



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 94118

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61D 7/00

A61K 9/00

A61K 31/56

A61P 15/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПІРАЛЬНА СИСТЕМА ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ

1

(21) a200904253
(22) 19.11.2007
(24) 11.04.2011
(86) PCT/EP2007/062514, 19.11.2007
(31) 06124377.0
(32) 20.11.2006
(33) EP
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.
(72) ДРІАНСОУРТ МАРК-ЕНТОІН, FR, ДЕ Г'РААФФ
ВОУТЕР, NL, БУТТАФОКО ЛАУРА, NL, ПАЙОТ
ФАБРИСЕ, FR, ВЕЕНСТРА ГАРМ, NL, ВОСС РЕНЕ,
NL
(73) Н.В. ОРГАНОН, NL, ІНТЕРВЕТ ІНТЕРНЕС-
НАЛ Б.В., NL
(56) WO 2004/103336 A, 02.12.2004
US 3892238 A, 01.07.1975
GB 1119674 A, 10.07.1968
US 2006/051391 A1, 09.03.2006
(57) 1. Спіральна лікувальна ветеринарна систе-
ма, здатна до введення ліків у вагінальну порож-
нину самиці ссавця (виключаючи людину), яка ві-
дрізняється тим, що
включає тришарове полімерне волокно, яке вклю-
чає полімерне осердя, що містить ліки, полімерний
проміжний шар, що містить ліки і покриває осердя,
і полімерну оболонку, що містить ліки і покриває
проміжний шар;
має спіральні завитки у кількості від 1 до більше
10;
зовнішній розмір системи після вкладання її у за-
значену порожнину суттєво збігається з внутрішнім
розміром зазначеної порожнини у місці шийки і
полімерний матеріал у зазначеному полімерному
осерді, зазначеному полімерному проміжному ша-
рі і зазначеній полімерній оболонці включає ети-
ленвініловий ацетатний співполімер.
2. Система за п. 1, яка відрізняється тим, що має
спіральні завитки у кількості від 1,5 до 5.
3. Система за п. 1 або п. 2, яка відрізняється тим,
що її виготовляють екструзією або співекструзією.
4. Система за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізня-
ється тим, що розчинність ліків при 37 °C у поліе-
тиленвініловій ацетатній матриці, яка містить 28 %

2

вінілацетату (за масою), становить більше 0,03 %
(за масою).

5. Система за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізня-
ється тим, що ліки мають молекулярну масу мен-
ше 900 дальтон.

6. Система за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізня-
ється тим, що у ній використано етиленвінілові
ацетатні співполімери з вмістом вінілацетату від 6
% до 40 %.

7. Система за будь-яким з пп. 1-6, яка відрізня-
ється тим, що ефективність введення ліків нею
становить щонайменше 60 %.

8. Система за будь-яким з пп. 1-7, яка відрізня-
ється тим, що ліки є стероїдами.

9. Система за будь-яким з пп. 1-8, яка відрізня-
ється тим, що ліками є альтреногест.

10. Спосіб контролю репродуктивної функції сами-
ці ссавця (виключаючи людину), який включає
операції:

(i) розміщення системи введення ліків за п. 9 у
вагінальному тракті і

(ii) утримання цієї системи у вагінальному тракті
протягом щонайменше приблизно 7 днів.

11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що
пригнічує тічку у самиці ссавця (виключаючи лю-
дину).

12. Спосіб оптимізації репродуктивної функції са-
миці ссавця (виключаючи людину), який включає
операції:

(i) розміщення системи введення ліків за п. 9 у
вагінальному тракті і

(ii) утримання цієї системи у вагінальному тракті
протягом щонайменше приблизно 7 днів.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 10-12, який відрізня-
ється тим, що ссавець є домашньою або сільсько-
господарською твариною.

14. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що
сільськогосподарською твариною є кінь, свиня або
велика рогата худоба.

15. Спосіб виготовлення тришарової системи вве-
дення ліків за п. 1, який включає: (i) приготування
лікувальних гомогенних гранул полімерів осердя і
проміжного шару;

(13) C2

(11) 94118

(19) UA

(ii) співекструзію полімерних гранул осердя і гранул проміжного шару з гранулами полімерної оболонки для формування тришарової системи введення ліків;

(iii) розрізання волокна на спіральні пружини або навівання пружин з волокна в окремому процесі.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що операція (i) включає:

(a) мелення полімеру;

(b) змішування меленого полімеру як сухого порошку з ліками, що підлягають завантаженню у проміжний шар;

(c) змішування меленого полімеру як сухого порошку з ліками, що підлягають завантаженню в осердя;

(d) змішану екструзію отриманих порошкових сумішей операцій (b) і (c);

(e) розрізання отриманих волокон лікувального полімеру на гранули для отримання гранул проміжного шару і гранул осердя;

(f) змащування гранул проміжного шару і гранул осердя змащувачем, причому операції (b) і (c) є взаємозамінними.

Винахід стосується спіральних лікувальних ветеринарних систем, призначених для введення ліків у вагінальну порожнину ссавця (виключаючи людину) і способу їх виготовлення.

Системи введення ліків у вагіну є добре відомими. У US 4 237 885 описано систему контрольованого введення ліків, яка має трубчастий елемент, навитий навколо оправки для створення множини безперервних переплєтених спряжених елементів з попарно з'єднаними кінцями для утворення замкнутого вигнутого пристрою.

Тривалість утримання інтравагінальних губок з альтерногестом для кобил була описана у Palmer, *Journal of Reproduction and Fertility*, suppl. 27 (1979), 263-270.

У WO9740776 описано інтравагінальний пристрій змінної геометрії (CIDR[®]) для великої худоби, овець, оленів і кіз з матрицею з вулканізованої силіконової гуми, який містить більше 5% прогестерону відносно маси матриці і має площу зовнішньої поверхні 75 см² або більше, яка контактує з вагінальною мембраною і/або вагінальними рідинами.

У WO2004/105854A описано спіраль для локального розподілення ліків у тканині ссавця, виготовлену з відрізка гнучкої трубки з ліками, закритої на кінцях.

Відомими є численні вагінальні кільця. Наприклад у US 4 292 965 описано інтравагінальне кільце для використання як контрацептив, яке має інертне еластомерне осердя, оточуючий його лікувальний шар і зовнішній інертний еластомерний шар, і описано спосіб виготовлення такого кільця. Як приклад, описано Інтравагінальні кільця, виготовлені з силіконової гуми, які містять левоноргестрел і 17 β -естрадіол. У EP 0876815 описано вагінальне кільце, призначене для одночасного вивільнення прогестогенної стероїдної сполуки і естрогенної стероїдної сполуки у фіксованому фізіологічному відношенні протягом тривалого часу. Ця система введення ліків включає щонайменше одну камеру, яка включає термопластичне полімерне осердя, що містить суміш прогестегенних і естрогенних сполук, і термопластичну полімерну оболонку, причому прогестогенну сполуку спочатку розчиняють у полімерному серцевинному матеріалі з відносно незначним перенасиченням. Бажаними термопластичними полімерами є етилен-

вінілові ацетатні (EVA) співполімери. Такі контрацептивні вагінальні кільця є у продажу під назвою Nuvaring[®] (від Organon, Netherlands).

