

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 110099 (13) C2**
(51) МПК (2015.01)**A61F 6/14 (2006.01)****A61K 9/00****A61M 31/00****C08L 75/04 (2006.01)****ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2012 05152**
(22) Дата подання заявки: **30.09.2010**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2015**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **20096003**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **01.10.2009**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **FI**
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.06.2012, Бюл.№ 11**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/FI2010/050753, 30.09.2010**

(72) Винахідник(и):
Тйадер Тайна (FI),
Кальво Алонсо Улла (FI),
Інкі Пірйо (FI),
Юкарайнен Гаррі (FI),
Ютіла Ілкка (FI),
Кортесуо Пірйо (FI),
Лехтінен Юха (FI),
Луккарі-Лакс Ева (FI),
Лііткайнен Хайккі (FI),
Моеде Йоахім (DE/FI),
Нікандер Ханну (FI),
Саллінен Пірйо (FI/DE),
Шафік Файсал (US/DE),
Кауфхольд Вольфган (DE),
Вампрехт Крістіан (DE)
(73) Власник(и):
БАЙЕР ОЙ,
Pansiontie, 47, FI-20210 Turku, Finland (FI)
(74) Представник:
Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2007/265413 A1, 15.11.2007
US 2003/013792 A1, 16.01.2003
US 4789720 A, 06.12.1988
US 2008/095825 A1, 24.04.2008
NL 8601570 A, 18.01.1988
GB 1318554 A, 31.05.1973
US 2009/0035350 A1, 05.02.2009
WO 2008/007046 A1, 17.01.2008
WO 00/51660 A1, 08.09.2000
US 2002/0082635 A1, 27.06.2002
EP 0873751 A2, 28.10.1998
UA a201012952, 10.02.2011

(54) ВНУТРІШНЬОМАТКОВА СИСТЕМА**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини і стосується внутрішньоматкової системи для тривалого введення в порожнину матки, що містить резервуар і безперервний, замкнений і гнучкий каркас полігональної форми, при цьому щонайменше один кінець резервуара з'єднаний із внутрішньою поверхнею каркаса, причому резервуар містить щонайменше одну терапевтично активну речовину, яка містить резервуар і безперервний, замкнений і гнучкий каркас. Каркас містить термопластичний поліуретановий еластомер, отриманий з аліфатичного і/або

UA 110099 C2

циклоаліфатичного діізоціанату, зокрема 1,6-гексаметилендіізоціанату, поліольного компонента, зокрема полікарбонатного діолу, й поліфункціонального спиртового компонента з низькою молекулярною масою, як подовжувача ланцюгів.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нових внутрішньоматкових систем, що включають у себе гнучкий, еластичний каркас, який містить термопластичний поліуретановий еластомер, і резервуар, з'єднаний з каркасом, при цьому щонайменше один кінець резервуара з'єднаний із внутрішньою поверхнею каркаса, причому резервуар містить щонайменше одну терапевтично активну речовину. Крім того, винахід відноситься до способу одержання даних систем і до способу доставки терапевтично активних речовин самкам ссавців.

Рівень техніки винаходу

Було запропоновано й застосовується на практиці велика кількість різних внутрішньоматкових пристроїв. Перші IUD, які стали часто використовувати, були великими, розтягували матку й викликали кровотечу й біль, часто із супроводом інфікування. Було проведено кілька спроб подолати недоліки, пов'язані із внутрішньоматковими системами, і були розроблені пристрій з модифікаціями, спрямованими на зменшення болю й кровотечі, на те, щоб полегшити введення й витяг, на обмеження ризику експульсії й особливо на мінімізацію ризику перфорації.

Патентна заявка авторів винаходу FI 20085277 відноситься до внутрішньоматкової системи доставки, що містить каркас і резервуар, з'єднаний з каркасом, при цьому каркас утворює безперервну, замкнену й гнучку систему полігональної, переважно трикутної або п'ятикутної форми, і при цьому щонайменше один кінець резервуара з'єднаний із внутрішньою поверхнею каркаса, причому резервуар містить щонайменше одну терапевтично активну речовину.

EP 0873751 Takeda Chemical Industries розкриває біодеградований IUD, у якому активний агент розподілений у біодеградованому полімері, який формують з попередньо заданою формою кільця. Зазначений IUD не містить окремих конструкцій каркаса й резервуара. Оскільки подібні системи є звичайно важкими й негнучкими, введення кілець, отриманих з такого матеріалу, у тіло людини є дуже важким. Якщо кільцеподібна конструкція пристрою ламається під час процесу деградації, витяг пристрою є надзвичайно важким, оскільки він буде деформованим і його важкі, розламані частини будуть викликати ушкодження тканин.

NL 8601570 Futura Nova відноситься до внутрішньоматкового пристрою, що містить подовжений стрижень, який з'єднаний з кільцем з полімерного матеріалу. Контрацептивна дія досягається за допомогою покриття стрижня контрацептивним матеріалом, переважно металом і особливо міддю, у формі кільцевої спіралі на стрижні. Зазначений пристрій не містить окремого резервуара, що складається із полімерного матриксу або полімерного шару, здатного до регульованого вивільнення контрацептивного матеріалу. Внаслідок цього, швидкість вивільнення зазначеного контрацептивного матеріалу не може бути регульованою, але повинна залежати від здатності до розчинення контрацептиву.

GB 1318554 Michael Reese Hospital & Medical Center описує внутрішньоматковий пристрій, що містить щонайменше одну капсулу, що містить прогестин, замкнений усередині частково проникної стінки, але не розподілений у якому-небудь полімерному матриксі. В одному варіанті здійснення пристрій містить три силіконові еластомерні трубки, що містять прогестин і з'єднані поліетиленовими кутовими деталями, щоб сформувати в цілому кільцеподібний або трикутний пристрій. Повідомляється, що пристрій має достатню твердість для того, щоб зберігати свою форму, коли він не зазнає впливу зовнішніх сил, але при цьому легко згинається, як потрібно для введення. Однак, незважаючи на те, що кінці силіконових трубок не повинні бути гострими, існує ймовірність, що вони викликають подразнення стінки матки, погіршуючи, таким чином, зручність при носінні.

Багато з пристроїв, представлених у літературі, є об'ємними і/або твердими й можуть внаслідок цього викликати побічні ефекти й високий відсоток пацієнтів, що припинили використання. Небажаними ускладненнями, які пов'язані із застосуванням даних внутрішньоматкових пристроїв, є біль і утруднення при введенні і/або вийманні пристрою, абдомінальний біль, інфекція, нерегулярна кровотеча, гормональні побічні ефекти, перфорація матки, розриви шейки, септичний аборт, ектопічна вагітність і експульсія IUS.

Було виявлено, що оптимальна дія внутрішньоматкової системи визначається здебільше взаємодією геометричних параметрів матки й пристрою. Порожнина матки має єдиний аксіальний й варіюючий поперечний і передньо-задні розміри. Циклічні зміни у формі й розмірі матки є нормальними в жінок під час різних фаз менструального циклу. Ідеальна внутрішньоматкова система повинна бути здатною функціонально пристосовуватися до циклічних змін порожнини матки. Установлено, що більший розмір IUD підвищує ризик експульсії й побічних ефектів. Аномалії в геометрії матки як наслідок уроджених або придбаних об'ємних уражень зменшує простір матки, придатний для IUD і підвищує додаткову можливість експульсії IUD і інших клінічних ускладнень. Очікується, що пристрої, які розроблені відповідно

до розміру порожнини ендометрія, мають більш гарні робочі характеристики, ніж пристрої, що вставляються навмання, викликаючи менше подразнення й менші побічні ефекти (Kurz, Contraception. 1984 Jun 29(6):495-510) і створюючи меншу травму ендометрія й, внаслідок цього, менша кровотеча (Randic, Contracept Deliv Syst. 1980;1(2):87-94). Форма IUD повинна мати закруглені поверхні й плавні вигини й бути позбавленою гострих елементів, які можуть викликати ушкодження матки. Осьова твердість і поперечна гнучкість пристрою приводять до поліпшення властивостей відповідності (Hasson, BJOG, 89 (s4), 1-10, 1982).

На додаток до розмірів і конструктивних характеристик важливими для ідеальної внутрішньоматкової системи є властивості матеріалу.

Для пристроїв, у яких під час процедури введення щонайменше частина пристрою перебуває зовні трубки для введення, біль при введенні пов'язана із зовнішнім діаметром, конструкцією й гнучкістю трубки для введення, але також з розміром, конструкцією й гнучкістю пристрою, особливо частини пристрою, що перебуває зовні трубки для введення. Звичайно незабаром після введення біль виникає у вигляді спазмів матки й, можливо, пов'язана з розтяганням матки або подразненням істмічної частини, викликаним пристроєм. Протягом більш ніж перших тижнів після введення рідко мають місце біль або дискомфорт.

Також добре відомо, що матка постійно скорочується з певною частотою, і скорочення можуть штовхати пристрій вниз, викликаючи часткову або повну експульсію. Скорочення матки буде натискати на вставлений пристрій. Поперечне додавання сил буде деформувати пристрій, а подовжнє додавання сил буде виштовхувати пристрій.

Внаслідок цього матеріал повинен бути гнучким, але мати відносно високий ступінь твердості (вимірювану згідно DIN 53504), переважно $>8 \text{ Н/мм}^2$ (при 100 % подовження, особливо більш ніж 10 Н/мм^2 (при 100 % подовження. Матеріал повинен також мати відносно високу твердість (вимірювану згідно DIN 5305), переважно твердість по Шору по шкалі D >38 і <60 , більш переважно - твердість по Шору по шкалі D >40 і <55). Крім того, матеріал повинен мати високе пружне відновлення після деформації (вимірюване згідно DIN 53512), переважно >30 %, особливо більш ніж 35 %. Товщина поперечного перерізу повинна бути досить високою для надання бажаної пружності при використанні, причому вона залежить від використовуваного матеріалу. Однак твердість і товщина не повинні бути занадто великими, щоб при використанні запобігти згинанню на значний кут пристрою, внутрішньої частини, каркаса або всього перерахованого. Більше того, важливим є те, що матеріали мають відносно високу еластичність і характеристики, які дозволяють пристрою деформуватися й потім знову вертатися у свою вихідну конфігурацію при ослабленні деформуючого зусилля.

Уважається, що правильне введення з IUD, поміщеним на саме дно, знижує шанси експульсії, причому правильне розташування пристрою є необхідним для оптимальної контрацептивної ефективності.

Незважаючи на пророблену роботу з розробки, багато внутрішньоматкових систем усе ще мають недоліки. Щоб подолати проблеми, пов'язані з різними побічними ефектами, описаними вище, і поліпшити комплаєнс пацієнтів, були запропоновані внутрішньоматкові системи, що містять новий матеріал з відмінною характеристикою. Внутрішньоматкові системи згідно даного винаходу можуть легко вводитися зі стабільним оптимальним положенням у матці і є зручними для використання. Вони є гнучкими й мають згладжену форму, щоб мінімізувати ризик перфорації, але при цьому з низькою ймовірністю експульсії, і не мають яких-небудь елементів, що викликають біль або особливостей конструкції.

Короткий опис фігур

Винахід додатково проілюстрований за допомогою наступних прикладів, що описують різні конструкції внутрішньоматкової системи згідно з винаходом.

Фіг. 1 ілюструє внутрішньоматкову систему (фіг. 1a) і відповідний каркас (Фіг. 1b). Каркас має каркас трикутної форми (1) з округленими кутами. Резервуар (2) установлений на стрижні (5), з'єднаному як з нижньою, так і з верхньою частиною каркаса.

Фіг. 2 ілюструє внутрішньоматкову систему (Фіг. 2a) і відповідний каркас (Фіг. 2b). Каркас (1) являє собою трикутник з округленими кутами й із плоским поперечним перерізом. Плоский прямокутний резервуар (2) з'єднаний з верхньою частиною каркаса за допомогою використання металевої або полімерної кліпси (6) і розширеної частини (4) каркаса.

Фіг. 3 ілюструє внутрішньоматкову систему, що має каркас (1) з увігнутою трикутною формою й округленими кутами. Резервуар (2) поміщають усередину каркаса в нижній вершині, і те й інше штовхують у полімерну або металеву чашечку (8). Крізь отвір у дні чашечки просовують нитки (3), які зв'язують якнайближче до каркаса. Фіг. 3b ілюструє каркас.

Фіг. 4 ілюструє додаткові приклади різних каркасів і резервуарів для внутрішньоматкових систем згідно з винаходом.

Фіг. 5 ілюструє внутрішньоматкову систему, у якій кінці відкритого каркаса або половинки (1") каркаса використані для прикріплення резервуара (2) до каркаса. Нитки (3) для виймання системи прикріплюють або до нижнього кінця каркаса, або вставляють через резервуар і прикріплюють до верхнього кінця резервуара або каркаса.

5 Фіг. 6 ілюструє вид спереду й збоку внутрішньоматкової системи трикутної форми, що має каркас із круглим поперечним перерізом (фіг. 6a) і плоским поперечним перерізом (фіг. 6b).

Фіг. 7 ілюструє вид з переду п'ятикутних каркасів (фіг. 7a і 7b) і вид збоку таких же каркасів (фіг. 7c), демонструючи локальне стоншення нижньої частини каркаса. Обидва каркаса мають стрижень (5), з'єднаний з нижньою частиною каркаса й фіксуючий засіб (5') на верхньому кінці стрижня для втримання резервуара й запобігання його вислизання. Каркас 7a має поглиблення (4'), а каркас 7b - розширену частину (4) на верхній частині каркаса.

10 Фіг. 8 ілюструє каркас (1, фіг. 8a і 8b) трикутної форми, що містить металевий або полімерний опорний засіб (5) усередині каркаса. Кінці опорного засобу вигнуті з утвором пари стриж неподібних подовжувальних елементів, або стрижнів, на яких змонтований даний резервуар (2).

15 Фіг. 9 і 10 ілюструють додаткові приклади різних способів для з'єднання резервуарів з каркасом за допомогою використання металевої або полімерної вставки, патрубку, опорного засобу, заглушки, скоби, спеціальних кліпс, сполучних елементів, перехідних елементів, засобу типу білизняної прищіпки або затисків або тому подібне.

20 Ціль винаходу

Метою даного винаходу є внутрішньоматкова система (IUS) для відносно тривалого введення в порожнину матки й способи одержання даного типу внутрішньоматкових систем. IUS згідно з винаходом містить каркас і резервуар, з'єднаний з каркасом, при цьому каркас утворює безперервну, замкнену й гнучку систему полігональної, переважно трикутної або п'ятикутної форми, і при цьому, щонайменше, один кінець резервуара з'єднаний із внутрішньою поверхнею каркаса, причому резервуар містить щонайменше одну терапевтично активну речовину. Резервуар, з'єднаний з каркасом, надає достатню твердість системі, особливо під час стадії введення.

