(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461 (11) **201 645**

Int.Cl.[3] 3(51) **A 61 K 31/56**
A 61 K 9/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP A 61 K/ 2342 883 (22) 22.10.81 (44) 03.08.83
(31) P3040978.0 (32) 28.10.81 (33) DE

(71) siehe (73)
(72) ZIMMERMANN, INGFRIED, DR. DIPL.-BIOL.; WINDT, FRED; RECK, HANS-JUERGEN, PERSONEN MIT STAENDIGEM WOHNSITZ IN BERLIN (WEST)
(73) SCHERING AG, BERLIN (WEST), WB, und BERGKAMEN, DE
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO) 59789/16/32 1020 BERLIN WALLSTRASSE 23/24

(54) VAGINALRING

(57) Das Ziel der Erfindung besteht darin, die erwünschte biologische Wirkung des Vaginalringes zu verbessern. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Vaginalring mit regelmäßiger gleichbleibender und langanhaltender Wirkstoffabgabe zu schaffen. Erfindungsgemäß besteht der Vaginalring aus einem wirkstofffreien Supportring 1, bei dem auf der Außenkante, in die eine umlaufende Nut eingebracht sein kann, eine steroidwirkstoffhaltige Schicht 2 aufgebracht ist, die wiederum von einer wirkstofffreien Schicht 3 überzogen ist, wobei das Dicken-Verhältnis von wirkstoffhaltiger Schicht 2 zu wirkstofffreier Schicht 3 etwa 5–50:1 beträgt.

234288 3

1

24.1.1982
59 789/16

Vaginalring

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft einen Vaginalring gemäß dem Erfindungsanspruch.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Vaginalringe aus Kunststoff, die Wirkstoffe enthalten, sind seit längerem bekannt. So wird in der DE OS 2 450 107 ein Vaginalring beschrieben, der aus einem Supportring mit ein oder zwei umlaufenden sackförmigen Vertiefungen zur Aufnahme von in diese Vertiefungen passenden wirkstoffhaltigen Ringen aus Kunststoff auf Grundlage eines LTV-Silikonelastomeren besteht.

Auch in der US PS 3,920,805 wird ein Vaginalring aus einem Silikon-Elastomeren beschrieben, der aus einem wirkstoffreien Kern und einem wirkstoffhaltigen Überzug besteht.

Beiden Vorrichtungen ist gemeinsam, daß der Wirkstoff direkt aus dem wirkstoffhaltigen Teil der Vorrichtung an die umliegenden Körperpartien abgegeben wird.

Es gibt aber auch ringförmige Vorrichtungen, bei denen der wirkstoffhaltige Teil mit einer wirkstoffreien Membran überzogen ist (US PS 3,854,480). Bei dieser Vorrichtung besteht der ringförmige Kern aus einem wirkstoffhaltigen Silikonelastomer, der mit einem Polyethylenschlauch von ca. 0,8 mm Wandstärke überzogen ist.

Die bekannten Vaginalringe haben jedoch den Nachteil, daß die Abgaberate über die gewünschte Zeit nicht konstant ist, sondern die Menge pro Zeit nach einem anfänglichen Wirk-

stoffstoß immer geringer wird.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, die erwünschte biologische Wirkung des Vaginalringes, d. h. die Ovulationshemmung wesentlich zu verbessern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, einen Vaginalring mit regelmäßig gleichbleibender und langanhaltender Wirkstoffabgabe bereitzustellen.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, daß der Vaginalring aus einem wirkstofffreien Supportring besteht, bei dem auf der Außenkante eine steroidwirkstoffhaltige Schicht aufgebracht ist, die von einer wirkstofffreien Schicht überzogen ist. Dabei beträgt das Dicken-Verhältnis von wirkstoffhaltiger Schicht zu wirkstofffreier Schicht etwa 5-50:1. Zweckmäßigerweise kann der Supportring zur Aufnahme der wirkstoffhaltigen Schicht eine umlaufende Nut aufweisen.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll nachstehend an mehreren Beispielen erläutert werden. In der zugehörigen Zeichnung zeigt die Figur schematisch die Aufsicht. Figur II und III zeigen den Schnitt A-B.