Вагінальну вкладку для лікування хвороб описано у US2003/0149334. Вона має тіло, сформоване з гнучкого матеріалу, який дозволяє згинати його у спіраль для надання циліндричної форми, що дозволяє вкладці розширятись, контактуючи з притисканням з внутрішніми стінками вагіни. Її використовують для контрольованого постійного вивільнення ліків при лікуванні хвороб усередині або поза генітальним трактом.

Описано систему для вагінального введення у коней з використанням спеціальних лікувальних накладок, приєднаних до "дугової" носійної системи з двома S-подібними плечами, які можуть згинатись при введенні у вагіну і створювати напруження, достатнє для утримання цього пристрою протягом усього періоду лікування (Cue Mare[®]). Ця система створює постійне подразнення вагіни (J.B., Grimmet, *Theriogenology* 58 (2002) 585-587).

У US 3 892 238 описано спіральний анкер для утримання ліків (PRID), призначений для їх введення і утримання у порожнинах тіла, який має утримуючу ліки поверхню спіральної форми, яку підтримує ліки, призначені для введення, і анкер для утримання комбінації ліків, описаний вище, з ліками на ньому, у формі стрічки або однорідного шару. Такий анкер утримується у вагіні завдяки спіральній формі з діаметром, що збільшується у процесі введення. У документі зазначено, що для утримання анкера у належному положенні необхідним є закріплення спіралей, розташованих з інтервалом, у тканині. Анкер створює постійний тиск на вагінальну стінку для відвернення його виштовхування і для утримання у порожнині, щоб забезпечити цим вивільнення ліків. Після видалення пристрою спостерігались вагініт і значні гнійні витоки у значній кількості кобил (Dusart, P. et al (2006). *Proc 9th congress of World Equine Veterinary Association*, Marrakech, pp 239-241; Handler, J., et al. (2006). *Theriogenology* 65, 1145-1158). Слід відзначити, що у US 3 892 238 не описано використання цієї системи для подачі ліків з лікувальним волокном.

Задачею винаходу є створення системи введення ліків, в якій швидкість їх вивільнення може бути контрольованою відповідно до терапевтичних

і зоотехнічних вимог у самиць різних ссавців (виключаючи людину).

Ще одною задачею винаходу є створення системи, яка може бути легко і обережно вкладена у вагінальну порожнину самиці ссавця (виключаючи людину) і легко видалена.

Іншою задачею винаходу є створення ветеринарної системи введення ліків з високою тривалістю утримання протягом лікувального періоду тривалістю декілька тижнів і з високою толерантністю, тобто без подразнення вагінальної тканини і запалення.

Задачею винаходу є також створення легкої у виготовленні системи введення ліків для самиць ссавців (виключаючи людину), яка дозволяє точно встановлення тривалості утримання систем згідно з масою ссавця і ефективних рівнів у крові відповідно до терапевтичних або зоотехнічних показань шляхом надання пружині заздалегідь визначеної довжини відрізанням перед введенням.

Ще одною задачею винаходу є створення ветеринарної системи, здатної до точного встановлення тривалості утримання без зниження механічних якостей пружини при встановленні довжини систем.

Крім того, задачею винаходу є створення ветеринарної системи з високою здатністю включати широкий набір ветеринарних ліків і високою ефективністю введення ліків.

Задачею винаходу є також створення системи введення, яке може мати будь-яке - від низького до високого - навантаження ліками і може постачати ліки з контрольованою корисною швидкістю протягом тривалого часу.

Іншою задачею винаходу є створення системи введення, здатної постачати ліки з контрольованою корисною швидкістю протягом періоду, що перевищує один місяць.

Ще одною задачею винаходу є створення системи, в якій механічні якості і характеристики вивільнення ліків можуть бути побудовані і оптимізовані незалежно.

Задачею винаходу є, крім того, створення способу контролю репродуктивної функції і пригнічення тічки у самиць ссавців (виключаючи людину), який включає операції розташування системи введення ліків згідно з винаходом у вагінальному тракті і утримання цієї системи у вагінальному тракті протягом щонайменше 7 днів.

Іншою задачею винаходу є створення способу оптимізації репродуктивних функцій у самиць ссавців (виключаючи людину), який включає операції розташування системи введення ліків згідно з винаходом у вагінальному тракті і утримання цієї системи у вагінальному тракті протягом щонайменше 7 днів.

Згідно з винаходом запропоновано спіральну лікувальну ветеринарну систему, призначену для введення ліків у вагінальну порожнину самиці ссавця (виключаючи людину), яка містить тришарове полімерне волокно, яке містить полімерне осердя, що містить ліки, полімерний проміжний шар, який містить ліки, що покривають осердя, і полімерну оболонку, яка містить ліки, що покривають проміжний шар, причому:

- ця система включає ряд спіралей у кількості від 1 до більш, як 10,

- зовнішні розміри системи після вкладки у зазначену порожнину суттєво збігаються з внутрішніми розмірами зазначеної порожнини у місці шийки і

- полімерний матеріал зазначеного полімерно-го осердя, зазначеного полімерного проміжного шару і зазначеної полімерної оболонки включає етилен-вініловий ацетатний співполімер.

Спіральна система введення ліків згідно з винаходом може бути вкладена у вагінальні порожнини самиць ссавців (виключаючи людину).

Далі розглядаються втілення винаходу, а саме, спіральної системи введення ліків для вагінального застосування. У подальшому терміни "вагінальна пружина", "пружина", "спіральна лікувальна ветеринарна система" і "спіральна система введення ліків" використовуються як взаємозамінні.

Оскільки винахід стосується пристрою для введення ліків для інтравагінального використання у самиць ссавців (виключаючи людину), зокрема, домашніх або сільськогосподарських тварин, наприклад, коней (кобил), свиней (свиноматок) або рогатої великої худоби (корів або телиць), його використання концентрується, головним чином, на показаннях для самиць, включаючи контрацепцію, контроль репродуктивної функції, підтримання вагітності, пригнічення тічки, оптимізацію репродуктивної ефективності і регуляцію овуляційної функції для уможливлення штучного запліднення, IVF (запліднення in-vitro) і пов'язані з цим технології, а також перенесення зародка. Вагінальний шлях введення може також забезпечити виконання зоотехнічних вимог, наприклад, оптимізацію режиму росту і якості м'яса.