30 Каркас містить термопластичний поліуретановий еластомер, який являє собою продукт реакції

а) одного або більш аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанату із вмістом ізоціанату, що складає від 32 до 75 % мас.,

35 б) щонайменше одного поліольного компонента, що має середньочислову молекулярну масу M_n від 501 до 10000 г/моль і в середньому від 1,8 до не більш ніж 3,0 активних водневих атомів, визначених за методом Церевітинова,

с) щонайменше одного поліфункціонального спиртового компонента з низкою молекулярною масою, що має середньочислову молекулярну масу M_n від 60 до 500 г/моль і в середньому від щонайменше 1,8 до не більш ніж 3,0 активних водневих атомів, визначених за методом Церевітинова, у якості подовжувача ланцюга,

40 д) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, що обривають ланцюг, у присутності

е) одного або більш каталізаторів, с додаванням

45 ф) від 0 до 35 % мас. розрахованні на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,

г) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин, при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами груп б), с) і, необов'язково, d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.

50 Найбільш кращим аліфатичним і/або циклоаліфатичним діізоціанатом а) є 1,6-гексаметилендіізоціанат або суміші 1,6-гексаметилендіізоціанату з іншими аліфатичними і/або циклоаліфатичними діізоціанатами.

Найбільш кращим поліольним компонентом б) є полікарбонатний поліол або суміш полікарбонатного поліолу з поліефіром і/або складним поліефір-поліолом.

55 Кращим подовжувачем ланцюгів с) є суміш олігомеру із прямолінійним ланцюгом, отриманого з 1,6-гександіолу й ϵ -капролактону, і гідрокінон біс(2-гідрокіетил)-ефіру. Ще один кращий подовжувач ланцюгів с) вибирають із довголанцюгових аліфатичних діолів з більш ніж 10 атомами вуглецю, наприклад 1,10-декандіол або 1,12-додекандіол.

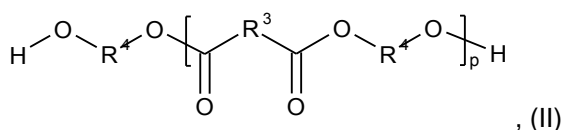
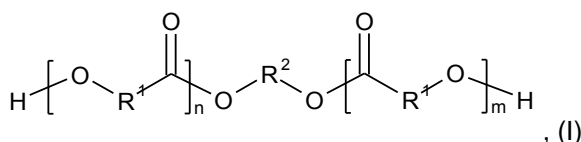
60 Ще одна мета даного винаходу полягає в наданні внутрішньоматковій системі, яка легко вставляється й видаляється без викликання якого-небудь болю, є легкою й зручною у використанні й має форму й розмір, відповідні до розміру порожнини ендометрія, таким чином,

мінімізуючи або усуваючи можливість експульсії й попереджаючи побічні ефекти, наприклад, такі, які викликані подразненням ендометрія.

Додаткова мета винаходу полягає у внутрішньоматковій системі, яка має безпечну й оптимізовану конструкцію, щоб уникнути перфорацій або пенетрацій стінки матки.

Ще одна мета винаходу полягає в зручному й надійному способі доставки терапевтично активних речовин самці ссавців. Спосіб включає стадії виготовлення внутрішньоматкової системи, що має безперервний, замкнений і гнучкий каркас полігональної форми й резервуар, з'єднаний з каркасом, у якій каркас містить термопластичний поліуретановий еластомер, а резервуар містить щонайменше одну внутрішню частину, що містить полімерну композицію й терапевтично активну речовину, підмішану до неї, розміщення й збереження внутрішньоматкової системи в матці самки ссавця, що підлягає лікуванню, і збереження її там протягом тривалого періоду часу, або, щонайменше, протягом часу, достатнього для доставки ефективної кількості речовини самці ссавців.

Додаткова мета винаходу полягає у світлостійкому, термопластичному поліуретановому еластомері для внутрішньоматкових систем з поліпшеною динамікою потемніння й дуже гарної гідролітичної стійкістю, що містить продукт реакції полікарбонатного поліолу або суміші полікарбонатного поліолу з поліефір-поліолом і/або складним поліефір-поліолом, 1, 6-гексаметилендіізоціанатом і, необов'язково, додатковими (цикло)аліфатичними діізоціанатами й щонайменше одним дифункціональним подовжувачем ланцюга с1) зі середньочисловою молекулярною масою M_n , що складає від 60 до 286 і, необов'язково, щонайменше, одним подовжувачем ланцюга с2) зі середньочисловою молекулярною масою M_n між 104 і 500 г/моль, який відрізняється від подовжувача ланцюга с1), що відповідає формулі (I) або формулі (II).



у яких

R^1 являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал з від 1 до 12 атомами С або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал з від 6 до 24 атомами С,

R^2, R^4 - кожний являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал з від 1 до 12 атомами С або алкоксіалкіленовий радикал з від 1 до 12 атомами С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал з від 6 до 24 атомами С, або заміщений або незаміщений алкоксіаріленовий радикал з від 6 до 24 атомами С,

R^3 являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал з від 1 до 8 атомами С або заміщений, або незаміщений алкаріленовий радикал з від 6 до 20 атомами С, або заміщений або незаміщений ариленовий радикал з від 6 до 20 атомами С, або заміщений або незаміщений аралкіленовий радикал з від 6 до 20 атомами С,

n, m - кожний являє собою від 0 до 10, де $n+m \geq 1$, а

p являє собою від 1 до 10.

Докладний опис винаходу

Переваги винаходу отримані за рахунок внутрішньоматкової системи, яка описана вище. Система містить каркас і резервуар, з'єднаний з каркасом, при цьому каркас утворює безперервну, замкнену й гнучку систему полігональної форми, і при цьому щонайменше один кінець резервуара з'єднаний із внутрішньою поверхнею каркаса, причому резервуар містить щонайменше одну терапевтично активну речовину. Резервуар надає внутрішньоматковій системі достатню твердість під час процедури введення й під час використання. Каркас є переважно трикутним або п'ятикутним і містить термопластичний поліуретановий еластомер. Внутрішньоматкова система має нескладну конструкцію й може бути виготовлена за допомогою економічно доцільного процесу виробництва.

Згідно з варіантом здійснення, винахід надає поліпшену внутрішньоматкову систему, яка легко вставляється й витягається є безпечною й зручною в ношенні. Форма й розмір системи розроблені відповідними до розміру порожнини ендометрія й щоб уникати подразнення

ендометрія, яке звичайно приводить до різних побічних ефектів і припинення використання системи.

Згідно ще одному варіанту здійснення винаходу, система має оптимізовану конструкцію й згладжену форму, щоб уникнути перфорацій або пенетрацій стінки матки.

Каркас системи доставки містить термопластичний поліуретановий еластомер, одержуваний з полікарбонатного поліолу або суміші полікарбонатного поліолу й полієфіру і/або складного полієфір-поліолу, 1,6-гексаметилендіізоціанату й, необов'язково, доданих (цикло)аліфатичних діізоціанатів і щонайменше одного дифункціонального подовжувача ланцюга зі середньочисловою молекулярною масою M_n від 60 до 286 і, необов'язково, щонайменше одного подовжувача ланцюга зі середньочисловою молекулярною масою M_n між 104 і 500 г/моль, який відрізняється від подовжувача ланцюга c1), відповідного до формули (I) або формули (II). Подовжувачем ланцюгів може переважно бути суміш олігомеру із прямолінійним ланцюгом, отриманого з 1,6-гександіолу й ϵ -капролактону, і гідрокінон біс(2-гідроксіетил)-ефіру. Подовжувачем ланцюгів може переважно бути також довголанцюжковий аліфатичний діол, такий як 1,10-декандіол або 1,12-додекандіол. Каркас є гнучким і еластичним, але при цьому має відносно високий ступінь твердості. Товщина поперечного перерізу є досить високою для надання бажаної пружності при використанні. Однак твердість і товщина є не настільки високими, але такими, щоб запобігти згинанню каркаса на значний кут при використанні. Більше того, матеріал має відносно високу еластичність і характеристики, які дозволяють обладнанню деформуватися й потім знову вертатися у свою вихідну конфігурацію при ослабленні деформуючого зусилля.

У даній заявці гнучкий відноситься до здатності каркаса з легкістю згинатися й протистояти нарузі й розтягуванню без ушкодження або поломки. Напруга являє собою силу, прикладену на одиницю площі поперечного перерізу, яка викликає деформацію. Розтягування являє собою подовження або збільшення довжини щодо його первісної довжини. Наприклад, каркас за даним винаходом може з легкістю деформуватися або згинатися, як, наприклад, за допомогою прикладання тиску від протилежних зовнішніх сторін каркаса. При зменшенні тиску каркас буде вертатися до своєї первісної форми. Гнучкість є особливо важливою й придатною для поліпшення комфорту користувача при введенні, використанні або видаленні внутрішньоматкової системи.

Каркас має форму й розмір, розроблені й пристосовані для розташування в порожнині ендометрія. Каркас має безперервну, вигнуту форму, яка відрізняється від повної окружності, будучи по суті полігональною, переважно п'ятикутною або трикутною. Кути полігональних каркасів переважно трохи закруглені. Каркас може бути покритий полімерним шаром, плівкою або мембраною, причому зазначені каркас і полімерний шар містять однакові або різні полімерні композиції.

Поперечний переріз каркаса може мати майже будь-яку згладжену форму й може бути, наприклад, круглим, напівкруглим, прямокутним, овальним, плоским, еліптичним, зіркоподібним, кутовим, полігональним і тому подібним. Поперечний переріз може також варіювати по довжині каркаса за допомогою наявності обмеженого зтоншення, наприклад, у кутах полігональних, наприклад трикутних або п'ятикутних каркасів для регулювання або додаткового зниження твердості каркаса. Оптимальна форма й поперечний переріз каркаса будуть здійснювати пошук дна системи. Термін пошук дна означає, що замість виклику експульсії системи або зміни положення системи, зусилля, викликувані маткою або скороченнями матки, будуть якнайбільше лише трохи виштовхувати систему нагору, при цьому основна напруга врівноважується рухом або вібрацією гнучкого каркаса.

Каркас може додатково містити опорний засіб, наприклад, у формі внутрішньої частини, нитки або дрота, для зміцнення каркаса і/або для додавання додаткової гнучкості каркасу. Опорний засіб може бути виготовлений з якого-небудь матеріалу, який є інертним і біологічно сумісним за умови, що він має достатню міцність і еластичність й залишається незмінним протягом достатнього періоду часу за умов, що превалюють у матці. Підходящі стабільні біомедицинські матеріали для застосування для людини є добре відомими в даній галузі й включають, але без обмеження, інертні біосумісні метали, полімерні композити, армовані гуми, гнучкі термопластичні еластомери, такі як етилвінілацетат (EVA), термопластичні полімери, такі як співполімери стиролу, наприклад, стирол-ізобутилен-стирольний співполімер (SIBS) і стирол-бутадієн-стирольний співполімер (SBS), поліуретани, термопластичні уретанові еластомери, термопластичні поліуретанові силіконові еластомери, термопластичні поліолефіни, поліаміди, політетрафторетилен і поліетилени. Біодеградовані полімери можуть використовуватися для тимчасового опорного засобу.

Каркас може також містити засіб закріплення його в інструменті для введення, наприклад частину, що виступає, голівку, вилучення або поглиблення.

Резервуар містить щонайменше одну внутрішню частину, що містить полімерну композицію. Зазначена одна або кожна внутрішня частина може бути покритою одним або більш полімерними шарами, або мембраною або плівкою. Довжина резервуара переважно більша, ніж діаметр або ширина, або висота. Кінці резервуара можуть бути відкритими або можуть бути ізольовані за допомогою використання, наприклад, з'вязуючого матеріалу, або полімерної композиції мембрани.

Відповідно одному варіанту здійснення винаходу резервуар містить одну внутрішню частину, укладену в полімерний шар, або мембрану або плівку, причому внутрішня частина й полімерний шар містять по суті ту саму або різні полімерні композиції.

Згідно ще одному варіанту здійснення винаходу, резервуар містить дві або більш внутрішніх частин, кожна з яких укладена в полімерний шар, або мембрану або плівку, причому зазначені внутрішні частини й полімерні шари переважно містять ту саму або різні полімерні композиції.

Згідно ще одному варіанту здійснення винаходу, щонайменше одна із внутрішніх частин резервуара містить один або більш терапевтично активних агентів для доставки в матку.

Резервуар може мати різні розміри й форми. Переважно резервуар являє собою стрижнеподібний подовжений елемент, що має, наприклад, круглий, округлий, овальний, плоский, еліптичний, прямокутний, кутовий, полігональний або зіркоподібний поперечний переріз і таке інше. Плоский резервуар має прямокутний або по суті еліптичний поперечний переріз. Кути або крайки резервуара із прямокутним, кутовим, полігональним або зіркоподібним поперечним перерізом переважно трішки закруглені, щоб уникнути яких-небудь гострих контактних точок, які можуть викликати подразнення матки або знижувати зручність при носінні. За допомогою вибору плоскої форми зовнішній діаметр резервуара й, таким чином, розміри трубки для введення і/або самої внутрішньоматкової системи можуть бути зменшені. Резервуари з несиметричним поперечним перерізом, наприклад, плоскі й прямокутні резервуари, можуть знаходитися в площині каркаса або перпендикулярно цієї площини.

Згідно з варіантом здійснення, у якому резервуар містить дві або більш внутрішні частини, зазначені внутрішні частини можуть бути розташовані поруч одна з одною, бік о бік, друг на другі або усередині одна одної. Довжина й діаметр внутрішніх частин можуть бути однаковими або різними. Внутрішні частини можуть бути відділені друг від друга за допомогою поділяючої мембрани або за допомогою внутрішньої частини з інертним плацебо. Одна або більш внутрішніх частин можуть також являти собою стрижень, дріт або нитку, що складається із інертного біосумісного металу або полімеру, призначенням якого є додання резервуару додаткової твердості й довговічності, і/або сприяння закріпленню або приєднанню резервуара до каркаса. Природно, можлива будь-яка комбінація конструкції, яка перебуває в межах обсягу правових домагань винаходу.

Полімерний шар, мембрана або плівка можуть повністю покривати каркас, опорний засіб або внутрішню частину, або покривати тільки їх частину, при цьому ступінь довжини можна варіювати залежно від ряду факторів, наприклад, таких як вибір матеріалів. Товщина полімерного шару залежить, наприклад, від використовуваних матеріалів, а також від передбачуваного використання внутрішньоматкової системи. Мембрана або плівка можуть складатися більш ніж з одного шару, на випадок чого кожний шар має певну товщину, при цьому товщина шарів може бути однаковою або різною.

Внутрішньоматкова система може містити пристосування у вигляді ниток, тобто одну або більш ниток або струн, які можуть використовуватися для виймання або розташування системи, або для визначення наявності системи, якщо передбачається експульсія. Нитки можуть бути прикріплені до каркаса декількома шляхами, наприклад, залежно від того, чи з'єднаний резервуар з верхньою або з нижньою частиною каркаса. Коли резервуар з'єднаний з верхньою частиною каркаса, нитки прикріплюють, наприклад, до нижньої частини каркаса, до нижнього кінця резервуара або й до того й іншого. У якості альтернативи нитки можуть проходити через резервуар у верхню частину каркаса. Коли резервуар з'єднаний з нижньою частиною каркаса, нитки прикріплюють, наприклад, до нижньої частини каркаса або нитки можуть проходити через резервуар до його верхнього кінця. Коли резервуар містить одну або більш внутрішніх частин у формі нитки, дані нитки можуть також використовуватися в якості струн для визначення або виймання внутрішньоматкової системи після застосування або при необхідності.