Der erfindungsgemäße Vaginalring hat eine durchschnittliche Größe von 0,5 bis 20 cm, wobei die Größe vom Anwendungsfall abhängig ist. Bei kleineren Säugetieren, wie Hunden, wird

24.1.1982
59 789/16

die Ringgröße kleiner sein als bei größeren Säugetieren, wie bei Pferden oder Kühen. Bei Vaginalringen, z. B. für Rhesusaffen, beträgt der äußere Durchmesser ca. 2 bis 3 cm. Bei Vaginalringen für Frauen beträgt der Außendurchmesser ca. 5-7 cm und die größte Weite des Ringquerschnitts (Schnitt A-B) 5 bis 10 mm.

Eine besondere Ausführungsform des Supportringes besteht darin, daß auf der Außenkante eine Nut eingelassen ist.

Dn Figur IV ist die Wirkstoffabgabe pro Tag (Levonorgestrel) über einen Zeitraum von mehr als 2 Monaten dargestellt.

Der Supportring 1 besteht aus einem physiologisch unbedenklichen Kunststoff, wie z. B. Polyethylen, RTV-Silikonelastomere, LTV-Silikonelastomere, Polyamide und Polytetrafluorethylen.

Ein besonders geeigneter Kunststoff ist jedoch LTV-Silikon-Elastomer, da dann das Vulkanisationsverhalten in bezug auf die wirkstoffhaltige Schicht 2 keine technischen Probleme aufwirft.

Dieses LTV-Silikon-Elastomere hat die folgende Zusammensetzung:

80 - 98 Gew.-%	Polydimethylvinylsiloxan
1 - 10 Gew.-%	Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan
2 - 20 Gew.-%	Polydimethylhydrogensiloxan
0,5 - 10 Gew.-%	hochdisperse Kieselsäure und
10 -100 ppm	Platin-Katalysator.

24.1.1982
59 789/16

Als Platin-Katalysator kann metallisches Platin per se oder Platin auf Trägerstoffen, wie Silicagel, oder Platin in Form seiner Salze, wie Platincarbonyl-dichlorid oder Platin-dicarbonyl-dichlorid oder als Hexachloroplatinsäure verwendet werden. Geeignet sind auch Platinkomplexe von ungesättigten Siloxanen (vergl. EP OS 000 2744).

Der Zusammensetzung zur Herstellung des Supportringes können neben hochdisperser Kieselsäure, die in erster Linie nur die mechanischen Eigenschaften beeinflußt, noch andere Hilfsstoffe, wie z. B. Tenside, Solubilisatoren und Farbstoffe zugesetzt werden, solange sie sich gegenüber dem Gesamtsystem inert verhalten.

Die wirkstoffhaltige Schicht 2 besteht aus einem LTV-Silikonelastomer folgender Zusammensetzung:

75 - 98 Gew.-%	Polydimethylvinylsiloxan
1 - 10 Gew.-%	Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan
1 - 10 Gew.-%	Polydimethylhydrogensiloxan
10 -100 ppm	Platin-Katalysator und
1 - 10 Gew.-%	Wirkstoff.

Als Wirkstoffe kommen insbesondere solche infrage, die nicht-ionogen und lipoidlöslich sind, insbesondere gestagen- und östrogenwirkende Steroidhormone. Beispielsweise seien genannt Ethinylestradiol, Ethisteron, Norethisteronacetat, Norethynodrel, Levenorgestrel und Gestoden.

Die wirkstofffreie Schicht 3 besteht gleichfalls aus einem LTV-Silikonelastomer folgender Zusammensetzung:

24.1.1982
59 789/16

75 - 98	Gew.-%	Polydimethylvinylsiloxan
1 - 10	Gew.-%	Tetramethyl-tetravinyl-cyclo-tetrasiloxan
2 - 20	Gew.-%	Polydimethylhydrogensiloxan und
10 -100	ppm	Platin-Katalysator.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen werden nach an sich bekannten Verfahren der Spritzgußtechnik hergestellt.