Контроль репродуктивної функції включає синхронізацію періоду тічки і овуляції у групах самиць ссавців (виключаючи людину) у періоді розмноження (для видів, що мають такий період), а також індукування і синхронізацію тічки і овуляції у групах самиць ссавців (виключаючи людину), які не є у циклі під час лікування (не у періоді розмноження, у періоді сексуальної неактивності). Контроль репродуктивної функції включає також пригнічення тічки у ссавців (виключаючи людину), якщо вона негативно впливає на виконання твариною, наприклад, кобилою її функцій, наприклад у перегонах, стрибках або шоу.

Оптимізація репродуктивної ефективності включає поліпшення плодючості, пов'язане з точним визначенням часу овуляції (це дозволяє здійснювати штучне запліднення за декілька год. перед овуляцією). Це, крім того, включає відвертання ранньої смерті ембріону у самиць (виключаючи людину), які мають субоптимальні концентрації прогестерону після овуляції.

В описі винаходу спіральність означає форму волоконної спіралі з більш, ніж одним завитком і з нез'єднаними кінцями (Фіг.2). Спіралі системи можуть мати різні форми, наприклад, овальні, еліптичні, тороїдальні, трикутні, квадратні, гексагональні, октагональні тощо і їх комбінації. Бажаною є суттєво кругла форма завитків, які можуть бути переплетеними.

Вагінальні кільця не є спіральними і, як було виявлено, погано утримуються у вагінальній порожнині ссавців (виключаючи людину).

Лікувальні засоби завантажують ліками. При виготовленні лікувального тришарового полімерного волокна ліки можуть бути завантажені лише у лише проміжний шар, у проміжний шар і осердя, у проміжний шар і оболонку або у проміжний шар, осердя і оболонку. Лікувальне волокно завантажують щонайменше одним типом ліків.

Термін "ліки" тут включає взагалі одну або більше сполук, які можуть бути введені в ефективних кількостях для створення терапевтичної дії. У бажаному втіленні ліки є стероїдними і включають прогестогенні, андрогенні і естрогенні речовини. У більш бажаному втіленні ліки вибирають з групи, яку складають прогестерон, тренболон ацетат, естрадіол, альтреногест і меленгестрол ацетат (MGA). У найкращому втіленні ліками є альтреногест.

В одному з втілень бажаними є ліки з розчинністю насичення вище 0,03% (за масою) у поліетилен-вініловій ацетатній матриці, яка містить 28% (за масою) вініл ацетату (EVA 28). В іншому втіленні бажаними є ліки з розчинністю насичення >0,3% (за масою), у ще одному втіленні бажаними є ліки з розчинністю насичення >1,0% (за масою), і у ще одному втіленні бажаними є ліки з розчинністю насичення >3,0% (за масою) Розчинність можна виміряти, як це описано у Laarhoven, J.A.H., et al. (2002). International Journal of Pharmaceutics 232, page 165. Для цього півки полі-EVA занурюють у насичений водний розчин ліків при 25°C і 37°C. Після досягнення рівноваги півки аналізують на вміст ліків за допомогою РХВТ.

В одному з втілень бажаними є ліки з молекулярною масою < 1000 дальтон, в іншому втіленні - ліки з молекулярною масою < 700 дальтон, у ще одному втіленні - ліки з молекулярною масою < 500 дальтон і навіть з молекулярною масою < 400 дальтон.

В одному з втілень вміст ліків у проміжному шарі становить 1-70% (за масою), в іншому втіленні - 10-70% (за масою), у ще одному втіленні - 25-65% (за масою) і в іншому втіленні - приблизно 35-45% (за масою).

У пристрої для введення згідно з винаходом всі полімерні шари містять ліки. Коли у процесі виготовлення пружини ліки завантажують, наприклад, в один з полімерних шарів пружини, тобто в оболонку, у проміжний шар або в осердя, під час процесу виготовлення і/або під час зберігання пружини ліки дифундують в інші полімерні шари до досягнення рівноваги концентрацій. Фіг.1 містить поперечний перетин волокна тришарової системи введення ліків. Форма цього перетину є суттєво круглою або суттєво еліптичною. Бажаною є кругла форма.

Спіральна вагінальна пружина може мати велику кількість завитків для створення поверхні, достатньої для постачання ефективної кількості ліків з контрольованою швидкістю протягом тривалого часу. Перевагою спіральної пружини є те, що перед її введенням частину завитків пружини можна відрізати до заздалегідь визначеної довжини

для точного визначення тривалості утримання системою згідно з масою самиці ссавця.

Для забезпечення належного вкладення системи у вагінальну порожнину, кількість завитків у системі лежить у межах, ширших за 1:10, бажано, у межах 1,5:5, більш бажано, у межах 2:5.

Полімерний матеріал у полімері осердя, полімері проміжного шару і полімері оболонки включає термопластичний етилен-вініловий ацетатний співполімер (EVA). EVA використано у тришаровій пружині згідно з винаходом завдяки його відмінним механічним і фізичним якостям, зокрема, гнучкості. Полімерний матеріал може бути сумішшю етилен-вінілового ацетатного співполімеру і будь-якого придатного до екструзії термопластичного полімеру або еластомерного, придатного для фармацевтичного застосування, наприклад, поліетилену низької щільності, поліуретанів і стирол-бутадієнових співполімерів. Бажано, щоб полімерний матеріал осердя, проміжного шару і оболонки включав щонайменше 50% (за масою), більше бажано, щонайменше 80% (за масою), найкраще щонайменше 95% (за масою) етилен-вінілового ацетатного співполімеру. Співполімери EVA для осердя, проміжного шару і оболонки можуть бути такого ж або різних сортів. Співполімером може бути будь-який комерційний етилен-вініловий ацетатний співполімер, наприклад, такі фірмові продукти, як Elvax, Evatane, Lupolen, Movriton, Ultrathene, Ateva і Vestypar. Ці етилен-вінілові ацетатні співполімери можуть мати різні рівні якості залежно від кількості вініл-ацетату у співполімері.

Наприклад EVA 28 (Ateva 2820A) є співполімером з вмістом вініл-ацетату (VA) приблизно 28%; EVA 33 (Ateva 3325AC) містить приблизно 33% VA; EVA 18 (Ateva 1821A) містить приблизно 18% VA і EVA 9 (Ateva 1070) містить приблизно 9% VA.

В іншому втіленні осердя тришарової пружини включає етилен-вініловий ацетатний співполімер з вмістом вініл-ацетату менше 18%, бажано, менше 10%.