Внутрішньоматкова система, згідно з винаходом, або каркас, або резервуар, або й те й інше можуть додатково містити щонайменше один засіб для поліпшення зображення для полегшення виявлення пристрою без фізичного вторгнення в область тіла, куди пристрій було

введено. Засобом може бути, наприклад, рентгеноконтрастний агент, феромагнітний агент або агент для ультразвукової або флюороскопічної візуалізації системи.

Зазначений засіб для поліпшення зображення переважно вибирають із групи, що складається з

5 а) інертного металу, що покриває, щонайменше, частину корпусу внутрішньоматкової системи;

b) інертних металевих вставок, кліпс, кілець або патрубків, нерухомо розташованих на корпусі внутрішньоматкової системи;

10 c) металевого або феромагнітного порошку або часток або підходящих солей металів або лужних металів, домішаних під час стадії перемішування до вихідних матеріалів каркаса, матриці або мембрани внутрішньої частини внутрішньоматкової системи, і

d) металеві чашечки, сполучного пристрою, перехідного елемента, затиску, патрубка, стрижня або утримуючого пристосування, прикріплених у підходящому положенні на каркасі, які можуть також використовуватися для закріплення або приєднання резервуара на каркас.

15 Метал переважно вибирають із групи, що складається з інертних металів, таких як срібло, золото, титан, вольфрам, вісмут, платина, тантал і палладій. Кращими металами є срібло, золото, титан і платина, які, як відомо, є сумісними (тобто фізично інертними) з організмом людини. Однак також може використовуватися мідь.

20 Звичайно товщина металевого покриття може коливатися між приблизно 0,1 нм і приблизно 500 нм, переважно між приблизно 1 нм і приблизно 50 нм. Однак можливими є навіть більш товсті покриття - приблизно 0,1 мм.

25 Металеві кліпси, кільця, патрубки або тому подібне можуть бути не вбудовані або щонайменше частково вбудовані в корпус IUS. Часткове вбудовування металевих частин згладжує поверхню IUS, все-таки не порушуючи в той же час ехографічне розрізнення в порівнянні з невбудованими аналогами. У випадку кілець для підвищення ехогенності переважним є використання подвійних кілець. У випадку кліпс і патрубків, - чим ширше кліпса або патрубок, тим краще їх розрізнення.

30 Якщо під час стадії перемішування з вихідними матеріалами каркаса матриці або мембрани внутрішньої частини IUS змішують металевий порошок, частки або солі, кількість металевого порошку становить звичайно від приблизно 0,1 до приблизно 25 % по масі, переважно від приблизно 1 до приблизно 10 % по масі вихідних матеріалів.

35 Внутрішньоматкова система, згідно з винаходом, розроблена для відносно довгострокового введення в порожнину матки. Однак довгострокове введення може значно варіювати, наприклад, від пари тижнів до декількох років, як правило, час становить від одного до десяти років, переважно від 1 до 5 років.

40 Згідно з винаходом, каркас внутрішньоматкового пристрою містить термопластичні поліуретанові еластomers, які можуть бути виготовлені з використанням відомих способів з вищезначених реагентів, що містять поліол, діізоціанат, подовжувачі ланцюгів і, необов'язково, монофункціональні агенти, що обривають ланцюг, каталізатор (каталізатори), загальноприйняті допоміжні речовини й адитиви. Конкретно, такі термопластичні поліуретани мають відмінну стійкість до гідролізу, світла, окисного руйнування, нагрівання й тому подібному. Вони також мають відмінні механічні властивості відносно гнучкості, низькотемпературних властивостей і пружного відновлення.

45 Поліол включає переважно, наприклад, поліефірполіоли, складні поліефірполіоли й полікарбонатні поліоли. У якості поліольного компонента b) використовують поліольні компоненти, що мають у середньому від щонайменше 1,8 до не більш ніж 3,0 активних водневих атомів, визначених за методом Церевітинова, і середньочислову молекулярну масу M_n , , що становить від 501 до 10000. Поліоли часто містять невеликі кількості нелінійних сполук, що є результатом їх одержання. Внаслідок цього часто використовують термін "по суті лінійні поліоли". Поліольний компонент переважно складається з від 100 до 50 % мол., переважно від 50 100 до 65 % мол., а більш переважно від 100 до 70 % мол. щонайменше одного полікарбонатного поліолу зі середньочисловою молекулярною масою, що становить від 501 до 3000 г/моль, переважно, становить від 1000 до 2500 г/моль і від 0 до 50 % мол. поліефірполіолу i/або складного поліефірполіолу зі середньочисловою молекулярною масою, що становить від 501 до 6000 г/моль, а більш переважно від 0 до 30 % мол. поліефірполіолу i/або складного поліефірполіолу зі середньочисловою молекулярною масою, що становить від 700 до 4000 г/моль.

Полікарбонатним поліолом може бути, наприклад, полікарбонатний поліол, одержуваний за допомогою полімеризації з розкриттям кільця алкіленкарбонату, за допомогою трансестерифікації діольної сполуки із хлорформіатом, або за допомогою реакції поліолу з фосгеном або діалкілкарбонатом або діарилкарбонатом. Діалкілкарбонатом може бути C1-C4 алкілкарбонат такий як, наприклад, диметилкарбонат і діетилкарбонат. Підходящі діоли або суміші діолів містять багатоатомні спирти, згадані *per se* вище у відношенні до складних полієфірполіолів, що й мають Функціональну групу VIN, що складається із 2 або більш, наприклад, такі як 2-метилпропандіол, дипропіленгліколь, 1,4-бутандіол, 1,6-гександіол, 3-метил-1,5-пентандіол, неопентилгліколь, 1,5-октандіол, 1,4-біс-(гідроксиметил)циклогексан і таке інше. Переважно діолами є 1,4-бутандіол і 1,6-гександіол і їх суміші.

Такі полікарбонатні поліоли переважно мають середньочислові молекулярні маси, що становлять від 501 до 3000 г/моль, особливо переважно від 1000 до 2500 г/моль.

Полієфірполіолами можуть бути гомополімери або співполімери алкіленоксидів, включаючи C2-C5-алкіленоксиди, такі як, наприклад, етиленоксид, пропіленоксид, бутиленоксид, тетрагідрофуран і 3-метилтетрагідрофуран; гомополімери або співполімери вищезгаданих алкіленоксидів, отримані за допомогою використання як ініціатора води, C2-C40-поліолів, таких як етиленгліколь, пропіленгліколь, 12-гідроксистеариловий спирт і гідрогенізований димердіол; і аддукти вищезгаданих алкіленоксидів з бісфенолом-А або гідрогенізованим бісфенолом-А. Дані полієфірполіоли можуть використовуватися окремо або в комбінації двох або більш. Конкретними прикладами є поліоксіетиленгліколь, поліоксіпропіленгліколь, поліокситетраметиленгліколь, поліоксіетиленполіокситетраметиленгліколь, поліоксіпропіленполіокситетраметиленгліколь і поліоксіетиленполіоксіпропіленполіокситетраметиленгліколь. Лінійні полієфірдіоли мають середньочислові молекулярні маси M_n , становлять від 501 до 6000, переважно від 700 до 4000. Вони можуть використовуватися або окремо, або у формі сумішей один з одним.

Підходящі складні полієфірполіоли можуть бути виготовлені, наприклад, з дикарбонових кислот, що мають від 2 до 12 атомів вуглецю, переважно від 4 до 6 атомів вуглецю, і багатоатомних спиртів. У якості дикарбонових кислот можна розглядати, наприклад, аліфатичні дикарбонові кислоти, такі як бурштинова кислота, глутарова кислота, адипінова кислота, коркова кислота, азелаїнова кислота й себацинова кислота або ароматичні дикарбонові кислоти, такі як фталева кислота, ізофталева кислота й терефталева кислота. Дикарбонові кислоти можуть використовуватися окремо або у формі сумішей, наприклад, у формі суміші бурштинової, глутарової і адипінової кислот. Прикладами багатоатомних спиртів є гліколі, що мають від 2 до 12, переважно від 2 до 6 атомів вуглецю, наприклад, етиленгліколь, діетиленгліколь, 1,4-бутандіол, 1,5-пентандіол, 1,6-гександіол, 1,8-октандіол, 1,10-декандіол, 1,12-додекандіол, 2,2-диметил-1,3-пропандіол, 1,3-пропандіол або дипропіленгліколь. Залежно від необхідних властивостей, багатоатомні спирти можуть використовуватися окремо або у формі суміші один з одним. Також підходящими є складні ефіри карбонових кислот з наведеними діолами, такими як 1, 4-бутандіол або 1,6-гександіол, продукти конденсації ω -гідроксикарбонових кислот, такі як ω -гідроксикапронова кислота, або продукти полімеризації лактонів, наприклад, ϵ -капролактон або необов'язково заміщені ω -капролактони. Переважно в якості складних полієфірдіолів використовують етандіолполіадипати, 1,4-бутандіолполіадипати, етандіол-1,4-бутандіолполіадипати, 1,6-гександіолполіадипати, 1,6-гександіолнеопентилглікольполіадипати, 1,6-гександіол-1,4-бутандіолполіадипати й полікапролактони. Складні полієфірдіоли мають середньочислові молекулярні маси M_n , становлять від 501 до 10000, переважно від 700 до 4000, і можуть використовуватися окремо або у формі сумішей один з одним.

Поліізоціанати, використовувані в даному винаході, можуть являти собою, наприклад, аліфатичні діізоціанати або суміш аліфатичних діізоціанатів, переважно суміші 1,6-гексаметилендіізоціанату.

Приклади підходящих діізоціанатів включають аліфатичні діізоціанати, обрані, наприклад, із групи, що складається із триметилендіізоціанату, 1,4-тетраметилендіізоціанату, 1,6-гексаметилендіізоціанату, 2,2,4- і/або 2,4,4- триметилгексаметилендіізоціанату, декаметилендіізоціанату, етилендіізоціанату, етилідендіізоціанату, пропілен-1,2-діізоціанату, циклогексан-1,4-діізоціанату, 4,4'-дициклогексилметандіізоціанату й ізомерних циклогександиметилендіізоціанатів, ізофорондіізоціанату і їх сумішей.

Застосування 1,6-гексаметилендіізоціанату є кращим.

Подовжувачі ланцюга с) можуть бути аліфатичними, циклоаліфатичними або ароматичними й проілюстровані як приклад діолами, включаючи складні полієфірдіоли, полієфірдіоли й полікарбонатні діоли, діаміни й аміноспирти. Подовжувачем ланцюга переважно є, наприклад,

діол, такий як 1, 2-етандіол, 1,3-пропандіол, 1,4-бутандіол, 1,6-гександіол, 1,8-октандіол, 1,10-декандіол, 1,12-додекандіол або гідрохінон біс-2-гідроксіетилефір (HQEE). Кращими є 1,8-октандіол, 1,10-декандіол, 1,12-додекандіол і гідрохінон біс-2-гідроксіетилефір (HQEE). Особливо кращими є 1,12-додекандіол і гідрохінон біс-2-гідроксіетилефір (HQEE). У даному

5 винаході також особливо кращими є суміші олігомеру із прямолінійним ланцюгом, отриманого з 1,6-гександіолу й ϵ -капролактону, і гідрохінон біс-2-гідроксіетилефір (HQEE).

Необов'язково в якості агента, що обриває ланцюг, d) можуть використовуватися монофункціональні спирти або аміни.

У сумішах, що реагують із поліуретаном, переважно використовують каталізатори. Із цією метою можуть застосовуватися будь-які каталізатори, традиційно застосовувані або відомі в даній галузі й у літературі для каталізу реакції ізоціанату із сполуками, що містять хімічно активний водень. Подібні каталізатори, зокрема, включають солі органічних і неорганічних кислот і органометалеві похідні вісмуту, олова, заліза, сурми, кобальту, торію, алюмінію, цинку, нікелю, церію, молібдену, ванадію, міді, марганцю й цирконію, а також фосфіни й третинні органічні аміни. Типові каталізатори включають, наприклад, стерично утруднені вісмутіві каталізатори, наприклад, такі як неоеканоат вісмуту, октоат вісмуту або карбоксилат вісмуту (Bicat), сполуки олова, такі як діацетат олова, діоктоат олова, дилаурат олова або діалкілолов'яні солі аліфатичних карбонових кислот, наприклад, діацетат дибутилолова, дилаурат дибутилолова, діоктоат дибутилолова, титанові складні ефіри, сполуки заліза, наприклад, ацетилацетонат заліза або тому подібне. Звичайно використовувані кількості каталізаторів становлять від 0,0001 до 0,5 частини по масі на 100 частин по масі полігідроксисполук (b).

Крім каталізаторів, до структурних компонентів можуть також бути додані загальноприйняті допоміжні речовини, включаючи, наприклад, поверхнево-активні речовини, вогнезахисні продукти, ядроутворюючі агенти, антиоксиданти, покриття, забарвлюючі матеріали, консервуючі засоби, зволожувачі й антиадгезійні агенти, барвники й пігменти, а якщо доцільно, стабілізатори, наприклад, у зв'язку з гідролізом, світлом, нагріванням або знебарвленням, неорганічні і/або органічні наповнювачі, матеріал, який може, наприклад, використовуватися для ідентифікації або виявлення внутрішньоматкової системи, такий як металеві або магнітні частки або рентгеноконтрастне середовище, на зразок сульфату барію підсилювальні агенти і пластифікатори.

Приклади підходящих стабілізаторів Уф-світла, які можуть використовуватися, включають у якості необмежуючого прикладу Tinuvin® 144, Tinuvin® 234, Tinuvin® 328, Tinuvin® 765, Tinuvin® 770, - усі які є комерційно доступними. Серед комерційно доступних антиоксидантів, які вважаються придатними, є UVINUL® A03 і IRGANOX® 1010, IRGANOX® 1035, IRGANOX® 1076, IRGANOX® 1098 і IRGANOX® 1222. Підходящим комерційно доступним антиоксидантом і дезактиватором металів є IRGANOX® MD 1024.

Поліуретановий еластомер за даним винаходом може бути виготовлений за допомогою реакції полікарбонатного діолу із сполукою діізоціанату й подовжувачами ланцюгів у присутності каталізатора й, необов'язково, наповнювачів і, необов'язково, у присутності антиоксиданту і/або отверджувального агента й інших адитивів якщо буде потреба. Додатково може використовуватися підходящий зволожувач або антиадгезійний агент. Може застосовуватися відомий спосіб, обраний з одностадійного способу, передполімерного способу і т.д.

Згідно із кращим варіантом здійснення, термопластичний поліуретановий еластомер одержують у результаті реакції полікарбонатного діолу, отриманого з 1,6-гександіолу й диметилкарбонату, що й має середньочислову молекулярну масу від 501 до 3000 г/моль, переважно, від 501 до 2500 г/моль і більш переважно, від 1000 до 2500 з 1, 6-гексаметилендіізоціанатом, сумішшю олігомеру із прямолінійним ланцюгом (лінійного олігомеру), отриманого з 1,6-гександіолу й ϵ -капролактону, і гідрохінону біс(2-гідроксіетил) ефіру як подовжувача ланцюга. Ще один кращий термопластичний поліуретановий еластомер одержують у результаті реакції полікарбонатного діолу, отриманого з 1,6-гександіолу й диметилкарбонату і який має середньочислову молекулярну масу від 501 до 3000 г/моль, переважно від 501 до 2500 і більш переважно від 1000 до 2500 г/моль із 1,6-гексаметилендіізоціанатом і 1,12-додекандіолом у якості подовжувача ланцюга.