Hierzu wird zweckmäßigerweise die verwendete Menge an Polydimethylvinylsiloxan aufgeteilt. Der eine Teil wird zusammen mit dem Polydimethylhydrogensiloxan und der andere Teil mit dem Platin-Katalysator zusammen verwendet.

Erst kurz vor der Vulkanisation werden beide Teile vereinigt und unter Temperaturerhöhung vernetzt.

Der Wirkstoff wird zweckmäßigerweise vor dem Einarbeiten in die flüssige Mischung der Ausgangskomponenten mikronisiert.

Die wirkstofffreie Schicht 3 wird gleichfalls nach an sich bekannten Methoden, wie Tauchen oder Sprühen, aufgebracht.

Die Schichtdicke beträgt 10 - 1000, vorzugsweise 100 - 500 µm.

Der erfindungsgemäße Vaginalring hat den Vorteil, daß der Wirkstoff aus ihm über einen längeren Zeitraum in den Grenzen der für die erwünschte biologische Wirkung, z. B. in der für die Ovulationshemmung erforderlichen Dosis, regelmäßig und gleichbleibend abgegeben wird.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

24.1.1982
59 789/16

Beispiel 1

Zur Herstellung des Supportringes 1 werden
232,577 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan mit einem mittleren Molekulargewicht von $\overline{M}$ 5854,

17,423 g Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan und

25,000 mg Platin (Mischung A1) sowie

193,789 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan und

56,211 g Polydimethylhydrogensiloxan (Mischung B1) intensiv gemischt.

Die beiden Mischungen A1 und B1 werden in einem statischen Mischrohr homogenisiert, in ein Spritzgießwerkzeug eingespritzt und während 60 Sekunden bei 100 °C zu Ringen mit kreisabschnittförmigem Querschnitt vulkanisiert.

Die Shore-A-Härte beträgt 45 und die Reißdehnung 50 %.

Zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Schicht 2 werden

49,86 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan ($\overline{M}$ = 8170),

0,14 g Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan,
5,00 mg Platin und
1,814 g Levonorgestrel (Mischung A2) sowie
48,61 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan ($\overline{M}$ = 8170),

1,39 g Polydimethylhydrogensiloxan und
1,814 g Levonorgestrel (Mischung B2) intensiv gemischt.

24.1.1982
59 789/16

Die beiden Mischungen A2 und B2 werden in einem statischen Mischrohr homogenisiert, in einem Spritzgießwerkzeug mit eingelegten Supportringen 1 eingespritzt und während 60 Sekunden bei 100 °C auf die Außenkante des Supportringes 1 aufvulkanisiert.

Die so hergestellten Vaginalringe werden im Bereich der wirkstoffhaltigen Schicht 2 mit einer Silikonelastomerenschicht 3 von ca. 200 µm Dicke besprüht. Diese Schicht bildet mit der darunterliegenden Schicht 2 ein Verbundvulkanisat.

Die Silikonelastomeren-Mischung für die wirkstofffreie Schicht 3 setzt sich aus

42,53 g vinylendgestopptem Polydimethylsiloxan ($\overline{M}$ = 4561),
5,72 g Polydimethylhydrogensiloxan,
1,75 g Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan
und
50 ppm Platin

zusammen.

Der einzelne Ring enthält somit 0,8 % Wirkstoff und hat eine Abgaberate von 70,5 µg/d.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden aus

233,98 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan ($\overline{M}$ = 8170),
16,02 g Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan,

24.1.1982
59 789/16

25,00 mg Platin und
13,158 g hochdisperser Kieselsäure sowie
203,92 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan ($\overline{M}$ = 8170),
46,08 g Polydimethylhydrogensiloxan und
13,158 g hochdisperser Kieselsäure

Supportringe 1 hergestellt.

Die Shore-A-Härte beträgt 65 und die Reißdehnung 75 %. Auf die Supportringe 1 wird eine wirkstoffhaltige Schicht 2 mit folgender Zusammensetzung aufvulkanisiert:

239,38 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan ($\overline{M}$ = 8170),
10,62 g Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan,
25,00 mg Platin-Katalysator,
27,778 g Levonorgestrel sowie
217,70 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan ($\overline{M}$ = 8170),
32,30 g Polydimethylhydrogensiloxan,
27,778 g Levonorgestrel.