У ще одному втіленні і осердя, і проміжний шар виготовлені з етилен-вінілового ацетатного співполімеру одного рівня якості. Товщина оболонки і вміст і вініл-ацетату у ній впливають на тривалість утримання ліків. Чим тоншою є оболонка і чим вищим є вміст вініл-ацетату у ній, тим більшою є тривалість утримання ліків.

В одному з втілень використано співполімери EVA з вмістом вініл-ацетату 0-40%. В іншому втіленні використано співполімери EVA з вмістом вініл-ацетату 6-40%. у ще одному з втілень використано співполімер EVA з вмістом вініл-ацетату 6-33%. В одному з втілень використано співполімери EVA з вмістом вініл-ацетату 9-33%. В іншому втіленні осердя виготовлено з EVA 9 або 28. У ще одному втіленні оболонку виготовлено з співполімерів EVA з вмістом вініл-ацетату 6-33% або 9-33%, наприклад, EVA 9, EVA 15, EVA 18, EVA 28 або EVA 33. В іншому втіленні оболонку виготовлено з EVA 33. Відомо, що зниження вмісту вініл-ацетату у співполімерах EVA підвищує жорсткість виготовленої з них вагінальної пружини. Крім того, збільшення діаметру волокна зменшує його гнучкість.

Зовнішні розміри системи суттєво збігаються з внутрішніми розмірами вагіни у її шийці. Термін "суттєво збігається" означає, що після введення системи у місці шийки її спіральна форма і механічні якості, зокрема, гнучкість забезпечують бажаний збіг і пристосування зовнішніх розмірів систем до вагінальних стінок у цьому місці. Це відбувається завдяки такому пристосуванню пружини її зовнішньою формою і положенням, що її присутність створює невеликий тиск на відповідні частини стінок порожнини. Механічні якості і спіральна форма дозволяють пружині адаптувати її форму у напрямках уздовж її осі, перпендикулярно до її осі і у всіх проміжних напрямках згідно з фізіологічними умовами вагінальної порожнини. Ці якості уможливають бічні деформації спіральної пружини. Зрозуміло, що зовнішній розмір системи у формі "щойно від виробника" відрізнятиметься від зовнішнього розміру системи, вже вкладеної у вагінальну порожнину. Перша з цих форм може бути, наприклад, круглою, яка після вкладення до певної міри адаптується до нерегулярної внутрішньої форм вагінальної порожнини поблизу шийки.

Така висока здатність до пристосування системи згідно з винаходом є важливою, оскільки знижує тиск на внутрішні стінки вагінальної порожнини і, як наслідок, дозволяє регулювати тривалість утримання системи у самиці ссавця і регулювання толерантності для самиці, яка залежить від подразнення і запалення тканини у вагінальній порожнині після вкладення системи. Високий тиск може забезпечити високу тривалість утримання систем у лікувальному періоді, але низьку толерантність. Система згідно з винаходом демонструє як високу тривалість утримання у лікувальному періоді, так і високу толерантність для самиці як результат її спіральної форми і механічних якостей, які забезпечують точне прилаштування до вагінальних стінок з невеликим тиском на них. Конструкція системи є такою, що вона поступово зміщується назад у порожнину.

Закон дифузії Фіка (Fick) визначає вивільнення ліків з тришарової вагінальної пружини, що має полімерну оболонку. Кінетика вивільнення ліків з тришарової вагінальної пружини може бути нелінійною або, за суттю, типу нульового порядку.

Добре перевірена модель, що описує вивільнення ліків з циліндричного резервуару, покритого регулюючою мембраною (фіг.1), визначається співвідношенням:

$$dV/dt = (2\pi L D_p K_{p/s} \Delta C) / \ln(r_0/r_1),$$

де:

L - довжина волокна,

D_p - коефіцієнт дифузії сполуку у полімері оболонки,

$K_{p/s}$ - коефіцієнт розподілення сполуки між ао-лімерами оболонки і проміжного шару,

ΔC - різниця концентрацій між проміжним шаром осердя і довкіллям,

r_0 - діаметр волокна (b на фіг.2))

r_1 - радіус осердя плюс проміжний шар.

З цього рівняння можна бачити, що бажана тривалість утримання нульового порядку забезпечується, якщо права частина рівняння є константою, тобто не залежить від часу. Згідно з цим за-

коном, кількість маси, перенесеної через межу, є інверсною функцією відстані через межу. Було виявлено, що для постійності тривалості утримання бажано концентрувати сполуку у проміжному шарі між оболонкою і осердям. Оскільки у цьому випадку сполука концентрується у відносно тонкому шарі, подовження дифузії під час вивільнення є мінімальним, що призводить до більш постійної тривалості утримання з часом ((r_0/r_1) можна вважати майже константою). Концентрація сполуки у відносно тонкому шарі або невеликому об'ємі проміжного шару є перевагою, оскільки знижує початкове завантаження пружини ліками. Було також виявлено, що, якщо сполука у проміжному шарі знаходиться лише у розчиненому стані, градієнт концентрації (ΔC) буде рівномірно знижуватись з часом і, як наслідок, тривалість утримання dM/dt буде знижуватись (відхилятись від кінетики вивільнення нульового порядку). Отже, бажано, щоб сполука у такій тришаровій пружині знаходилась у твердій формі.

Порівняно з двошаровою системою перевагою тришарової системи є можливість незалежного налаштування і оптимізації як механічних характеристик, так і характеристик вивільнення ліків. Співполімери EVA з відносно низькими вмістом вінілацетату були обрані для осердя для отримання високих тривалостей утримання у періодах лікування і високої толерантності для самиці. Високий вміст вінілацетатів може забезпечити бажану швидкість контрольованого введення ліків самицями різних ссавців (виключаючи людину) згідно з різними терапевтичними і зоотехнічними показаннями. У тришаровій системі згідно з винаходом співполімери з відносно низьким вмістом вінілацетату можуть бути використані як матеріал осердя, а лікувальний проміжний шар може включати співполімери з відносно високим вмістом вінілацетату. У системі матеріал осердя можна змінювати для отримання бажаних механічних якостей без значного впливу на тривалість утримання ліків, а матеріал проміжного шару можна змінювати для отримання бажаних тривалостей утримання ліків без суттєвого впливу на механічні якості системи. Крім того, система включає полімерну оболонку, яка відвертає безпосередній контакт між насиченим ліками проміжним шаром і вагінальною слизовою і цим знижує ризик пікового вивільнення ліків з проміжного шару і локального подразнення внаслідок безпосереднього контакту з цими ліками.

Конструкція тришарових пружин дозволяє отримувати пружини з низьким початковим вмістом ліків. Крім того, у тришарових пружинах товщину оболонки і проміжного шару, а також матеріал оболонки можна змінювати. Завдяки цьому період часу, протягом якого підтримується терапевтична ефективність утримання, може бути модифікована таким чином, щоб низький залишковий вміст ліків у пружин міг бути отриманий наприкінці періоду вичерпання проміжного шару. Крім того, у тришарових пружинах, де ліків проміжному шарі достатньо лише для досягнення потрібної кінетики введення, ефективність використання ліків може бути підвищена використанням для осердя полімеру з дуже низькою розчинністю для цих ліків.

