Polyorganosiloxans mit vinylfunktionellen Gruppen an etwa 0,2% der Siliciumatome, 25,5 Teilen Siliciumdioxid als Füllstoff, 0,1 Teil Ethinylcyclohexanol und zwei Teilen eines niedermolekularen Organosiliciummaterials, nämlich eines Copolymerisats aus Polydimethylsiloxanen und Polymethylwasserstoffsiloxanen, welches siliciumgebundene Wasserstoffatome aufweist, besteht mit 50 Teilen eines Gemisches B, das aus 73,75 Teilen eines hochmolekularen Polyorganosiloxans mit vinylfunktionellen Gruppen an etwa 0,2% der Siliciumatome, 25,9 Teilen Siliciumdioxid als Füllstoff und 0,35 Teilen eines platinhaltigen Katalysators besteht. Zur Herstellung einer Grundlage des therapeutischen Mittels werden 10 Teile Levonogestron und 90 Teile eines vinylfunktionellen Polydiorganosilox-

ans miteinander vermischt. Zur Herstellung einer ersten Masse vermischt man 10 Teile der Grundlage des therapeutischen Mittels, 20 Teile BaSO₄ und 970 Teile der ersten elastomerbildenden Siliconmasse. Zur Herstellung einer zweiten Masse verwendet man 1000 Teile der ersten elastomerbildenden Siliconmasse.

Man gibt jeweils 1,5 kg der ersten Masse und der zweiten Masse in eine erste Kammer und eine zweite Kammer eines Kreuzkopfextruders und stellt den Extruder so ein, dass man ein kontinuierliches Extrudat erhält, das aus einem Kern (1) mit einem Durchmesser von 2 mm aus der ersten Masse und einer diesen umschliessenden Ummantelung (2) aus der zweiten Masse besteht, so dass sich ein Extrudat mit einem Gesamtdurchmesser von 9 mm ergibt.

Bei einem ersten Verfahren wird ein etwa 1 m langes Stück Extrudat auf einen flachen Träger extrudiert und über Nacht darauf bei Raumtemperatur belassen. Hierauf ist eine solche Vernetzung erfolgt, dass das Extrudat über eine ausreichende Struktur verfügt. Das Extrudat wird dann mit einem scharfen Messer in Stücke (4) (Fig. 3) mit einer Länge von etwa 173 mm unter einem Winkel von 45° und Bildung der Endflächen (4a) und (4b) geschnitten. Das Stück (4) wird in eine Halbform (10) (Fig. 4) übertragen, die eine ringförmige Vertiefung (11) aufweist, in welcher das Stück (4) so angeordnet wird, dass seine Endflächen (4a, 4b) einander gegenüberliegen, wie dies in Fig. 5 gezeigt ist, bevor man sie voll miteinander in Kontakt bringt. In dieser Stellung kann die Vernetzung der ersten Masse und der zweiten Masse auch eine Vernetzung an der Kontaktlinie der beiden Endflächen bewirken. Auf die Oberseite der Halbform (10) wird dann eine zu (10) komplementäre Halbform gelegt, und die Form wird hierauf verschlossen.

Sodann gibt man das Ganze zur weiteren Vernetzung der elastomerbildenden Siliconmasse des Kerns und der Ummantelung 5 Minuten in einen auf 100°C gehaltenen Heizschrank. Nach Abkühlung wird die Form geöffnet und der gebildete Ring (3) aus der Form genommen, und dieser Ring weist lediglich dort eine geringfügige Markierung auf, wo die beiden Endflächen zusammengekommen sind.

Bei einem zweiten Verfahren wird ein wie oben beschrieben hergestelltes und erhaltenes kontinuierliches Extrudat auf einen Kern (20) (Fig. 7) mit einem Durchmesser von 37 mm aufgebracht, der auf seiner Oberfläche ein helixförmiges Aufnahmeteil (21) aufweist. Der Kern wird unter einer Geschwindigkeit von 10 Umdrehungen pro Minute gedreht, wodurch das Extrudat in Form einer Helix (5) gebildet wird. Sobald der Kern (20) voll ist und eine Reihe an Windungen aufweist, wird die Extrusion unterbrochen und der Kern (20) mit dem Extrudat zur Vernetzung des Extrudats etwa 5 Minuten in einen auf 100°C gehaltenen Heizschrank gegeben. Nach Abkühlung wird die vernetzte Extrudathelix (5) mit einem scharfen Messer durch einen einzigen Schneidvorgang längs der Länge des Kerns (20) aufgeschnitten. Die so erhaltenen einzelnen Windungen werden abgenommen und in Formen (10) gegeben. Durch diesen Schneidvorgang erhält man Windungen der in Fig. 5 gezeigten Art. Der