Danach wird auf die wirkstoffhaltige Schicht 2 eine 350 µm dicke wirkstofffreie Schicht 3 folgender Zusammensetzung aufgebracht:

47,061 g vinylendgestopptes Polydimethylsiloxan ($\overline{M}$ = 8170),
0,681 g Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan,
2,258 g Polydimethylhydrogensiloxan und
50 ppm Platin.

Der einzelne Ring enthält somit 2,3 Gew.-% Wirkstoff und hat eine Abgaberate von 45 µg/d.

24.1.1982
59 789/16

Beispiel 3

Zur Herstellung des Supportringes 1 wird die gleiche Abmischung wie im Beispiel 1, bestehend aus Polydimethylsiloxan, Tetramethyl-tetravinyl, Tetramethyl-tetravinyl-cyclotetrasiloxan, Platin sowie Polydimethylhydrogensiloxan, benutzt.

Die beiden Mischungen A 1 und B 1 werden in einem statischen Mischrohr homogenisiert, in ein Spritzgießwerkzeug eingespritzt und während 60 Sekunden bei 100 °C zu Ringen mit umlaufender Nut, Fig. III, vulkanisiert.

In die Nut wird anschließend eine wirkstoffhaltige Masse, bestehend aus den beiden Mischungen A 2 und B 2, Beispiel 1, eingespritzt und während 60 Sekunden bei 100 °C vulkanisiert. Auf den so hergestellten Ring wird dann die wirkstofffreie Schicht 3 der gleichen Zusammensetzung wie im Beispiel 1 aufgebracht.
Der einzelne Ring hat eine Wirkstofffreigabe von 20 µg/d.

24.1.1982
39 789/16

Erfindungsanspruch

1. Vaginalring, gekennzeichnet dadurch, daß er aus einem wirkstofffreien Supportring 1 besteht, bei dem auf der Außenkante eine steroidwirkstoffhaltige Schicht 2 aufgebracht ist, die von einer wirkstofffreien Schicht 3 überzogen ist, wobei das Dicken-Verhältnis von wirkstoffhaltiger Schicht 2 zu wirkstofffreier Schicht 3 etwa 5-50:1 beträgt.

2. Vaginalring nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß der Supportring 1 zur Aufnahme der wirkstoffhaltigen Schicht 2 eine umlaufende Nut aufweist.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