Висока ефективність введення ліків дає переваги з точки зору не лише економіки, але й екології. Спиральна пружина згідно з винаходом має ефективність введення ліків щонайменше 55%, бажано, щонайменше 70%.

У спіральній пружині згідно з винаходом оболонка, виготовлена етилен-вінілового ацетатного співполімеру, має товщину від 40 до 300 мкм і вміст вініл-ацетату від 5 до 35%, зокрема, оболонка містить етилен-вініловий ацетатний співполімер з вмістом вінілацетату 25-35%. Така оболонка забезпечує високі розчинність ліків і дифузійні якості і завдяки цьому забезпечує контрольоване введення ліків самицям різних ссавців (включаючи людину) згідно з різними терапевтичними і зоотехнічними вимогами протягом тривалих періодів часу. У спіральній пружині згідно з винаходом тіло осердя звичайно містить етилен-вініловий ацетатний співполімер з 2-30%, бажано, 5-15%, найкраще з 8-11% вініл-ацетату. Вміст вініл-ацетату може бути визначений потенціометричним титруванням, ІЧ- і ЯМР-аналізом, описаними у літературі.

Вагінальну пружину винаходу можна виготовляти екструзією, наприклад, співекструзією і екструзією сумішей. Для отримання матеріалу лікувального волокна, осердя або проміжного шару ліки змішують з співполімером EVA. Головною операцією у процесі змішування є екструзія суміші. Для цього суміш ліки/співполімер EVA (тобто проміжний шар, що містить ліки) співекстругують з матеріалами осердя і оболонки, отримуючи тришарове волокно. Отримане тришарове волокно розрізають на відрізки бажаної довжини і кожний відрізок формують у пружино-формульованому пристрої за добре відомою процедурою. Потім пружини пакують, наприклад, у відповідні пакети, після (якщо це потрібно) стерилізації і дезінфекції.

Фахівець легко встановить оптимальні умови цього процесу, зокрема температуру і швидкість екструзії і повітряний проміжок, потрібні для виготовлення тришарового волокна з ліками, базуючись на відомих способах і процедурах, а також на даному описі з прикладами. Температура екструзії суміші ліки/співполімер EVA становить від 80°C до 170°C, наприклад, 105°C. Температури співекструзії тришарового волокна становлять від 80°C до 170°C, наприклад, 105°C-130°C.

Багато, щоб температура екструзії була нижчою за температуру плавлення ліків, щоб уникнути розплавлення ліків під час екструзії і таких явищ, як затримана кристалізація. Для альтернативної температури екструзії має бути нижче приблизно 118°C.

Вагінальна пружина згідно з винаходом може бути виготовлена у будь-якому практичному розмірі. Система може бути сформована для введення ліків у вагінальну порожнину самиці будь-яких ссавців (включаючи людину), зокрема, домашніх тварин або сільськогосподарських тварин, наприклад, коней (кобил), свиней (свиноматок) і рогатої великої худоби (корів або телиць).

В одному з втілень винаходу пружину для кобил виготовляють з діаметром волокна приблизно 4,0-8,0 мм, бажано, 4,5-6,5 мм. В іншому втіленні зовнішній діаметр спіралі становить приблизно 50-

90 мм, бажано, приблизно 65-90 мм. В одному з втілень для свиней щойно виготовлена пружина має діаметр волокна приблизно 4,0-7,0 мм, бажано, приблизно 4,5-6,5 мм. У ще одному втіленні для свиноматок зовнішній діаметр пружини становить приблизно 25-60 мм, в іншому втіленні - приблизно 35-70 мм.

У бажаному втіленні винаходу передбачено вкладення спіралі у вагіну кобил, свиноматок, корів або телиць.

Винахід включає спосіб виготовлення тришарової системи для введення ліків з завантаженням ліків у проміжний шар, який включає:

(i) приготування лікувальних гомогенних гранул полімеру проміжного шару;

(ii) співекструзію полімерних гранул осердя і гранул проміжного шару з гранулами полімерної оболонки для формування тришарової системи введення ліків;

(iii) відбирання волокна на котушку для отримання спіральної форми з подальшим розрізанням волокна на спіральні пружини або завивання пружини з волокна в окремому процесі.

Виготовлення лікувальних гомогенних гранул полімеру проміжного шару включає:

a. мелення полімеру;

b. змішування меленого полімеру як сухого порошку з ліками, що підлягають завантаженню у проміжний шар;

c. змішану екструзію отриманої порошкової суміші;

d. розрізання отриманих волокон лікувального полімеру на гранули, для отримання гранул проміжного шару;

e. змащування проміжних гранул змащувачем.

Винахід також включає спосіб виготовлення тришарової системи введення ліків ліками, завантаженими у проміжний шар і осердя, який включає:

(i) приготування лікувальних гомогенних гранул полімеру проміжного шару; приготування лікувальних гомогенних гранул полімеру осердя;

(ii) співекструзію гранул осердя і гранул проміжного шару з гранулами полімеру оболонки для отримання тришарової системи введення ліків;

(iii) відбирання волокна на котушку для отримання спіральної форми з подальшим розрізанням волокна на спіральні пружини або завивання пружини з волокна в окремому процесі..

Виготовлення лікувальних гомогенних гранул полімеру осердя лікувальних гомогенних гранул полімеру проміжного шару включає:

a. мелення полімеру;

b. змішування меленого полімеру як сухого порошку з ліками, що підлягають завантаженню у проміжний шар;

c. змішування меленого полімеру як сухого порошку з ліками, що підлягають завантаженню в осердя;

c. змішану екструзію отриманої порошкової суміші з операцій (b) і (c);

d. розрізання отриманих волокон лікувального полімеру на гранули, для отримання гранул проміжного шару;

e. змащування проміжних гранул змащувачем.

причому операції (b) і (c) є взаємозамінними.

Приклад 1. Приготування тришарової вагінальної пружини і аналіз in-vitro на тривалість утримання ліків

Були приготовлені 10 тришарових волокон (A1-A2, B1-B7 і C1). Кожне з волокон було приготовлене за такою процедурою.