Одним варіантом здійснення винаходу внаслідок цього є світлостійкий, термопластичний поліуретановий еластомер, що містить, продукт реакції

а) одного або більш аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанату зі змістом ізоціанату, що становить від 32 до 75 % мас.,

b) щонайменше, одного поліольного компонента, що має середньочислову молекулярну масу M_n від 501 до 10000 г/моль, і в середньому від 1,8 до не більш ніж 3,0 активних водневих атомів, визначених за методом Церевітинова,

5 c) щонайменше одного поліфункціонального спиртового компонента з низкою молекулярною масою, що має середньочислову молекулярну масу M_n від 60 до 500 г/моль і в середньому від щонайменше 1,8 до не більш ніж 3,0 активних водневих атомів, визначених за методом Церевітинова в якості подовжувача ланцюга,

d) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, обриваючих ланцюг, у присутності

10 e) одного або більш каталізаторів, з додаванням

f) від 0 до 35 % мас. розраховуючи на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,

15 g) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами груп б), с) і, необов'язково, d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.

В одному варіанті здійснення термопластичний поліуретановий еластомер містить продукт реакції

a) ізоціанатного компонента, що містить:

20 a1) від 50 до 100 % мол. 1,6-гексаметилендіізоціанату й

a2) від 0 до 50 % мол. аліфатичного діізоціанату, що не є 1,6-гексаметилендіізоціанатом, або суміші аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанатів, яка не містить 1,6-гексаметилендіізоціанат,

b) поліольного компонента, що містить:

25 b1) від 50 до 100 % мол. щонайменше одного полікарбонатного діолу зі середньочисловою молекулярною масою від 501 до 3000 г/моль і від 0 до 50 % мол. полімерного діолу, що не є полікарбонатним діолом, зі середньочисловою молекулярною масою від 501 до 6000 г/моль,

30 c) компонента, що подовжує ланцюг, що містить: щонайменше один дифункціональний подовжувач ланцюга, обраний із групи, що містить подовжувачі ланцюгів, що мають середньочислову молекулярну масу, від 90 до 286 г/моль, і продукти реакції даних дифункціональних подовжувачів ланцюга з ϵ -капролактоном, або дифункціональні карбонові кислоти, при цьому зазначені продукти реакції відповідають формулі (I) або формулі (II), як визначено вище,

35 d) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, що обривають ланцюг, у присутності

e) одного або більш каталізаторів, з додаванням

f) від 0,1 до 35 % мас. розраховуючи на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,

40 g) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин, при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами груп б), с) і d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.

Переважно, термопластичний поліуретановий еластомер містить продукт реакції

45 a1) від 65 до 100 % мол. 1,6-гексаметилендіізоціанату й

a2) від 0 до 35 % мол. аліфатичного діізоціанату, що не є 1,6-гексаметилендіізоціанатом, або суміші аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанатів, яка не містить 1, 6-гексаметилендіізоціанат,

b) поліольного компонента, що містить:

50 b1) від 65 до 100 % мол. щонайменше одного полікарбонатного діолу зі середньочисловою молекулярною масою від 501 до 3000 г/моль і

b2) від 0 до 35 % мол. полієфірдіолу і/або складного полієфірного діолу зі середньочисловою молекулярною масою від 501 до 4000 г/моль,

c) компонента, що подовжує ланцюг, що містить:

55 c1) від 35 до 100 % мол., щонайменше, одного дифункціонального подовжувача ланцюга, що має середньочислову молекулярну масу від 118 до 286 г/моль і

c2) від 0 до 65 % мол. подовжувача ланцюга зі середньочисловою молекулярною масою між 104 і 500 г/моль, який відрізняється від подовжувача ланцюга c1), що відповідає формулі (I) або формулі (II), як визначено вище,

60 d) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, що обривають ланцюг, у присутності

е) одного або більш каталізаторів,
с додаванням
f) від 0,1 до 35 % мас. розраховуючи на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,
5 г) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин,
при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами групам b), c) і d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.

У ще одному додатковому кращому варіанті здійснення термопластичний поліуретановий еластомер містить продукт реакції

а) ізоціанатного компонента, що містить:
а1) від 70 до 100 % мол. 1,6-гексаметилендіізоціанату й
а2) від 0 до 30 % мол. аліфатичного діізоціанату, що не є 1,6-гексаметилендіізоціанатом, або суміші аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанатів, яка не містить 1,6-гексаметилендіізоціанат,

б) поліольного компонента, що містить:
б1) від 70 до 100 % мол. щонайменше одного полікарбонатного діолу зі середньочисловою молекулярною масою, що становить від 1000 до 2500 г/моль, і

б2) від 0 до 30 % мол. поліефірного діолу і/або складного поліефірного діолу зі середньочисловою молекулярною масою, що становить від 600 до 4000 г/моль,

с) компонента, що подовжує ланцюг, що містить:
с1) від 35 до 95 % мол. щонайменше одного дифункціонального подовжувача ланцюга, що має середньочислову молекулярну масу від 146 до 286 г/моль, і

с2) від 5 до 65 % мол. подовжувача ланцюга зі середньочисловою молекулярною масою між 104 і 500 г/моль, який відрізняється від подовжувача ланцюга с1), що відповідає формулі (I) або формулі (II), як визначено вище,

д) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, що обривають ланцюг, у присутності

е) одного або більш каталізаторів,
с додаванням

f) від 0,1 до 35 % мас. розраховуючи на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,

г) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин,
при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами групам b), c) і d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.

Полімерні композиції внутрішньої частини, мембрани і ймовірної поділяючої мембрани або ділянки інертного плацебо, можуть бути однаковими або різними й можуть являти собою один єдиний полімер або полімерну композицію, або можуть бути в складі полімерів, які змішано один з одним. У принципі, будь-який полімер, біодеградуємий або небіодеградуємий, може використовуватися за умови, що він є біосумісним. Додатково, внутрішньоматкова система повинна зберігати цілісність конструкції за час тривалості передбачуваного періоду застосування.

Підходящі матеріали являють собою матеріали природного походження або синтетичні матеріали, переважно матеріали, які є біологічно сумісними з текучими середовищами організму й тканинами матки, і по суті нерозчинними в текучих середовищах організму, з якими пристрій буде входити в контакт. Застосування матеріалів, що швидко розчиняються, або матеріалів, високорозчинних у природних текучих середовищах організму, потрібно уникати, оскільки система націлена на перебування в місці протягом тривалих періодів часу.

Краща полімерна композиція містить еластомер, заснований на силоксані, термопластичний поліуретан, термопластичний поліуретановий еластомер, EVA, термопластичний поліуретановий силіконовий еластомер або суміш, щонайменше, двох з них.

Цілісність структури матеріалу може бути підвищена за допомогою додавання дисперсного матеріалу, такого як кремнезем або діатомова земля. Еластомери можуть також бути змішані з іншими адитивами для регулювання гідрофільних або гідрофобних властивостей еластомеру, беручи в той же час до уваги, що всі адитиви повинні бути біосумісними й нешкідливими для пацієнта. Внутрішня частина або мембрана можуть також містити додатковий матеріал для додаткового регулювання швидкості вивільнення одної або декількох терапевтичних речовин, наприклад, комплексноутворювальні агенти, такі як похідні циклодекстрину, для регулювання первісного викиду речовини до припустимого або необхідного рівня, або складний ефір жирної кислоти, що переважно містить від 2 до 20 атомів вуглецю. Допоміжні речовини, наприклад, такі як поверхнево-активні речовини, протиспінючі агенти, стабілізатори, солюбілізатори або

інгібітори абсорбції, або суміш яких-небудь двох або більш даних речовин можуть також бути додані з метою додання необхідних фізичних властивостей корпусу системи доставки. Додатково, адитиви, такі як пігменти, агенти, що надають блиск, матуючі агенти, барвники, слюда або аналог можуть бути додані в корпус системи доставки або мембрану, або й до того й

іншого з метою надання системі доставки необхідного зовнішнього вигляду. На додаток, полімерний матрикс може містити інший матеріал, який може, наприклад, використовуватися для ідентифікації або виявлення внутрішньоматкової системи, такий як металеві або магнітні частки або рентгеноконтрастне середовище, на зразок сульфату барію.

Будь-яка підходяща конструкція системи доставки або будь-яка комбінація структури

природно є можливою й перебуває в межах обсягу правових домагань винаходу.

Було виявлено, що зусилля для введення внутрішньоматкових пристроїв (IUD) і систем (IUS) залежать від матеріалу й розмірів пристроїв, конструктивних характеристик, таких як контур передньої крайки, і від конструкції засобу для введення, розмірів і властивостей матеріалу. Спостерігалось, що зусилля, обумовлені процесом виймання пристрою, залежать від розмірів, гнучкості й конструкції IUS. Дані зусилля можуть трансформуватися в біль під час уведення й виймання, а також у зручність при носінні під час застосування системи. Більше того, також уважаються, що розміри й матеріал IUS позначаються на зручності при носінні IUS, коли воно розміщене в матці. На додаток, оптимізований розмір IUD щодо порожнини матки пов'язаний зі зниженням ризиком ускладнень, таких як експульсія IUD або аномальна кровотеча.

Для дослідження властивостей внутрішньоматкових систем і для надання наукової бази для оцінки й розробки оптимальної конструкції й дизайну даних систем з метою досягнення максимальної зручності при носінні й підходящого розміщення системи в матці було використано комп'ютерне віртуальне моделювання, і були розроблені релевантні функціональні моделі лабораторних випробувань.

Модель із типовою жіночою анатомією малого таза, включаючи властивості матеріалу, який дає тактильний зворотний зв'язок, схожий з таким при розташуванні *in vivo*, була розроблена й виготовлена шляхом формування внутрішніх частин за допомогою використання підходящих полімерів, щоб додати настільки реалістичне відчуття, наскільки це можливо. Для регулювання й зміни анатомії й можливості імітування повного спектра жіночої анатомії малого таза використовувалися замінені елементи шийки й матки, що мають різні розміри й форми, а також ряд положень (антеверсія, ретроверсія). Також *flexio*, тобто "шарнірна" частина між шийкою матки й тілом матки, могли бути відрегульовані, щоб уможливити порівняння зусиль уведення й виймання, що спричиняють біль під час даних процедур, відповідно.

В іспитових моделях можна було імітувати типові анатомічні особливості, які впливають на критичні ознаки пристрою відносно зусиль уведення й виймання, а також зусиль, що прикладаються в результаті розміщення в матці *in situ*. Іспитові моделі також допускали можливість надання модифікацій, щоб імітувати крайні анатомічні ситуації, і щоб порівнювати властивості й поведінку даних систем в існуючих внутрішньоматкових пристроях і внутрішньоматкових системах. Моделі також надавали можливість налагодження *in vitro* для повторюваного випробування відносних показників з можливістю включення тканини тварин для абсолютного випробування.

Тиск, надаваний внутрішньоматковою системою на стінки й шийку матки, оцінювали за допомогою використання моделі лабораторних досліджень і комп'ютерного віртуального моделювання. Правильне позиціонування й тенденція до експульсії можуть бути виведені на підставі відносних зусиль, які система прикладає до дна, стінок і шийці матки.

Експерименти, проведені з лабораторними іспитовими моделями, підтвердили, що зусилля введення, у першу чергу, залежать від розмірів, конструктивних характеристик і властивостей матеріалу внутрішньоматкової системи. Зусилля, необхідні для виймання внутрішньоматкової системи, що представляють прагнення, до експульсії, залежать від розмірів, гнучкості й конструкції IUS.

Внутрішньоматкові системи згідно даного винаходу мають корпус із закругленими поверхнями й плавні вигини без яких-небудь гострих частин, які могли б викликати ушкодження матки. Внаслідок цього вони особливо відповідають вимогам для ідеальної внутрішньоматкової системи.

Згідно з винаходом, було виявлено, що внутрішньоматкові системи, що мають безперервний замкнений каркас, виявляють відносно менший тиск, припускаючи, що вони є більш зручними, чим найбільш розтягні внутрішньоматкові пристрої й системи. Внутрішньоматкові системи, що мають, наприклад, більш природний каркас за формою матки, виявляють у імітувальних тестах, що вони прагнуть до дна на протигагу системам, що мають по суті каркаси округлої форми. Особливо полігональні, такі як трикутний і п'ятикутний, а також щиткоподібний і

мигдалеподібний каркаси, тобто такі каркаси, які поступово звужуються в напрямку до шийки, у цілому прикладають до дна більшу частку сумарного зусилля, володіючи, таким чином, дуже малою тенденцією або відсутністю тенденції до експульсії. На додаток, дані каркаси мають зменшений виступ у маточно-трубні з'єднання й внаслідок цього взагалі не викликають подразнення стінок матки.

Округлені форми, які мають тенденцію розтягуватися або подовжуватися в напрямку вниз або в обох напрямках і натискають на шийку, мають більш високу тенденцію до експульсії. Природно, розмір внутрішньоматкової системи є важливим чинником. Полігональні каркаси, що мають округлені кути, наприклад, щиткоподібний і мигдалеподібний, які були спеціально змодельовані занадто більшими для матки, мають прагнення подовжуватися й натискати як на дно, так і на шийку. Деякі каркаси, що прагнуть до дна, незважаючи на те, що вони не виявляють тиску на шийку, можуть прикладати велике зусилля на верхні стінки матки, особливо, якщо верхня частина каркаса є дуже твердою або відносно великою. Дана проблема, що порушує властивості відповідності, може бути переборена шляхом оптимізації розміру каркаса й вибору підходящого матеріалу для каркаса. Більш плоский поперечний переріз полігонального каркаса, на противагу по суті округлому поперечному перерізу, має тенденцію підвищувати пам'ять пристроїв й відкриває зусилля, а також мати як результат більш низькі тиски на матку, припускаючи, що конструкція, заснована на даній формі, може демонструвати як прагнення до дна, так і високі властивості відповідності. Крім того, для зниження твердості можна використовувати мінливий поперечний переріз каркаса, наприклад, з локалізованим тоншанням у кутах полігонального каркаса.

Способи одержання

Внутрішньоматкові системи відповідно до винаходу можуть бути виготовлені за допомогою способів, добре відомих у даній галузі. Можна використовувати безліч методик термопластичної обробки, включаючи, наприклад, методи екструзії, такі як екструзія, спільна екструзія, багат шарова екструзія, багатоканальна екструзія і так далі, і методики формування, такі як відцентрове формування й інжекційне формування, включаючи технологію спільного інжекційного або послідовного інжекційного формування, пошарове інжекційне формування, де необхідні багат шарові структури, пресування або будь-які інші відповідні способи, відомі в даній галузі. Необхідні геометричні параметри внутрішньоматкової системи можуть бути отримані за допомогою використання виливниць відповідних розмірів і форм або екструзійних голівок. Каркас і резервуар можуть бути виготовлені окремо з наступним їхнім складанням, одночасно або послідовно.