Schneidvorgang kann jedoch auch unter einem bestimmten Winkel zum Radius des Kerns durchgeführt werden, wodurch man Windungen der in Fig. 6 gezeigten Art erhält. Eine dünne Scheibe der ersten elastomerbildenden Siliconmasse wird jeweils auf die Endflächen der einzelnen Windungen aufgetragen. Hierauf wird die Form geschlossen und das weitere Verfahren so durchgeführt, wie dies oben für das erste Verfahren beschrieben worden ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Rings zur gesteuerten Freigabe eines Therapeutikums im menschlichen oder tierischen Körper, gekennzeichnet durch folgende Massnahmen:

- (i) Extrusion einer ersten Zusammensetzung aus einem Therapeutikum und einer ersten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung eines Kerns,
- (ii) Extrusion einer zweiten Zusammensetzung aus einer zweiten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung einer den Kern umschliessenden Ummantelung,
- (iii) Zusammenbringen der Endteile eines Stücks aus dem extrudierten Kern und dessen Ummantelung unter Bildung eines Rings,
- (iv) Vernetzung des extrudierten Kerns und
- (v) Vernetzung der extrudierten Ummantelung.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ummantelung gleichzeitig mit dem Kern extrudiert wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Vernetzung des extrudierten Kerns und der Ummantelung vor der Stufe (iii) beginnt.

4. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Vernetzung des extrudierten Kerns und der Ummantelung für eine sichere Verbindung der Endteile sorgt, die während der Stufe (iii) zusammengebracht werden.

5. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Vernetzung des extrudierten Kerns und der Ummantelung vor der Stufe (iii) durchgeführt wird.

6. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die erste elastomerbildende Siliconmasse und die zweite elastomerbildende Siliconmasse zur Beschleunigung ihrer Vernetzung erhitzt werden.

7. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die erste elastomerbildende Siliconmasse und die zweite elastomerbildende Siliconmasse auf einem Organopolysiloxan, das pro Molekül wenigstens zwei siliciumgebundene Gruppen mit olefinischer Ungesättigtheit enthält, einer Organosiliciumverbindung, die pro Molekül wenigstens zwei siliciumgebundene Wasserstoffatome enthält, und einem Katalysator, der die Reaktion zwischen olefinischen Gruppen und siliciumgebundenen Wasserstoffgruppen fördert, beruhen.

8. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das

Therapeutikum ein empfängnisverhütendes Mittel ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das empfängnisverhütende Mittel Östradiol oder Levonogesteron ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Rings zur gesteuerten Freigabe eines Therapeutikums im menschlichen oder tierischen Körper, gekennzeichnet durch folgende Massnahmen:

(i) Extrusion einer ersten Zusammensetzung aus einem Therapeutikum und einer ersten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung eines Kerns,

(ii) Extrusion einer zweiten Zusammensetzung aus einer zweiten elastomerbildenden Siliconmasse unter Bildung einer den Kern umschliessenden Ummantelung,

(iii)a Formung des extrudierten Kerns und der Ummantelung zu einer Helix mit mehreren Windungen,

(iii)b Abtrennung einer einzelnen Windung von der Helix,

(iii)c Zusammenbringen der Endteile der Windung unter Bildung eines Rings,

(iv) Vernetzung des extrudierten Kerns und

(v) Vernetzung der extrudierten Ummantelung.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Formung des extrudierten Kerns und der Ummantelung zu einer Helix durch Extrusion auf einen Dorn bewirkt wird, der auf seiner Oberfläche ein helixförmiges Aufnahmeteil aufweist, das während der kontinuierlichen Aufbringung des extrudierten Kerns und der Ummantelung rotiert.

12. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass von der Helix durch einen einzigen Schneidvorgang mehrere einzelne Windungen abgetrennt werden.

13. Ring zur gesteuerten Freigabe eines Therapeutikums im menschlichen oder tierischen Körper, dadurch gekennzeichnet, dass er nach einem Verfahren gemäss irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche hergestellt worden ist.

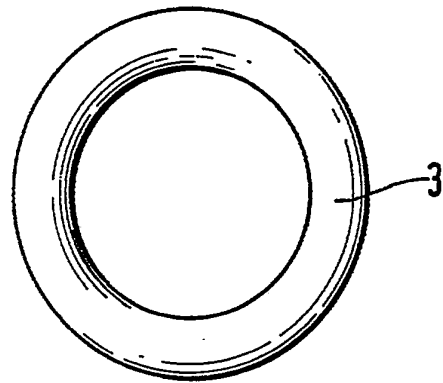


Fig.1.