Пікове завантаження полімерних гранул

Двома послідовними операціями було здійснене гомогенне змішування альтреногесту з полімером (етилен-вініл-ацетатом з 33%-м вмістом вініл-ацетату, EVA33). Першою операцією змішували ліки і порошковий полімер як сухі порошки у барабані з нержавіючої сталі, використовуючи Rhonrad (принцип Barrel-hoop), з фіксованою швидкістю обертання приблизно 47 об./хвил. протягом 60 хвил. Цю першу операцію змішування порошоків виконували для змішування полімеру і ліків для проміжного шару (полімерний порошок і альтреногест). Потім гомогенізовану порошкову суміш екстругували, використовуючи 25 мм співовертальний екструдер для сумішей з подвійним гвинтом (Berstoff ZE25), і отримані лікувальні полімерні волокна різали на гранули гранулятором Scheer, отримуючи таким чином партію гранул проміжного шару. Після гранулювання цю партію змащували стеаратом магнію для сприяння наступній операції (співекструзії). Склад гранул цієї партії, використаних для виготовлення тришарового волокна, наведено у Таблиці 1.

Таблиця 1

Матеріал	Склад (%)
Альтреногест	40
EVA 33*	59,9
Стеарат магнію	0,1
Усього	100

* - співполімер EVA (Ateva).

Тришарова співекструзія

Для тришарової екструзії був використаний Fournе Tricomponent Monofil Spinning plant tri-co-extruder (25/18/18 мм). Три екструдери були з'єднані трикамерним обертальним блоком (Fournе) з трьома окремими обертальними насосами (для контролю об'ємної витрати потоку (потоку розплаву) кожного шару). Три потоки розплаву об'єднували у фільтері, отримуючи волокно з трьома шарами. Був використаний капіляр 4,3 мм.

Волокна екстругували при температурах 95°C (проміжний шар), 100°C (оболонка) і 130°C (осердя). Обертальний блок був встановлений на 105°C. Швидкість обертання підстроювали для отримання бажаного діаметра волокна 5,0 мм, а бажану товщину оболонки і проміжного шару отримували коригуванням обертальних насосів. Кожну з партій тришарового волокна (A1-A2 і B1-B7) виготовляли з належною швидкістю обертання і настроюванням насосу. Через приблизно 5 хвил. потрібної співекструзії кожної партії тришарове волокно відбирали на трубчасту скляну оправку, що рухалась поступально-обертально, отримуючи таким чином спіральну пружину. Діаметр волокна виміряли на початку, у середині і наприкінці виготовлення кожної партії лазерним мікрометром і реєстрували результати.

Лікувальні волокна екстругували з швидкістю 0,6 м/хвил. і відбирали з швидкістю обертання 0,55 м/хвил. (партії A і C1) або 1,1 м/хвил. (партія B) (Таблиця 2).

Розміри волокна

Розміри волокна (діаметр, товщина проміжного шару і товщина оболонки) визначали безпосередньо після обробки на спіральних пружинах з 3 завитками. Діаметр волокна виміряли лазерним вимірювачем товщини (Zumbach). Товщину проміжного шару і оболонки виміряли, використовуючи мікроскоп (Jena). Результати для лікувальних партій наведено у Таблиці 2 разом з вмістом альтреногесту у різних волокнах.

Таблиця 2

Розміри волокна і вміст альтреногесту у 5,0-міліметрових лікувальних волокнах, виготовлених потрібною співекструзією з швидкістю екструзії 0,6 м/хвил

Партія	Діам. волокна (мм)	Проміжний шар (мкм)	Шар оболонки (мкм)	Полімер оболонки*	Полімер осердя*	Вміст альтреногесту (мг/157 мм)	Зовн. діам. (мм)	Кількість завитків
A1	4,8	280	153	EVA 33	EVA 9	263	70	2
A2	5,0	132	120	EVA 33	EVA 9	139	70	2
B1	4,9	88	130	EVA 33	EVA 9	89	40	3
B2	5,0	113	131	EVA 33	EVA 9	125	40	2
B3	5,0	164	86	EVA 33	EVA 9	173	40	3
B4	5,0	227	91	EVA 33	EVA 9	239	40	2
B5	5,0	120	189	EVA 33	EVA 9	110	40	2
B6	5,0	137	134	EVA 18	EVA 9	124	40	2
B7	5,0	122	183	EVA 28	EVA 9	171	40	2
C1	5,0	993	97	EVA 18	EVA 9	784	85	3
D1	6,0	100	130	EVA 28	EVA 9	0	40	2
D2	6,0	100	80	EVA 33	EVA 9	0	40	2

Продовження таблиці 2

D3	6,0	150	130	EVA 28	EVA 9	0	55	2
D4	6,0	150	80	EVA 33	EVA 9	0	55	2
D5	6,0	130	80	EVA 33	EVA 9	0	64	2

* - співполімер EVA (Ateva).

In-vitro вивільнення альтреногесту проводили у 0,9%-й лаурилсульфат натрію (SLS) з волокна довжиною приблизно 15 см. Зразки відбирали кожного дня протягом заздалегідь визначеного періоду і часу в аналізували. Отримані тривалості утримання екстраполювали, щоб оцінити можливе вивільнення у повній пружині. Результати in vitro вивільнення альтреногесту для різних партій вагінальних пружин (Таблиця 2) показано у Таблицях 3a, b, c і d. Тривалості утримання обчислювали з 6 зразків кожного типу випробуваних спіральних пружин. Наведені значення є середніми для 6 пружин.

У табл. 3a, b, c і d наведено значення пікового вивільнення на день 1, кількість вивільнення на день 7, 10, 14 і 30 і середнє вивільнення альтреногесту за перші 7, 10, 14 або 30 днів

Таблиця 3a

in vitro вивільнення з вагінальних пружин з альтреногестом

Партія	День 1 (мг)	Середнє (дні 1-30) (мг/день)	День 30 (мг)	Довжина волокна (мм)
A1	65,8	21,0	13,2	470

Таблиця 3b

in vitro вивільнення альтреногесту з вагінальних пружин

Партія	День 1 (мг)	Середнє (дні 1-14) (мг/день)	День 14 (мг)	Довжина волокна (мм)
B3	68,5	23,3	9,8	378

Таблиця 3c

in vitro вивільнення альтреногесту з вагінальних пружин

Партія	День 1 (мг)	Середнє (дні 1-10) (мг/день)	День 10 (мг)	Довжина волокна (мм)
A2	64,2	28,3	15,7	470
B4	45,7	17,0	10,6	252

B5	27,7	12,8	10,4	252
B6	10,9	5,6	4,4	252
B7	22,0	11,1	7,6	252

Таблиця 3d

in vitro вивільнення альтреногесту з вагінальних пружин

Партія	День 1 (мг)	Середнє (дні 1-7) (мг/день)	День 7 (мг)	Довжина волокна (мм)
B1	51,7	23,3	10,8	378
B2	34,1	16,8	10,6	252

Результати показують (Таблиці 3a, b, c і d), що, змінюючи такі параметри, як діаметр волокна, товщина проміжного шару і оболонки, тип застосованого полімеру і вміст ліків, можна отримати різні характеристики вивільнення.