Інжекційне формування одного або більш полімерних матеріалів може використовуватися для ефективного виготовлення каркаса, резервуара, що містить мембрану й внутрішню частину, необов'язково, що містить активний агент, або всієї внутрішньоматкової системи, що містить каркас і резервуар. Полімерна композиція може інжектуватися в порожнину ливарної форми з необхідною формою послідовно однією або більш інжекційними форсунками або шприцами, або одночасно за допомогою використання форсунки для спільної інжекції, що має два симетричні в осьовому напрямку отвори. Ливарна форма може бути придатна для виготовлення більш ніж одного виробу в заданий інжекційний цикл за рахунок використання безлічі порожнин ливарної форми. Ливарні форми й конструкції ливарних форм добре відомі в даній галузі й можуть бути обрані або пристосовані для одержання необхідної фізичної форми виробу.

Ще один кращий спосіб виготовлення включає екструзію. Обрану полімерну композицію екструдують через підходящу голівку для формування стрижнеподібного або трубчастого екструдата що має необхідний діаметр, і форму поперечного перерізу. Волокно нарізають на частини, що мають відповідну довжину, необхідну для формування каркаса, резервуара або опорного засобу для каркаса, при цьому кожний має необхідний розмір і форму. Частини можуть потім бути будь-яким чином зібрані за допомогою використання різних способів, що підходять для даної мети, наприклад, за рахунок розташування частини або частин у прес-формі, яка має необхідну форму для одержання стрижнеподібного резервуара, що має одну або більш внутрішніх частин, або безперервного замкненого каркаса, описаного вище. Кінці екструдованих деталей можуть бути відповідним чином з'єднані разом за допомогою використання сполучного засобу, при необхідності.

Сполучний засіб може являти собою будь-який спосіб, механізм, пристрій або матеріал, відомий у даній галузі, для зв'язування разом матеріалів або структур. Ілюстративний сполучний засіб включає, наприклад, інжекційне формування, методики зварювання, такі як методика зварювання гарячим газом, добре відома в даній галузі клеєння за допомогою розчинника, клейове з'єднання, застосування шару складу, що утворює не отверділий еластомер, що зшивається, термічне закріплення, термічне зв'язування, тиск і таке інше. При

виготовленні каркаса полімерна речовина повинна бути досить податливою, коли воно сухе, надаючи можливість згинання стрижнів і одержання підсумкової форми каркаса.

Трубчасті елементи каркаса можна також з'єднувати в замкнену систему за допомогою використання заглушки або пробки, отриманої з інертного, біосумісного матеріалу. Прикладами підходящого матеріалу є метали, такі як золото, срібло або сплави срібла, тантал, платина, скло або керамічний матеріал або будь-які підходящі полімери. При необхідності може використовуватися біосумісний сполучний матеріал для кращого ущільнення або кращого приклеювання заглушки або пробки до елемента каркаса.

Полімерний шар, мембрана або плівка можуть бути накладені на каркас, внутрішню частину або набір внутрішніх частин згідно з відомими способами, наприклад, за допомогою використання способів екструзії або інжекційного формування, покриття, напилювання або занурення. Для одержання резервуарів з ізолюваними кінцями може бути використане безперервне покриття. У якості альтернативи може використовуватися попередньо виготовлена мембранна трубка. Спершу трубку механічно розширюють, наприклад, за допомогою підходящого пристрою або за допомогою використання, наприклад, перебуваючого під тиском газу, такого як повітря, або за допомогою розбухання трубки в підходящому розчиннику, такому як циклогексан, простий диметилловий ефір діетиленгліколю, ізопропанол, або в суміші розчинників, де після набрякання мембранну трубку встановлюють на внутрішню частину. Коли розчинник випаровується, мембрана ущільнюється на внутрішній частині.

Резервуари, що містять кілька внутрішніх частин, або елемент каркаса, що складається з більш ніж одного сегмента, можуть також бути виготовлені, наприклад, за допомогою застосування способу спільної екструзії, описаного в патенті Фінляндії FI 97947. Полімер або полімерну композицію обробляють до необхідної форми й розміру за допомогою використання відомих способів екструзії. Потім мембранний шар можна наносити на попередньо виготовлені внутрішні частини з належним чином підібраними розмірами за рахунок подачі кожної із внутрішніх частин в екструдер, за якою іде або ще одна внутрішня частина, або порожній простір, заповнений повітрям, яке під час процесу екструзії буде заповнюватися мембранним матеріалом.

Опорний засіб може бути із суцільного матеріалу або пустотілий й може бути виготовлений аналогічним чином.

Резервуар може перебувати практично в будь-якій точці усередині каркаса, при цьому щонайменше один кінець резервуара з'єднаний з якою-небудь точкою на внутрішній поверхні каркаса за допомогою використання декількох альтернативних способів. Щоб досягти простого введення, резервуар переважно прикріплюють до верхньої або нижньої частини каркаса, або до обох частин. Каркас або резервуар містить утримуючий або фіксуючий засіб для фіксації й утримання резервуара й для запобігання його вислизання.

Резервуар може бути закріплений на каркасі за допомогою використання різних способів. Каркас може, наприклад, містити подовжену розширену частину у формі металевого або полімерного вала, сердечника, стрижня або шипу й таке інше в підходящій точці, на яку монтують порожній трубчастий резервуар, переважно за рахунок збільшення спершу певною мірою діаметра трубки резервуара, наприклад, за допомогою використання тиску або набухання в розчиннику, а після цього - за рахунок простого плавного переміщення резервуара на розширену частину або вставки розширеної частини в порожній резервуар. Розширена частина переважно є гнучкою для того, щоб полегшити складання резервуара на ній. Після того, як резервуар був змонтований, вільний кінець подовженої розширеної частини може бути, наприклад, термічно сформований зі створенням фізичної утримуючої ознаки для механічного втримання резервуара й запобігання його вислизання. Для втримання резервуара на своєму місці розширена частина може також містити належним чином сформований фіксуючий засіб або стопор, поверх якого вставляють набряклий резервуар.

Каркас може також містити металевий або полімерний опорний засіб, який вигнутий на кінцях з утвором стрижнеподібних розширених частин, на яких змонтований або сформований даний резервуар. Кінці відкритого каркаса або половинки каркаса можуть бути вставлені в резервуар для з'єднання резервуара й каркаса разом, формуючи, таким чином, одночасно внутрішньоматкову систему, що має безперервний замкнений каркас. Кінці відкритого каркаса можуть також бути вигнуті з утвором розширених частин, на яких змонтований або сформований даний резервуар. Крім того, резервуар може бути виготовлений за допомогою покриття розширеної частини полімерним шаром, що містить терапевтично активну речовину, за допомогою використання інжекційного формування, занурення, напилювання й тому подібного.

Інші способи для прикріплення резервуара до каркаса включають, наприклад, відомі методики зварювання, застосування сполучного матеріалу або застосування спеціальних металевих або полімерних вставок, кліпсів, з'єднувальних елементів, перехідних елементів, засобу типу білизняної прищіпки або затисків і тому подібного. Внутрішньоматкова система може також бути виготовлена за допомогою використання металевої або полімерної чашечки, заглушки або патрубку, який механічно втримує резервуар, нитки й каркас або кінці елемента з відкритим каркасом. Чашечка, заглушка або патрубок можуть мати нарізку на внутрішній поверхні для зменшення 'статичного тертя' і для того, щоб забезпечити більш легке від'єднання. У цьому випадку нитки переважно виступають через основу чашечки. Дані способи особливо підходять для використання із суцільними резервуарами, тобто резервуарами, що не мають полої, трубчастої структури. Уся внутрішньоматкова система може, крім того, бути виготовлена за допомогою використання, наприклад, методик інжекційного формування.

Каркас згідно з винаходом може бути виготовлений принципово будь-якого розміру, який буде потрібно. Для оптимальних характеристик і зручності при носінні точний розмір залежить від ссавця й конкретного застосування, причому розмір повинен бути таким, щоб система не мала б тенденції переміщатися або обертатися усередині порожнини матки середніх розмірів. Для людей жіночої статі зовнішній діаметр каркаса становить звичайно від 18 до 42 мм, переважно від 20 до 38 мм або від 22 до 36 мм. Діаметр поперечного перерізу становить звичайно від 0,5 до 10 мм, переважно від 1 до 6 мм, а більш переважно від приблизно 1,5 до 4 мм.

Розміри резервуара залежать від ділянки прикладання, у якій повинна використовуватися внутрішньоматкова система. Розміри утримуючої лікарську речовину системи доставки залежать від передбачуваної швидкості вивільнення терапевтично активної речовини й передбачуваного строку використання внутрішньоматкової системи. Звичайно зовнішній діаметр резервуара, або висота й ширина у випадку плоского або прямокутного резервуара, може варіювати від 0,5 до 5 мм, переважно від 1 до 3,5 мм. Якщо резервуар виготовлений за допомогою способів покриття, товщина стінки може становити від 0,01 до приблизно 5 мм, переважно від 0,2 до 3,5 мм. Довжина резервуара може варіювати від 0,5 мм аж до внутрішнього діаметра каркаса, переважно від 15 до 36 мм.

Товщина полімерного шару, мембрани або плівки, що покриває внутрішню частину, є такою, щоб вони могли бути виготовлені в межах прийнятних допусків за допомогою способів, відомих у даній галузі, й підходящим чином перебуває в межах діапазону, що становить від 0,01 до 1,0 мм, переважно від 0,1 до 0,6 мм. Товщина полімерного шару, що розділяє внутрішні частини, може становити приблизно від 0,01 до 5 мм.

Внутрішньоматкові системи доставки, відповідно до винаходу, можуть бути виготовлені в асептичних умовах або можуть бути стерилізовані за допомогою використання відомих способів, наприклад, за допомогою використання фізичної, хімічної або промислової стерилізації.

Каркас переважно виготовлений за допомогою інжекційного формування, з використанням відомих способів і інструментів, що мають підходящу форму й розмір. Резервуар, згідно даного винаходу, може бути з легкістю виготовлений, у відповідності зі стандартними методиками. Після того, як була обрана полімерна композиція внутрішньої частини або внутрішніх частин, забезпечується необхідна форма резервуара, наприклад, за допомогою формування, екструзії з формуванням литтям або за допомогою інших відповідних процесів. Коли матеріал внутрішньої частини містить полімери, такі як силіконові еластomers, може бути необхідна додаткова стадія твердіння. Потім шар мембрани або плівки накладають на сформовану в такий спосіб внутрішню частину за допомогою використання відповідного способу, що обговорювався вище, наприклад, за допомогою набрякання попередньо виготовленої полімерної трубки в підходящому розчиннику або за допомогою використання механічного розтягання, розташування її поверх внутрішньої частини й забезпечення можливості висихання полімеру на своєму місці, або за допомогою занурення, обгортання, напильювання, ламінування або відповідно іншим відомим методикам.

Терапевтично активна речовина в тонкоподрібненій або навіть мікронізованій формі необхідно перемішувати в полімерному матеріалі внутрішньої частини перед обробкою, щоб досягти по суті однорідної дисперсії. Кваліфікований фахівець у даній галузі здатний легко підібрати геометричні параметри пристрою й полімерну композицію так, щоб щодня досягалася необхідне вивільнення щонайменше одного фармакологічно активного агента й щоб визначати кількість терапевтично активного агента, необхідну для кожного конкретного застосування й для необхідного часу терміну дії. У даній заявці термін "геометричні параметри" пристрою, у першу

чергу, і специфічно охоплює сумарні розміри й форму резервуара, тобто діаметр поперечного перерізу, або висоту й ширину, а також довжину.

У зв'язку з винаходом може використовуватися безліч різних терапевтично активних або профілактичних речовин. Під "терапевтично активною речовиною" мають на увазі будь-яку речовину або сіль, складний ефір або його проліки, які за допомогою введення в матку є здатним захищати від хворобливого стану або лікувати хворобливий стан в організмі людини або тварини. За допомогою "профілактичної речовини" позначають будь-яку речовину (або її сіль або проліки), ефективну в захисті від хворобливого стану в організмі людини або тварини, переважно в організмі людини. Активна речовина (речовини) може бути гідрофільним або ліпофільним матеріалом (матеріалами).

Підходящі терапевтично активні або профілактичні речовини для застосування в даному винаході включають, але без обмеження, що впливають: гормони, стероїди, контрацептивні препарати, лікарські препарати для гормонозамінної терапії, селективні модулятори андрогенних рецепторів (SARM), лікарські препарати для лікування передменструального синдрому, лікарські препарати для лікування ендометріозу, лікарські препарати для лікування фіброзних пухлин матки (лейоміома й лейоміосаркоми матки), лікарські препарати для дозрівання шийки матки/індукції пологів, селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM), селективні модулятори прогестинових рецепторів (SPRM), протималарійні речовини, лікарські препарати для лікування остеопорозу, антипрогестини, інгібітори ароматази, речовини, діючі на кості, речовини проти нетримання сечі, інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), лікарські препарати для урогенітальних розладів, протирвотні лікарські препарати, антагоністи 5HT₃, антиангіогенезні фактори, фактори росту, ензими, анестетики, анальгетики, антикоагулянти й тромболітичні речовини, протизапальні речовини, протимікробні засоби, протипротозойні речовини, протівірусні речовини, нейролептичні й антипсихотичні лікарські препарати, антагоністи й агоністи опіатів, антифіброзні речовини, антигіпертензійні речовини, інгібітори ангіотензину, протипротозойні речовини, лікарські препарати проти звикання, антиангіогенезні фактори, антибактеріальні речовини, протиракові хіміотерапевтичні речовини, протигрибкові препарати, антиоксиданти, діуретики, лікарські препарати для центральної нервової системи, фібринолітичні речовини, поглиначі вільних радикалів, геннотерапевтичні речовини, ростові фактори, нейротрофічні фактори, пептиди, речовини для фотодинамічної терапії, протеїни, симпатоміметичні речовини, інгібітори тромбіну, тромболітичні речовини й комбінація щонайменше двох з них.

Терапевтично активні речовини, що особливо підходять для застосування в даному винаході, включають гестагени, обрані із групи левоноргестрелу, норгестимату, норелгестроміну, нортистерону, дидрогестерону, дроспіренону, 3-бета-гідроксидезогестрелу, 3-кетодезогестрелу (=етоноргестрел), 17-деацетилноргестимату, 19-норпрогестерону, ацетоксипрегненолону, алілстренолу, амнестону, хлормадинону, ципротерону, демегестону, дезогестрелу, діеногесту, дигідростерону, диметистерону, етистерону, етинодіолдіацетату, флурагестонацетату, гастринону, гестодену, гестринону, гідроксиметилпрогестерону, гідроксипрогестерону, лінестренолу (=ліноестренол), медрогестону, медроксипрогестерону, мегестролу, меленгестролу, номегестролу, норетиндрону (=норетистерон), норетинодрелу, норгестрел (включаючи d-норгестрел и d1-норгестрел), норгестрієнону, норметистерону, прогестерону, квінгестанолу, (17альфа)-17-гідрокси-11-метил-19-норпрегна-4,15-дієн-20-ін-3-ону, тиболону, тримегестону, алгестону ацетофеніду, несторону, промегестону, 17-гідроксипрогестерону, 19-нор-17-гідроксипрогестерона, 17альфа-етиніл-тестостерону, 17альфа-етиніл-19-нор-тестостерону, d-17бета-ацетокси-13бета-етил-17альфа-етиніл-гон-4-ен-3-оноксим, танапрогету або естрогенів, обраних з групи етинілестрадіолу, местранолу, квінестранолу, естрадіолу, естрону, естрану, естріолу, естетролу, кон'югованих конячих естрогенів.