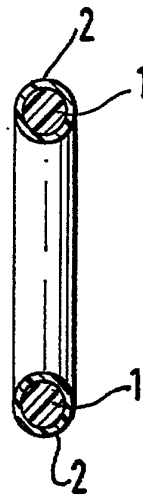


Fig.2.

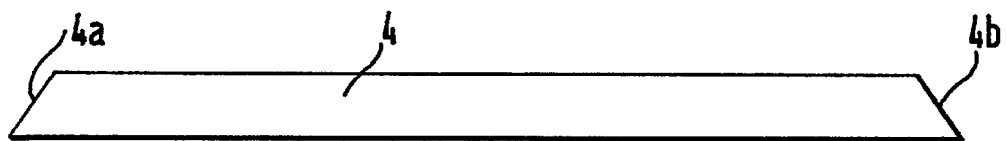


Fig.3.

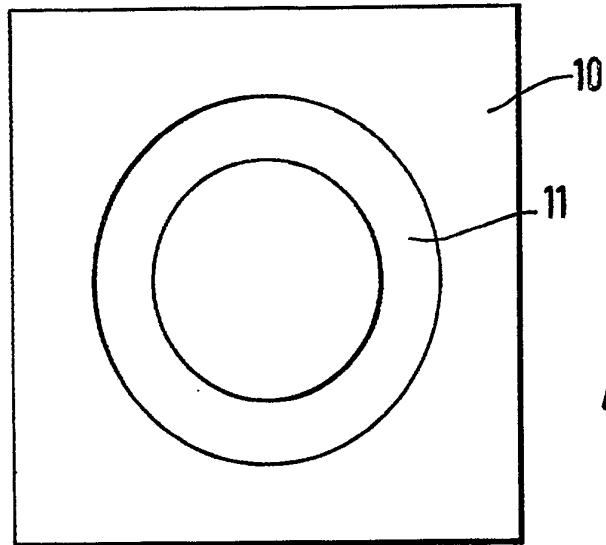


Fig. 4.

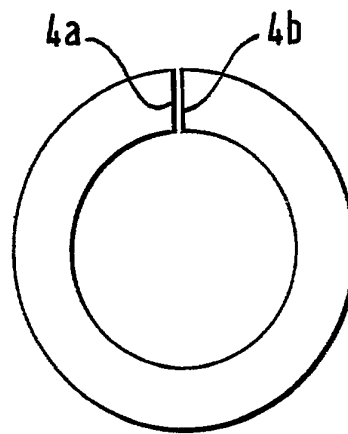


Fig. 5.

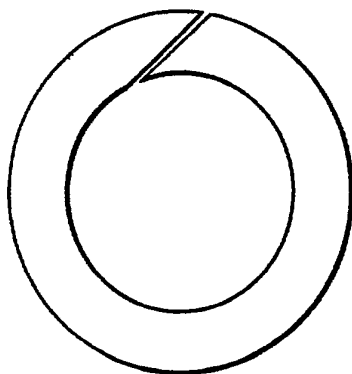


Fig. 6.

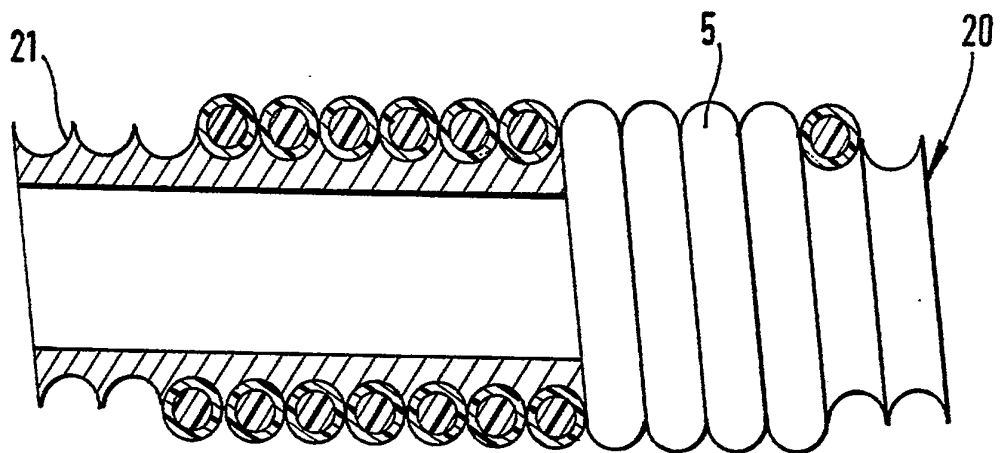


Fig.7.