Приклад 2: Ефективність введення альтреногесту тришаровою спіральною пружиною

Цю ефективність можна визначити, як повну кількість вивільнених ліків системою введення наприкінці періоду лікування як частку (у %) початкового завантаження ліків. Висока ефективність є бажаною не лише з економічної, але й з екологічної точки зору, оскільки при цьому утворюється менший залишок активних ліків у пристрої після використання. У тришаровій пружині товщина оболонки і проміжного шару, а також матеріал оболонки дозволяють встановлювати тривалість утримання і, отже, ефективності пружин у кожному конкретному застосуванні. Зокрема, можна побудувати системи, в яких останній день використання відповідає часу, коли очевидним стає різке зниження швидкості вивільнення і, отже, майже повне вичерпання проміжного шару.

Ефективність альтреногесту обчислюють через залишковий вміст альтреногесту після використання in vivo згідно з втіленнями A1, A2, B1, B3 і B5 (Таблиця 2). Ефективністю є щонайменше процентний вміст, наведений у Таблиці 4.

Таблиця 4

Ефективність (%) спіральних пружин (склад згідно з Таблицею 2)

Партія	Ефективність (щонайменша) альтреногесту пружини (%)	Оболонка (мкм)	Полімер° оболонки	Вміст альтреногесту (мг/157 мм)
A1 (кобили)	73 (30 днів)	153	EVA 33	263
A2 (кобили)	62 (10 днів)*	120	EVA 33	139
B1 (свиноматки)	72 (7 днів)*	130	EVA 33	89
B3 (свиноматки)	72 (14 днів)*	86	EVA 33	173
B5	72**	189	EVA 33	110

* співполімер EVA (Ateva) applied.

° тривалість лікування

** обчислено за результатами in vitro

Ефективність даних пружин є на 60% кращою за ефективність, показану PRID® і описану у US 3 892 238, і є вищою за ефективність вивільнення, проголошену для останніх вкладень CIDR® (62% початкової кількості ліків) (M.J. Rathbone, J. Control. Rel. 85 (2003) 105-115). Пружини згідно з винаходом показують високу ефективність введення ліків.

Клінічну ефективність деяких з описаних втілень також визначали, оцінюючи затримку, локальну толерантність і клінічну ефективність (тобто синхронізацію тічки після видалення пружини) вагінальних пружин in vivo. Результати містить Таблиця 5. Склади партій A2, B1, B3 і C1 наведено у Таблиці 2

Таблиця 5

Клінічне оцінювання вагінальних пружин

Партія	Утримання in situ (% днів/тварина)	Вагінальні виділення	Синхронізація тічки ((% тварин)
A2 (кобили (n=4))	100 (10 днів*)	відсутні	100
B1 (свиноматки) (n=7)	100 (7 днів*)	незначні (день 0,3-1,7)	100
B3 (свиноматки) (n=12)	85 (14 днів*)	незначні (день 0,3-1,7)	100
C1 (кобили) (n=4)	100 (120 днів*)	відсутні	-**

* тривалість лікування

** клінічний показник 120 днів означає пригнічення тічки

Приклад 3. Тривалості утримання і толерантність до вагінальних пружин у кобил

Спіральні пружини згідно з винаходом вкладали глибоко у вагіни кобил навколо шийки. Систему легко вкласти у вагінальну порожнину. Наявність

вагінальних виділень і подразнення оцінювали у 8 кобил, які отримували лікування протягом 10 або 30 днів завантаженими альтреногестом тришаровими спіральними пружинами партій A1 і A2 (Таблиця 5).

Таблиця 6

Спіральні пружини, виготовлені з тришарових волокон, що містять альтреногест у проміжному шарі (для кобил)

Партія	Діаметр волокна (мм)	Зовн. діаметр спіралі (мм)	Кільк. завитків	Проміжний шар (мкм)	Оболонка (мкм)	Полімер° оболонки	Вміст альтреногесту (мг/157 мм)
A1	4,8	70	2	280	153	EVA 33	263
A2	5,0	70	2	132	120	EVA 33	139

° співполімер EVA (Ateva).

Всі пристрої утримувались з бажаною тривалістю. Як наслідок, тривалість утримання у період лікування становила 100% для обох типів пристрою. Протягом лікування спостерігалось постійне зсування пружин назад. Локальна толерант-

ність була дуже високою. Ніяких шкідливих проявів або вагінальних виділень не виявлено.

Приклад 4. Тривалості утримання і толерантність до вагінальних пружин у свиноматок

Спіральні пружини згідно з винаходом вкладали глибоко у вагіни свиноматок навколо шийки. Наявність вагінальних виділень і подразнення оцінювали у 12 свиноматок, які отримували лікування

протягом 7 або 14 днів завантаженими альтреногестом тришаровими спіральними пружинами партій В1-В4 (Таблиця 7).

Таблиця 7

Спіральні пружини, виготовлені з тришарових волокон, що містять альтреногест у проміжному шарі (для свиней)

Партія	Діаметр волокна (мм)	Зовн. діаметр спіралі (мм)	Кільк. завитків	Проміжний шар (мкм)	Оболонка (мкм)	Полімер ^о оболонки	Вміст альтреногесту (мг/157 мм)
В1	4,9	40	3	88	130	EVA 33	89
В2	5,0	40	2	113	131	EVA 33	125
В3	5,0	40	3	164	86	EVA 33	173
В4	5,0	40	2	227	91	EVA 33	239

^о співполімер EVA (Ateva).

Пружини В3 і В4 були використані у 14-денних дослідженнях і утримувались протягом 12 +/- 3 і 14 +/- 1 днів, відповідно. Відповідні швидкості вивільнення через 14 днів становили 67% і 83%. Всі свиноматки утримували пристрої протягом 14 днів і показали синхронізацію тічки через 5 днів після видалення пружини.

Пружини В1 і В2 утримувались протягом 7 днів у 100% свиноматок. Незалежно від тривалості лікування вагінальні виділення були нечастими і короткочасними.

Приклад 5. Кореляція між тривалостями утримання in vivo і in vitro тришарових пружинних систем, завантажених на 40% (за масою) альтреногестом.

Потрійною співекструзією були приготовлені 6 партій (А1, А2, В1, В2, В3 і В4) пристроїв з альтреногестом. Отримані тришарові пружини були використані у фармакокінетичних дослідженнях на кобилах і свинях. Склад партій наведено у Таблиці 10. Всі партії мали осердя з Ateva 1070 (EVA 9).