Кількість терапевтично активної речовини, укладеної в резервуар системи доставки, варіює залежно від конкретної терапевтично активної речовини, необхідної терапевтичної дії й часу, протягом якого система, як передбачається, забезпечує терапію. Резервуари з різними розмірами й формами можуть бути приготовлені у вигляді лікарської форми для введення дозувань для різних галузей лікування. Верхня межа кількості терапевтично активної речовини залежить від розміру резервуара. Нижня межа залежить від активності терапевтично активної речовини й від передбачуваного часу вивільнення. Кваліфікований фахівець у даній галузі здатний легко визначити кількість терапевтично активної речовини, необхідної для кожного конкретного застосування системи доставки. Переважно, кількість терапевтично активної речовини варіює від практично нуля до 70 % мас., коли воно домішано в полімерну композицію, кращу кількість становить між 20-60 % мас. Інші можливі діапазони кількості терапевтично

активної речовини становлять 0,5-70 % мас., 5-65 % мас., 10-50 % мас., 25-70 % мас., 50-60 % мас. і 40-50 % мас.

На підставі сказаного вище додатковою метою винаходу є спосіб одержання внутрішньоматкової системи, що має замкнений безперервний каркас і резервуар, з'єднаний з каркасом, причому зазначений спосіб включає інжекційне формування, екструдкування або пресування каркаса й резервуара за допомогою використання послідовного процесу, включаючи стадії одержання каркаса, одержання першої композиції, що містить терапевтично активний агент, і полімерної композиції для надання внутрішньої частини, одержання другої композиції, що містить полімерний склад для надання мембрані, що містить у собі внутрішню частину, об'єднання внутрішньої частини й мембрани з одержанням резервуара, і з'єднання разом резервуара й каркаса.

Механічне випробування каркасів

Механічні властивості внутрішньоматкових систем, і особливо каркаса, повинні забезпечувати оптимальну сумісність із маткою й відповідність вимогам користувача. Якщо механічна міцність є занадто низкою, система може або виштовхуватися з матки, або бути піддана розриву. Якщо механічна міцність є занадто високою, негнучкість пристрою може викликати подразнення або виразку тканини матки. Внаслідок цього механічні характеристики, гнучкість і пам'ять форми каркасів оцінювали за допомогою використання стандартних способів здавлювання, описаних у літературі. Гнучкість випробовували для опису властивості каркаса чинити опір малої й помірної короточасної деформації. Пам'ять форми вимірювали для опису здатності каркаса відновлювати свою форму після різкого стискання.

Винахід додатково проілюстрований за допомогою наступних прикладів.

Використовуються наступні скорочення:

DE C2201: Desmophen® C 2201; Полікарбонатний діол на основі 1,6-гександіолу зі середньочисловою молекулярною масою M_n , рівною 2000 г/моль; продукт Bayer Materialscience AG

HDI: 1,6 Гексаметилендіізоціанат

HQEE: 1,4-Ди(2-гідрокіетил)гідрокінон

DDO: 1,12-Додекандіол

Cap-HDO: Подовжувач ланцюга на підставі 1,6-Гександіолу й ϵ -Капролактону, отриманий відповідно до EP 1854818 A1, сторінка 6, рядок 5.

Licowax® E: Засіб, що сприяє розніманню прес-форми, від Clariant GmbH

Irganox® 1010: Антиоксидант від Ciba Speciality Chemicals Inc.

Irganox® MD 1024: Металевий дезактиватор і первинний (фенольний) антиоксидант від Ciba Speciality Chemicals Inc.

K-KAT® 348: Вісмутовий каталізатор від King Industries Inc.

BaSO₄: Сульфат барію

Опис одержання термопластичних поліуретанів (TPU):

Приклад 1:

Суміш 722,3 г DE C2201, 222,0 г HQEE, 174 г Cap-HDO, 4,5 г Irganox 1010 і 0,7 г K-Kat 348 нагрівали до 110°C при перемішуванні лопатевою мішалкою зі швидкістю 500 оборотів у хвилину (об/хв). Після цього додавали 376,4 г HDI. Потім суміш перемішували доти, поки не одержували максимально можливе підвищення в'язкості, і потім TPU зливали. Після цього матеріал термічно обробляли протягом 30 хвилин при 80°C і потім, після охолодження до кімнатної температури, гранулювали. Даний матеріал використовували як основний матеріал для прикладу 3.

Приклад 2:

Суміш 954,6 г DE C2201, 249,8 г DDO, 4,5 г Irganox 1010 і 1,0 г K-Kat 348 нагрівали до 125°C при перемішуванні лопатевою мішалкою зі швидкістю 500 оборотів у хвилину (об/хв). Після цього додавали 290,1 г HDI. Потім суміш перемішували доти, поки не одержували максимально можливе підвищення в'язкості, і потім TPU зливали. Після цього матеріал термічно обробляли протягом 30 хвилин при 80°C і потім, після охолодження до кімнатної температури, гранулювали.

Приклад 3:

385 г BaSO₄, 5,25 г Licowax E і 5, 25 г Irganox MD 1024 додавали до гранул 1355 TPU, отриманим відповідно прикладу 1. Суміш екстудували на екструдері типу DSE 25/4Z, 360 Nm, що має наступну конструкцію:

1. зона вступу холоду з конвеєрними елементами

2. перша зона нагрівання (210°C) з першою зоною замісу

3. друга зона нагрівання (225°C) з конвеєрними елементами й другою зоною замісу

4. третя зона нагрівання (225°C) із зоною замісу, конвеєрними елементами й вакуумною дегазацією

5. відхиляюча насадка (220°C) і голівка (220°C) зі швидкістю доставки, рівною 4,8 кг/год., і швидкістю, рівною 30-40 об/хв.

5 Потім екструдати обробляли з одержанням гранул за допомогою гранулятора екструдата й з одержанням листів, виготовлених литтям під тиском, за допомогою машини для лиття під тиском.

Механічні властивості матеріалів з термопластичного поліуретану (TPU) прикладів 2 і 3 представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Матеріал з термопластичного поліуретану (TPU)	Приклад 2	Приклад 3
Об'ємна швидкість потоку розплаву (5 хв/10 кг/200°C)[мол/10 хв]	13,5	50
Твердість по Шору по шкалі D	43	46
Подовження при розриві	580	524
Міцність на розрив [Н/мм ²]	34	27
Розтягання 10 % [Н/мм ²]	5,4	6,4
Розтягання 20 % [Н/мм ²]	7,5	8,7
Розтягання 50 % [Н/мм ²]	10,2	11,2
Розтягання 100 % [Н/мм ²]	12,6	12,6
Розтягання 300 % [Н/мм ²]	18,8	17,1
Відновлення після деформації [%]	51	40
Модуль пружності при вигині [Н/мм ²]	88	100

Приклад 4:

Одержання внутрішньої частини

15 98,8 частин по масі полі(диметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану) і 1,2 частини по масі пасти дихлоробензоїлпероксидполідиметилсилоксану (50 % дихлоробензоїлпероксиду) змішували на двовальцовому млині. Суміш екструдували з утвором стрижня із зовнішнім діаметром 1,8 мм і отверджували за допомогою нагрівання при +150°C протягом 15 хвилин, у процесі якого відбувалося поперечне зшивання. Зшиту внутрішню частину нарізали на 23 мм по довжині.

20 Одержання мембрани

100 частин по масі наповненого кремнеземом полі (трифторпропілметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану), у якому зміст сполуки трифторпропілметилсилоксану становив 99 % мол.; тобто ступінь заміщення трифторпропілу становить 49,5 %, і 1,2 частини по масі пасти дихлоробензоїлпероксидполідиметилсилоксану (50 % дихлоробензоїлпероксиду) змішували на двовальцовому млині. Суміш екструдували у вигляді трубчастої форми з товщиною стінки, рівної 0,22 мм, і отверджували за допомогою нагрівання.

Одержання резервуара

30 Мембранну трубку, рівну 25 мм, піддавали набряканню із циклогексаном і натягали на внутрішню частину. Забезпечували можливість випару циклогексану. Кінці резервуара закривали силіконовим зв'язуючим матеріалом.

Приклад 5:

Одержання внутрішньої частини

Внутрішню частину, маючу довжину, рівну 18 мм, виготовляли згідно із прикладом 4.

Одержання мембрани

35 99 частин наповненого кремнеземом полідиметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану), 10 мд Pt-каталізатора (що брали участь у реакції речовини) і 0,03 частини інгібітору (етинілциклогексанолу) і приблизно 0,6 частини зшивача полі (гідрогенметилсилоксан-ко-диметилсилоксан) перемішували в 2-вальцовому млині. Матеріал мембрани екструдували з одержанням трубчастої форми з товщиною стінки, рівної 0,3 мм, і отверджували за допомогою нагрівання.

40 Приклад 6:

Одержання внутрішньої частини

45 99,6 частин наявного на ринку полі(диметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану), 0,4 частини зшивача полі (гідрогенметилсилоксан-ко-диметилсилоксану), 0,02 частини інгібітору етинілциклогексанолу й 10 мд Pt-каталізатора (що брали участь у реакції речовини) у вініл-метил-силоксані перемішували в мішалці. Суміш екструдували з одержанням трубчастої форми

з товщиною стінки, рівної 0,7 мм, і зовнішнім діаметром, рівним 2,6 мм. Екструдат отверджували за допомогою нагрівання при +115°C протягом 30 хвилин, охолоджували й нарізали з довжиною, рівною 30 мм.

Одержання мембрани

- 5 9 частин мультиблокового співполімеру (PEO-b-PDMS) полі(етиленоксид)- b- полі(диметилсилоксану), що закінчується α,ω -дивінілефіром, 89 частин наповненого кремнеземом полі (диметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану), 10 мд Pt-каталізатора (що брало участь у реакції речовини), 0,03 частини інгібітору (етинілциклогексанолю) і приблизно 2 частини зшивача полі (гідрогенметилсилоксан-ко-диметилсилоксан) змішували на двовальцовому млині.
- 10 Суміш екструдували з одержанням трубчастої форми з товщиною стінки, рівної 0,15 мм, і отверджували за допомогою нагрівання.

Одержання внутрішньоматкової системи

- Мембранну трубку, що має довжину, рівну 3,1 мм, піддавали набряканню в ізопропанолі й натягали поверх внутрішньої частини. Забезпечували можливість випару ізопропанолу. Після цього резервуар піддавали набряканню в ізопропанолі й натягали поверх подовженої розширеної частини каркаса, що містить термопластичний поліуретановий еластомер, виготовлений відповідно одному із будь-якого прикладу від 1 до 3. Знову забезпечували можливість випару ізопропанолу.
- 15

Приклад 7:

- 20 Одержання внутрішньої частини

48,5 частин PEO-b-PDMS, 49 частин полі (диметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану), 10 мд Pt-каталізатора (що брало участь у реакції речовини), 0,02 частини інгібітору (етинілциклогексанолю) і відповідно 2,4 частини зшивача полі (гідрогенметилсилоксан-ко-диметилсилоксану) змішували на двовальцовому млині. Суміш екструдували з утвором стрижня із зовнішнім діаметром, рівним 2,1 мм, і отверджували за допомогою нагрівання при +150°C протягом 15 хвилин, протягом яких відбувається зшивання. Зшити внутрішню частину нарізали довжиною, рівною 15 мм.

25

Другу внутрішню частину одержували згідно із прикладом 6. Зшити внутрішню частину, що має зовнішній діаметр, рівний 2,1 мм, нарізали довжиною, рівною 10 мм.

- 30 Одержання мембрани й резервуара

9 частин PEO-b-PDMS, 89 частин наповненого кремнеземом полі(ко-вінілметил-силоксану), 10 мд Pt-каталізатора (що брало участь у реакції речовини), 0,03 частини інгібітору (етинілциклогексанолю) і приблизно 2 частини зшивача полі(гідрогенметилсилоксан-ко-диметил-силоксану) змішували на двовальцовому млині. Матеріал мембрани екструдували з нанесенням на виготовлені вище дві внутрішні частини за допомогою послідовного введення їх через внутрішню форсунку. Товщина утвореної стінки мембрани становить 0,2 мм.

35

Одержання внутрішньоматкової системи

- Спершу ниткою оглядали петлею навколо трикутного каркаса, що містить термопластичний поліуретановий еластомер, виготовлений відповідно одному із будь-яких прикладів з 1 по 3. Кінці нитки потім пропускали через отвір у дні срібної чашечки. Далі резервуар поміщали усередині каркаса на нижній вершині. Нижню вершину каркаса з резервуаром вштовхували в срібну чашечку, а нитки міцно затягували, забезпечуючи розташування трьох частин, а для закріплення складання зав'язували вузол. Нитки потім обрізали до необхідної довжини.
- 40

Приклад 8:

- 45 Одержання внутрішньої частини

48,5 частин PEO-b-Pdms, 49 частин полі(диметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану), 10 мд Pt-каталізатора (що брало участь у реакції речовини), 0,02 частини інгібітору (етинілциклогексанолю) і приблизно 2,4 частини зшивача полі (гідрогенметилсилоксан-ко-диметилсилоксану) змішували на двовальцовому млині. Суміш екструдували з утвором плоского, прямокутного стрижня з трохи округленими кутами, і отверджували за допомогою нагрівання при +150°C протягом 15 хвилин, протягом яких відбувалося зшивання. Зовнішні діаметри внутрішньої частини становлять 0,9 мм (висота) і 2,1 мм (ширина). Зшити внутрішню частину нарізали довжиною, рівною 22 мм.

50

Одержання внутрішньоматкової системи

- Для готування резервуара внутрішню частину покривали із зануренням PDMS мембраною, що має товщину стінки, рівну 0,22 мм. П'ятикутний каркас із округленими кутами виготовляли з термопластичного поліуретану за допомогою інжекційного формування. Резервуар з'єднували з верхньою частиною каркаса за допомогою використання модифікованого сполучного пристрою. Верх кліпси або сполучного пристрою охоплювали петлею поверх каркаса й затягували навколо
- 55

каркаса. Інший кінець, язичок, звужується за резервуаром, який утримується на своєму місці за допомогою затисків сполучного пристрою, закручених навколо резервуара.

Приклад 9:

Одержання внутрішньої частини

- 5 54 частини наявного на ринку полі(диметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану), 45,5 частин по масі левоноргестрелу, 0,4 частини зшивача полі (гідрогенметилсилоксан-ко-диметилсилоксану), 0,02 частини інгібітору етинілциклогексанолу й 10 мд Pt-каталізатора (продуктів реакції) у вінілметилсилоксані перемішували в мішалці. Суміш екструдували й отверджували за допомогою нагрівання при +115°C протягом 30 хвилин і охолоджували. Зшиту
- 10 внутрішню частину, що має зовнішній діаметр, рівний 2,2 мм, нарізали довжиною 20 мм.