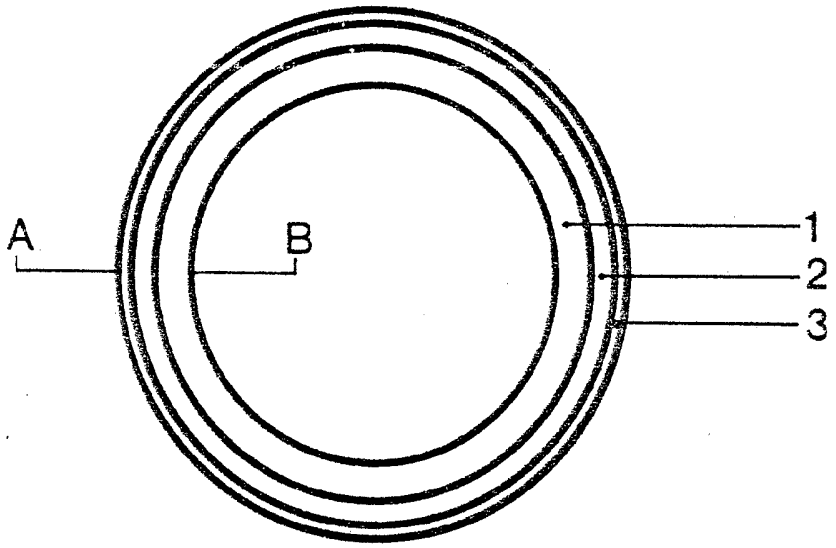

Fig. I

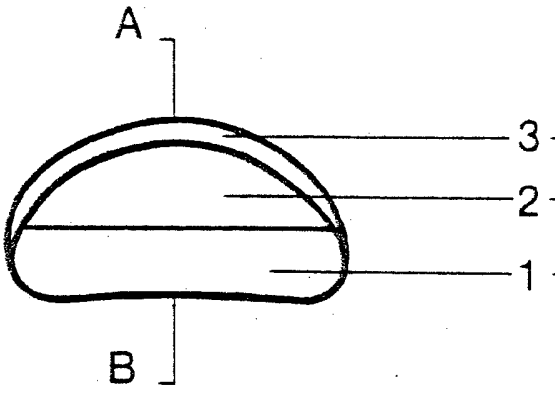

Fig. II

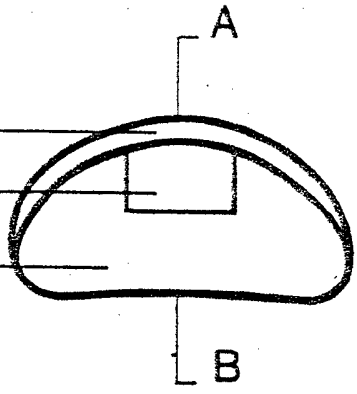

Fig. III

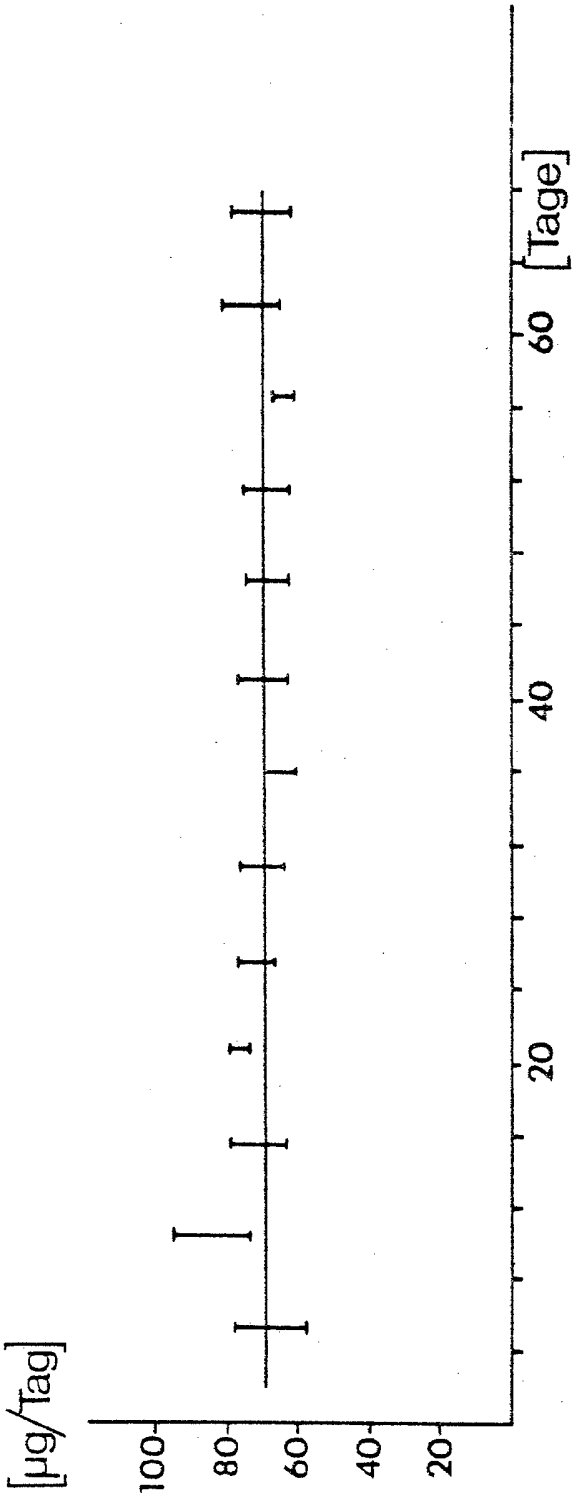

Fig. IV