Таблиця 10

Спіральні пружини, виготовлені з тришарових волокон з альтреногестом у проміжному шарі для досліджень in vivo на кобилах і свинях

Партія	Початковий вміст альтреногену	Проміжний шар (мкм)	Довжина волокна (мм)	Оболонка (мкм)	Полімер* оболонки	Полімер* осердя	Зовн. діаметр спіралі (мм)	Кількість завитків
А1	788	280	470	153	EVA 33	EVA 9	70	2
А2	418	132	470	120	EVA 33	EVA 9	70	2
В1	214	88	378	130	EVA 33	EVA 9	40	3
В2	201	113	252	131	EVA 33	EVA 9	40	2
В3	402	164	378	86	EVA 33	EVA 9	40	3
В4	384	227	252	91	EVA 33	EVA 9	40	2

* співполімер EVA (Ateva).

Вивільнення альтреногесту in vitro (n=6) з кожної з лікувальних пружин аналізували для періоду, що дорівнював їх тривалості використання in vivo і обчислювали середню швидкість вивільнення in vitro (мг/день).

Лікувальні пружини вкладали кобилам (n=4) і свиноматкам (n=6) на певний час. Після видален-

ня визначали залишковий вміст альтреногесту у пружинах і обчислювали середню швидкість вивільнення in vivo (мг/день) Кореляцію (%) між вивільненнями in vivo і in vitro отримували з співвідношення між середніми швидкостями вивільнення in vitro і in vivo. Результати наведено у Таблиці 11.

Таблиця 11

Порівняння результатів, отриманих з тришаровими пружинами, використаними в експериментах in vitro і in vivo

Партія / тварина	Час in situ (днів)	Залишковий вміст альтреногесту після видалення (мг/один)	Середня швидкість вивільнення in vivo (мг/день)	Середня швидкість вивільнення in vitro (мг/день)	Кореляція in vivo / in vitro (%)
A1 (кобили)	30	213	19,1	21,1	90
A2 (кобили)	10	157	26,1	28,3	90
B1 (свині)	7	60	22,0	23,3	94
B2 (свині)	7	88	16,1	16,8	96
B3 (свині)	14	114	20,5	21,9	90
B4 (свині)	14	181	14,5	15,3*	95

* Після вивільнення in vitro відбувався експеримент через перші 10 днів. Значення для послідовних 4 днів екстраполювали.

В усіх випадках кореляція становить приблизно 90% між даними, обчисленими для пружин, використаними у лікуванні тварин і даними, отриманими in vitro.

Приклад 6. Легке видалення пружин з свиней. Спіральні пружини згідно з винаходом (Таблиця 2, партії D1-D4) були вклені поблизу шийки свиноматки (n=10 на партію пружин). Через 14 днів після введення пружини були видалені. Легкість видалення оцінювали як % пружин, видалених за 60 сек. з усіх свиней (Таблиця 12).

Таблиця 12

Процент пружин, видалених за 60 сек.

Партія	Видалено (%)
D1	20
D2	70
D3	90
D4	80

Приклад 7. Тривалості утримання вагінальних пружин у свиноматок

Спіральні пружини згідно з винаходом вкладали поблизу шийки свиноматок (n=10 на партію пружин). Тривалість утримання пружин з партій D4-D5 оцінювали через 7 днів після введення.

Таблиця 13

Спіральні пружини, виготовлені з тришарових волокон з альтреногестом у проміжному шарі (свиноматки)

Партія	Діаметр волокна (мм)	Зовн. діаметр завитка (мм)	Кільк. завитків	Проміжний шар (мкм)	Оболонка (мкм)	Полімер* оболонки	Вміст альтреногесту (мг/157 мм)
D4	6,0	55	2	150	80	EVA 33	0
D5	6,0	64	2	130	80	EVA 33	0

* співполімер EVA (Ateva). Тривалість утримання в обох партіях D4 і D5 100%.

Приклад 8. Довготермінове використання вагінальних пружин у кобил

Спіральні пружини згідно з винаходом вкладали глибоко навколо шийки вагіни кобил. Систему легко вклати у вагінальну порожнину. Наявність

вагінальних виділень і подразнення оцінювали у 8 кобил, які отримували лікування протягом 120 днів тришаровими завантаженими альтреногестом спіральними пружинами з партій E1 і E2 (Таблиця 14).

Таблиця 14

Спиральні пружини, побудовані з тришарових волокон
з альтреногестом у проміжному шарі (використані для кобил)

Партія	Діаметр волокна (мм)	Зовн. діаметр завитка (мм)	Кільк. завитків	Проміжний шар (мкм)	Оболонка (мкм)	Полімер* оболонки	Вміст альтреногесту (мг/157 мм)
E1	6	75	3	993	97	EVA 18	784
E2	6	75	5	491	174	EVA 18	430

* співполімер EVA (Ateva).

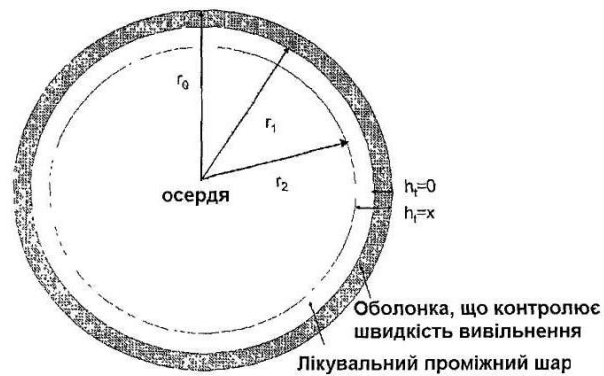
Усі пристрої утримувались протягом 120 днів. Як наслідок, тривалість утримання у період лікування становила 100% для обох типів пристрою. Протягом лікування спостерігалось постійне зсу-

вання пружин назад. Локальна толерантність була дуже високою. Ніяких шкідливих проявів або вагінальних виділень не виявлено (Таблиця 15).

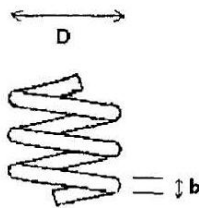
Таблиця 15

Швидкість вивільнення ліків з спіральних пружин, побудованих з тришарових волокон
з альтреногестом у проміжному шарі (використані для кобил)

Партія	Пікове вивільнення (день 1) (мг/пружина)	Середнє вивільнення (дні 3-60) (мг/день/ пружина)	Середнє вивільнення (дні 61-120) (мг/день/ пружина)	Середнє вивільнення (дні 2-120) (мг/день/ пружина)	Вивільнення (день 120) (мг/пружина)
E1	35,8	11,5	9,3	11,7	8,1
E2	39,8	14,1	12,5	14,5	11,4



Фіг. 1. Поперечний перетин тришарової системи введення ліків



Фіг. 2. Вигляд збоку вагінальної пружини згідно з винаходом
(D - зовнішній діаметр, b - діаметр (r_0) волокна)