Одержання мембрани

- 27 частин мультиблокового співполімеру (Pco-b-PDMS) полі(етиленоксид)- b- полі(диметилсилоксану), що закінчується α,ω -дивінілефіром, 71 частина наповненого кремнеземом полі (диметилсилоксан-ко-вінілметилсилоксану), 10 мд Pt-каталізатора (продуктів реакції), 0,03 частини інгібітору (етинілциклогексанолу) і приблизно 2 частини зшивача полі (гідрогенметилсилоксан-ко-диметилсилоксану) перемішували у двовальцовому млині. Суміш екструдували з утвором трубчастої форми з товщиною стінок, рівної 0,22 мм, і отверджували за допомогою нагрівання.

Одержання системи доставки

- 20 Мембрану піддавали набряканню в ізопропанолі й натягували поверх внутрішньої частини. Резервуар, утворений таким чином, закріплювали в металевій кліпсі, міцно прикріпленої до нижньої частини п'ятикутного каркаса, що містить термопластичний поліуретановий еластомер.

Приклад 10:

- 25 Одержання внутрішньоматкової системи, що містить каркас, резервуар, срібне кільце й нитку для виймання

- Каркас відливали під тиском. Розплавлену термопластмасу інжектували при високому тиску в прес-форму, яка являє собою зворотний вид форми каркаса. Відлитий каркас витягували з інструмента, і коли він охолоджувався, затвор і розтруб витягували, а задирку обрізали. Далі срібне кільце й попереднє виготовлений трубчастий резервуар монтували на центральному стрижні каркаса. Вільний кінець центрального стрижня потім формували з нагріванням для створення фізичного утримуючого ознаки для механічного втримання резервуара й запобігання його вислизання. Далі нитку накидали петлею через каркас і закріплювали вузлом. Нитки потім обрізали до відповідної довжини.

- 35 Слід взяти до уваги, що способи даного винаходу можуть бути представлені у вигляді безлічі варіантів здійснення, тільки деякі з яких розкриті в даному описі. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що існують інші варіанти здійснення, які не виходять за межі сутності винаходу. Таким чином, описані варіанти здійснення є ілюстративними й не повинні розглядатися в якості обмеження.

40 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Внутрішньоматкова система для тривалого введення в порожнину матки, що містить резервуар і безперервний, замкнений і гнучкий каркас полігональної форми, при цьому щонайменше один кінець резервуара з'єднаний із внутрішньою поверхнею каркаса, причому
- 45 резервуар містить щонайменше одну терапевтично активну речовину, яка **відрізняється** тим, що каркас містить термопластичний поліуретановий еластомер, що містить продукт реакції
- а) одного або більше аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанату із вмістом ізоціанату від 32 до 75 % мас.,
- б) щонайменше одного поліольного компонента, що має середньочислову молекулярну масу
- 50 M_n від 501 до 10000 г/моль, і в середньому від 1,8 до не більш ніж 3,0 активних водневих атомів, визначених за методом Церевітинова,
- с) щонайменше одного поліфункціонального спиртового компонента з низькою молекулярною масою, що має середньочислову молекулярну масу M_n від 60 до 500 г/моль, і в середньому від щонайменше 1,8 до не більш ніж 3,0 активних водневих атомів, визначених за методом
- 55 Церевітинова, як подовжувача ланцюга,
- д) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, що обривають ланцюг, у присутності
- е) одного або більше каталізаторів, з додаванням

f) від 0 до 35 % мас., розраховуючи на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,
 g) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин,
 при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами груп b), c) і,
 5 необов'язково, d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.

2. Внутрішньоматкова система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що каркас містить термопластичний поліуретановий еластомер, що містить продукт реакції

а) ізоціанатного компонента, що містить:

а1) від 50 до 100 % мол. 1,6-гексаметилендіізоціанату й

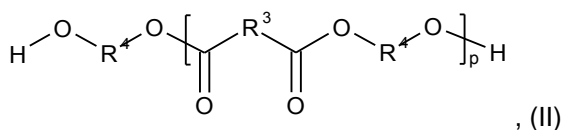
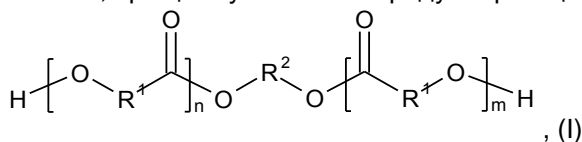
10 а2) від 0 до 50 % мол. аліфатичного діізоціанату, що не є 1,6-гексаметилендіізоціанатом, або суміші аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанатів, яка не містить 1,6-гексаметилендіізоціанат,

б) поліольного компонента, що містить:

15 б1) від 50 до 100 % мол. щонайменше одного полікарбонатного діолу із середньочисловою молекулярною масою від 501 до 3000 г/моль і

б2) від 0 до 50 % мол. полімерного діолу, що не є полікарбонатним діолом, із середньочисловою молекулярною масою від 501 до 6000 г/моль,

20 с) компонента, що подовжує ланцюг, що містить: щонайменше один дифункціональний подовжувач ланцюга, вибраний із групи, що містить подовжувачі ланцюга, що мають середньочислову молекулярну масу від 90 до 286 г/моль, і продукти реакції даних дифункціональних подовжувачів ланцюга з ϵ -капролактоном, або дифункціональні карбонові кислоти, при цьому зазначені продукти реакції відповідають формулі (I) або формулі (II)



25 у якій

R^1 являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С,
 R^2 , R^4 - кожний являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С або алкоксіалкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С, або
 30 заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С, або заміщений або незаміщений алкоксіаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С,

R^3 являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 8 атомів С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С, або заміщений або незаміщений ариленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С, або
 35 заміщений або незаміщений аралкіленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С,

n , m - кожний являє собою від 0 до 10, де $n+m \geq 1$, а

p являє собою від 1 до 10,

d) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, що обривають ланцюг, у присутності

40 е) одного або більше каталізаторів, з додаванням

f) від 0,1 до 35 % мас., розраховуючи на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,

g) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин,

45 при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами груп b), c) і d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.

3. Внутрішньоматкова система за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що каркас містить термопластичний поліуретановий еластомер, що містить продукт реакції

а) ізоціанатного компонента, що містить:

50 а1) від 65 до 100 % мол. 1,6-гексаметилендіізоціанату й

а2) від 0 до 35 % мол. аліфатичного діізоціанату, що не є 1,6-гексаметилендіізоціанатом, або суміші аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанатів, яка не містить 1,6-гексаметилендіізоціанат,

b) поліольного компонента, що містить:

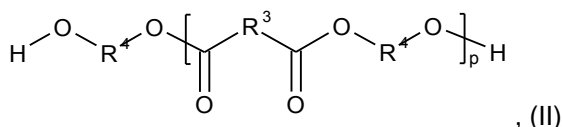
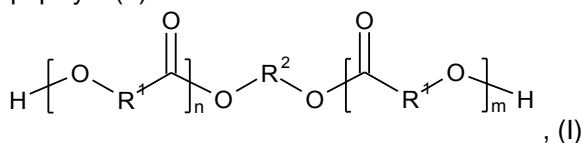
b1) від 65 до 100 % мол. щонайменше одного полікарбонатного діолу із середньочисловою молекулярною масою від 501 до 3000 г/моль і

5 b2) від 0 до 35 % мол. поліефірного діолу і/або складного поліефірного діолу із середньочисловою молекулярною масою від 501 до 4000 г/моль,

c) компонента, що подовжує ланцюг, що містить:

c1) від 35 до 100 % мол. щонайменше одного дифункціонального подовжувача ланцюга, що має середньочислову молекулярну масу від 118 до 286 г/моль, і

10 c2) від 0 до 65 % мол. подовжувача ланцюга із середньочисловою молекулярною масою від 104 до 500 г/моль, який відрізняється від подовжувача ланцюга c1), що відповідає формулі (I) або формулі (II)



у якій

15 R^1 являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С, R^2 , R^4 - кожний являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С або алкоксіалкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С, або

20 заміщений або незаміщений алкоксіаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С, R^3 являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 8 атомів С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С, або заміщений або незаміщений ариленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С, або заміщений або незаміщений аралкіленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С,

25 n , m - кожний являє собою від 0 до 10, де $n+m \geq 1$, а

p являє собою від 1 до 10,

d) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, що обривають ланцюг, у присутності

30 e) одного або більше каталізаторів, з додаванням

f) від 0,1 до 35 % мас., розраховуючи на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,

g) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин,

35 при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами груп b), c) і d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.

4. Внутрішньоматкова система за пп. 1 і 3, яка **відрізняється** тим, що каркас містить термопластичний поліуретановий еластомер, що містить продукт реакції

а) ізоціанатного компонента, що містить:

а1) від 70 до 100 % мол. 1,6-гексаметилендіізоціанату й

40 а2) від 0 до 30 % мол. аліфатичного діізоціанату, що не є 1,6-гексаметилендіізоціанатом, або суміші аліфатичного і/або циклоаліфатичного діізоціанатів, яка не містить 1,6-гексаметилендіізоціанат,

b) поліольного компонента, що містить:

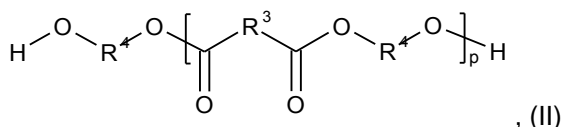
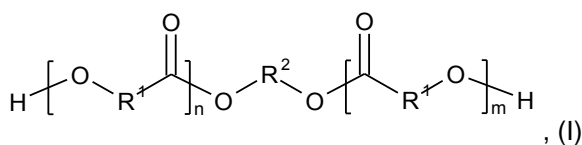
45 b1) від 70 до 100 % мол. щонайменше одного полікарбонатного діолу із середньочисловою молекулярною масою від 1000 до 2500 г/моль, і

b2) від 0 до 30 % мол. поліефірного діолу і/або складного поліефірного діолу із середньочисловою молекулярною масою від 600 до 4000 г/моль,

c) компонента, що подовжує ланцюг, що містить:

50 c1) від 35 до 95 % мол. щонайменше одного дифункціонального подовжувача ланцюга, що має середньочислову молекулярну масу від 146 до 286 г/моль, і

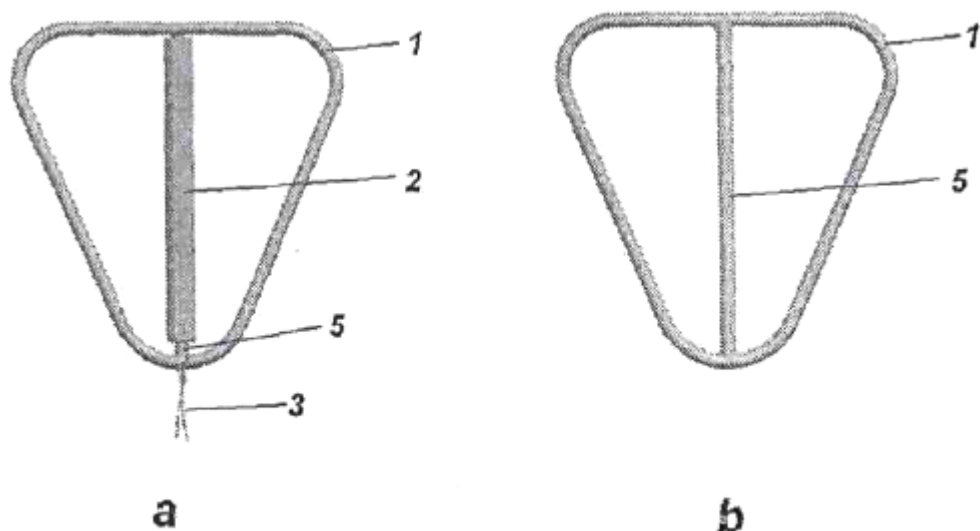
c2) від 5 до 65 % мол. подовжувача ланцюга із середньочисловою молекулярною масою між 104 і 500 г/моль, який відрізняється від подовжувача ланцюга c1), відповідно формулі (I) або формулі (II)



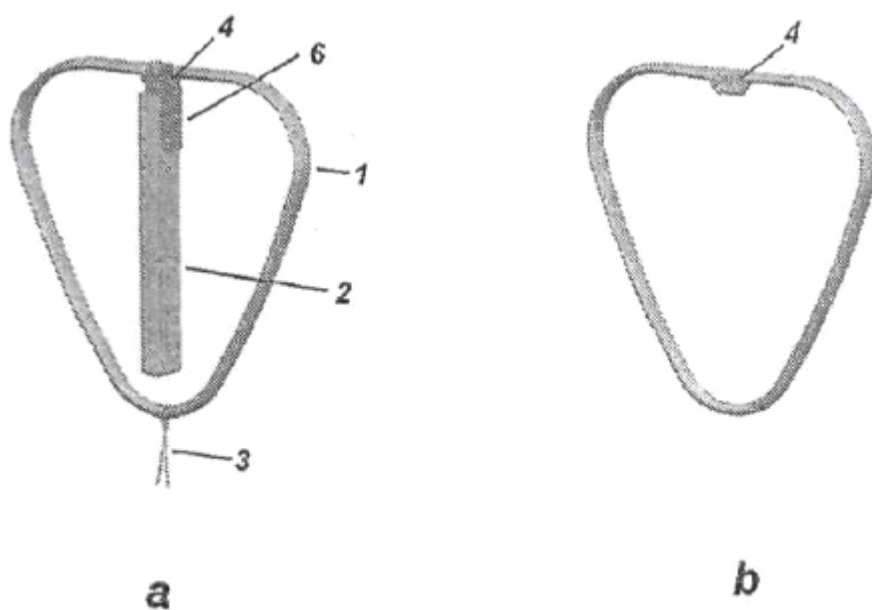
у якій

- 5 R^1 являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С, R^2 , R^4 - кожний являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С або алкоксіалкіленовий радикал, що має від 1 до 12 атомів С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С, або заміщений або незаміщений алкоксіаріленовий радикал, що має від 6 до 24 атомів С,
- 10 R^3 являє собою розгалужений або нерозгалужений алкіленовий радикал, що має від 1 до 8 атомів С, або заміщений або незаміщений алкаріленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С, або заміщений або незаміщений ариленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С, або заміщений або незаміщений аралкіленовий радикал, що має від 6 до 20 атомів С,
- 15 n , m - кожний являє собою від 0 до 10, де $n+m \geq 1$, а p являє собою від 1 до 10,
- d) необов'язково, монофункціональних спиртів як агентів, що обривають ланцюг, у присутності
- e) одного або більше каталізаторів, з додаванням
- 20 f) від 0,1 до 35 % мас. розраховуючи на масу термопластичного поліуретану, отриманого з компонентів а)-d), неорганічних наповнювачів,
- g) необов'язково, додаткових адитивів і/або допоміжних речовин, при цьому відношення ізоціанатних груп а) до реагуючих з ізоціанатами груп b), c) і d) становить від 0,9:1 до 1,1:1.
- 25 5. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що поліольним компонентом b) є полікарбонатний діол, який одержують із 1,6-гександіолу й диметилкарбонату.
6. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 2-5, яка **відрізняється** тим, що полікарбонатний діол має середньочислову молекулярну масу від 1000 до 2500 г/моль.
7. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що діоловим компонентом c) є суміш гідрохінону біс(2-гідроксіетил)ефіру й лінійного олігомеру, отриманого з 1,6-гександіолу й ϵ -капролактону.
- 30 8. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що діоловим компонентом c) є 1,12-додекандіол.
9. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що каркас є по суті трикутним або п'ятикутним.
- 35 10. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що поперечний переріз каркаса є круглим, напівкруглим, овальним, плоским, еліптичним, прямокутним, кутовим, полігональним або зіркоподібним.
11. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що тільки один кінець резервуара з'єднаний із внутрішньою поверхнею каркаса.
- 40 12. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що поперечний переріз резервуара є круглим, овальним, плоским, еліптичним, прямокутним, кутовим, полігональним або зіркоподібним.
13. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що резервуар містить щонайменше одну внутрішню частину.
- 45 14. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна із внутрішніх частин резервуара покрита полімерним шаром.
15. Внутрішньоматкова система за п. 14, яка **відрізняється** тим, що полімерна композиція зазначеної щонайменше однієї внутрішньої частини й полімерний шар, що покриває внутрішню частину, є однаковими або різними.
- 50 16. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-15, яка **відрізняється** тим, що каркас містить опорний засіб, що складається з полімерної композиції або біосумісного металу.

17. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-16, яка **відрізняється** тим, що вона містить нитки для виймання, локалізації або виявлення системи.
18. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-17, яка **відрізняється** тим, що зазначена система містить щонайменше один засіб для поліпшення зображення для поліпшення виявлення і/або локалізації системи.
- 5 19. Внутрішньоматкова система за будь-яким із пп. 1-18, яка **відрізняється** тим, що каркас або резервуар містить утримуючий або фіксуючий засіб для втримання резервуара й для запобігання його вислизання.



Фіг. 1



Фіг. 2

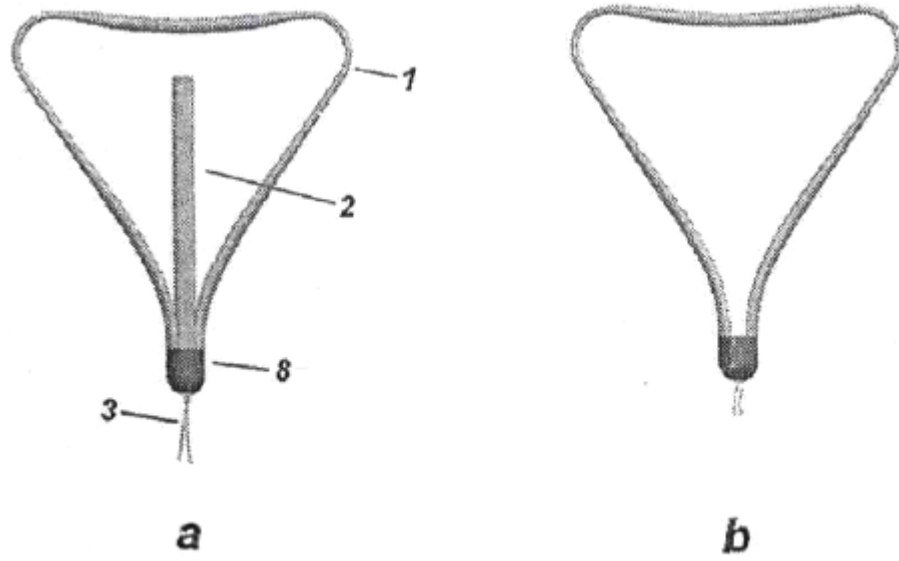


Fig. 3

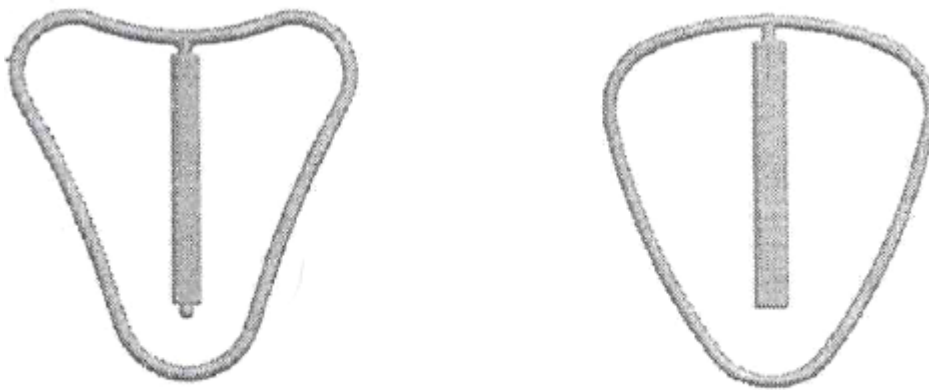


Fig. 4

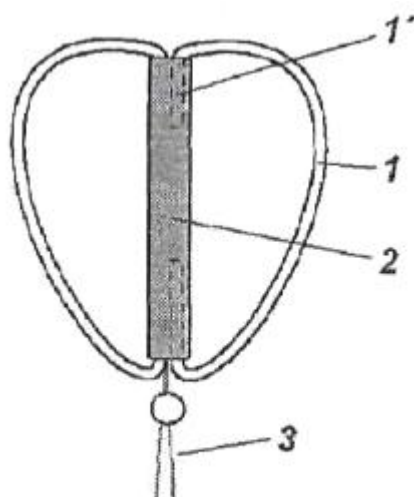


Fig. 5

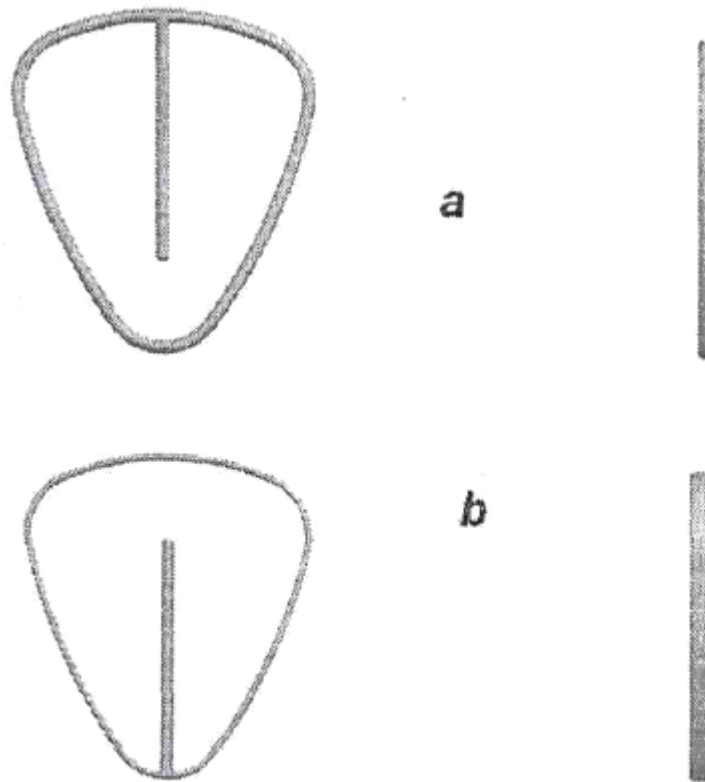


Fig. 6

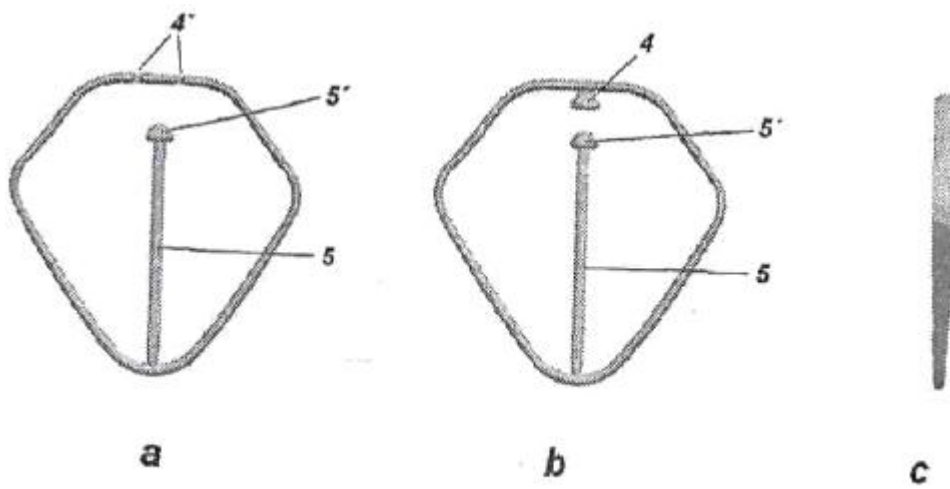


Fig. 7

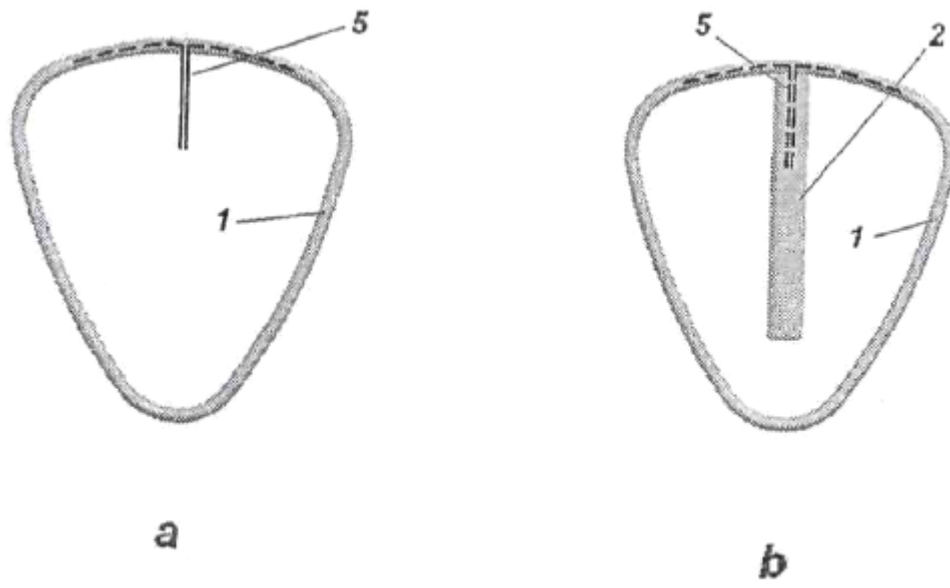


Fig. 8

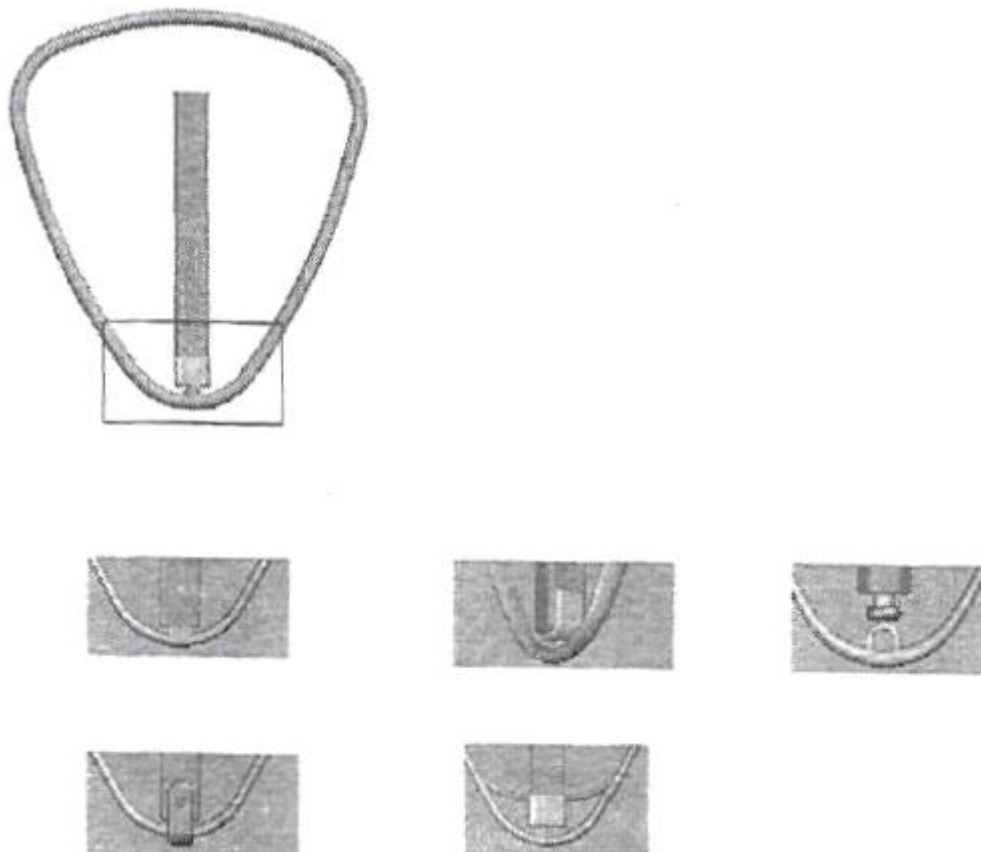


Fig. 9

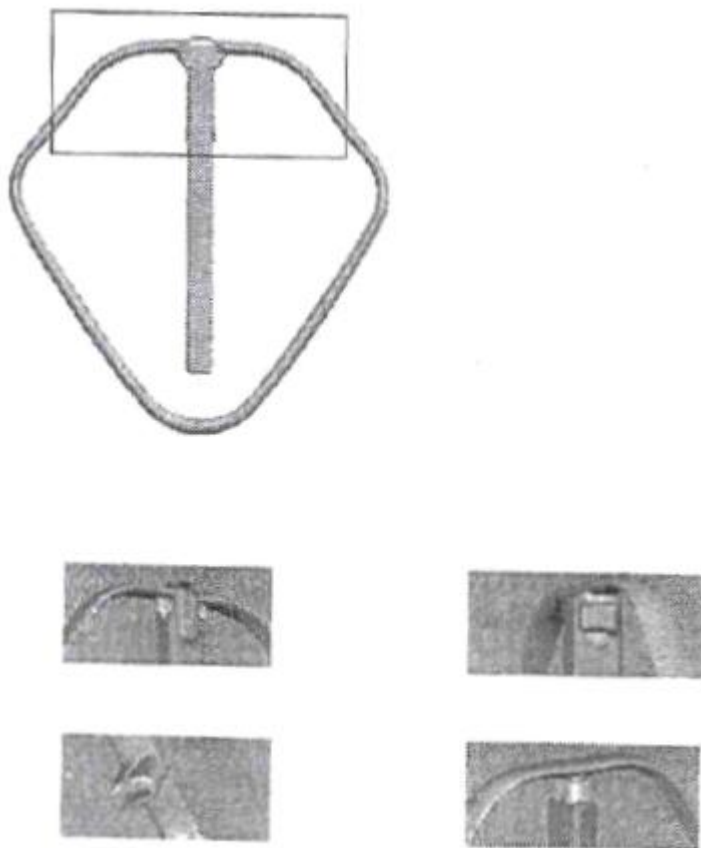


Fig. 10

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601