



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



F1000119414B

(10) FI 119414 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 14.11.2008

(51) Kv.lk. - Int.kl.

A61K 31/565 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning 972579

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 17.06.1997

(24) Alkupäivä - Löpdag 19.12.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 17.06.1997

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/AE95/00063

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

19.12.1994 IE 940976 P

05.04.1995 IE 950247 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Galen (Chemicals) Limited, Belgard Road, Tallaght, Dublin 24, IRLANTI, (IE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •McClay,Allen, 56 Tullagh Road, Cookstown, County Tyrone BT80 9RJ, IRLANTI, (IE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Emättimensisäisesti käytettävät lääkkeen vapauttamislaitteet 17 β -estradioliprekursoreiden antamiseksi
Intravaginala läkemedelstillförselsanordningar för givande av 17 β -estradiolprekursorer

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US 4291014 A

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee emättimensisäisesti käytettävää lääkkeen vapauttamislaitetta tiettyjen 17 β -estradioliprekursoreiden antamiseksi naaraspuoliselle nisäkkäälle olennaisilta osin vakionopeudella vähintään kolmen viikon jakson ajan. 17 β -estradioliprekursori on 17 β -estradiolisuus, jossa 17 β -estradiolisuuden hydroksyyli-ryhmä tai kukin hydroksyyli-ryhmä on salvattu salpaavalla ryhmällä, joka poistuu helposti 17 β -estradiolisuudesta in vivo. 17 β -estradioliprekursorin liukoisuuden nestemäiseen silikoniin täytyy olla vähintään 0,1 mg/100 ml, tai sen k-standardiarvon täytyy olla vähintään 0,1 μ g/päivä/mm. Myös 17 β -estradioliprekursorin liukoisuuden tiivistettävään veteen täytyy olla vähintään 1 μ g/100 ml.

Uppfinningen avser en frigöringsapparat för intravaginalt använt läkemedel, för givning av vissa 17 β -estradiolprekursorer åt ett hondäggdjur med huvudsakligen konstant hastighet under en minst tre veckor lång period. 17 β -estradiolprekursorerna är en 17 β -estradiolandel, där 17 β -estradiolandelens hydroxylgrupp eller varje hydroxylgrupp har blockerats med en blockerande grupp, vilken lätt försvinner från 17 β -estradiolandelen in vivo. 17 β -estradiolprekursorernas löslighet i vätskeformig silikon måste vara minst 0,1 mg/100 ml, eller dess k-standardvärde måste vara minst 0,1 μ g/dag/mm. Även 17 β -estradiolprekursorernas löslighet i vatten måste vara minst 0,1 μ g/100 ml.

Emättimensisäisesti käytettävät lääkkeen vapauttamislaitteet 17 β -estradioliprekursoreiden antamiseksi

Tämä keksintö koskee emättimensisäisesti käytettä-
5 viä lääkkeen vapauttamislaitteita 17 β -estradioliprekursoreiden antamiseksi. Termin "17 β -estradioliprekursori" on tarkoitus sulkea piiriinsä tietyt yhdisteet, jotka voidaan muuttaa 17 β -estradioliksi ja joilla on jäljempänä määritellyt fysikaalis-kemialliset ja kliiniset ominaisuudet.
10 Erityisesti tämä keksintö koskee emättimensisäisesti käytettäviä lääkkeen vapauttamislaitteita 17 β -estradioliprekursorin antamiseksi potilaalle olennaisilta osin muuttomattomalla nopeudella pitkän aikaa estrogeeniä vaativissa tiloissa, kuten tilassa, jossa estrogeenin vajaaeritystilaan liittyvät oireita joko lievitetään tai estetään tai vaihtoehtoisesti hedelmällisyyttä säännöstellään. Tarkemmin sanottuna keksintö koskee, rajoittumatta siihen, emättimensisäisesti käytettävää lääkkeen vapauttamislaitetta 17 β -estradioliprekursorin antamiseksi naispotilaan
15 hormonikorvaushoitoa varten.
20

Ennen menopaussia naisella voi ilmetä esterogeenin vajaaeritystila johtuen sairaudesta, munasarjan poistosta tai vamman aiheuttamasta vauriosta (2). Menopausin jälkeen naisella ilmenee estrogeenin vajaaeritystila ikääntymisprosessin luonnollisena seurauksena. Hedelmällisyyden säännöstely käsittää riittävän estrogeenimäärän antamisen ovulaation estämiseksi, mikä tarkoittaa itse asiassa aiheutettua estrogeenin liikaeritystilaa. Jäljempänä selostus koskee ensisijaisesti keksinnön emättimensisäisesti
25 käytettävien lääkkeen vapauttamislaitteiden käyttöä estrogeenin vajaaeritystilaan liittyvien oireiden lievittämiseksi tai estämiseksi, tarkemmin sanottuna hormonikorvaushoitoa varten, mutta on ymmärrettävä, että keksinnön emättimensisäisesti käytettäviä lääkkeen vapauttamislaitteita
30 voidaan käyttää myös estrogeenin liikaerityksen aiheutta-
35

miseksi, erityisesti ovulaation estämiseksi, ja siten ehkäisyvälineenä.

Normaalilla terveellä naisella 17β -estradioli on pääasiallinen estrogeeni, jonka tuottaa premenopausaalinen toimiva munasarja ensisijaisesti ovuloivassa follikkelissa kunkin kuukautiskierron aikana (1). Verenkierron 17β -estradiolipitoisuudet vaihtelevat kuukautiskierron aikana premenopausaalaisella naisella, jolloin se on korkeimmillaan periovulaatiovaiheessa (noin 1 000 pmol/l). Kun ikääntyminen etenee naisella, ovulaatio tapahtuu harvemmin ja on vaikeammin ennustettavissa johtaen 17β -estradiolin vähentyneeseen tuotantoon. Menopaussissa, kun munasarjan follikkeliaktiivisuus loppuu peruuttamattomasti, 17β -estradiolin tuotanto vähenee nopeasti alle 20 μg :aan/päivä tuottaen verenkierrossa kiertävän 17β -estradiolin pitoisuudeksi seerumissa alle 30 pg/ml (2) (1 pg/ml on sama kuin 3,676 pmol/l, olettaen, että estradiolin molekyyli-paino on 272).

Ei-suun kautta otettavat 17β -estradiolivalmisteet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi hormonikorvaushoidossa, vapauttavat tyypillisesti 17β -estradiolin pitoisuuksia plasmaan vastaten hormonin keskimääräisiä pitoisuuksia premenopausallisella kohteella kierron päivinä 6 - 8 (noin 200 pmol/l) ja päivinä 8 - 10 (noin 360 pmol/l). Transdermaalisesti, mikä on yksi lääkkeen ei-suun kautta tapahtuva ottotapa, nämä plasman konsentraatiot vastaavat annosta 50 μg /päivä (pieni annos) - 100 μg /päivä (suuri annos). Tämä on yleisesti hyväksytty toivottavana ei-suun kautta otettavana annostusalueena menopauassin jälkeisten oireiden tehokkaan lievityksen tuottamiseksi samalla minimoiden mahdollinen myrkyllisyys (1).

Estrogeenin vajaaeritystilän (mukaan luettuna menopauassin jälkeisen tilän) oireet voidaan luokitella (3) seuraavasti:

(a) Neuroendokriiniset oireet, joille on tunnusomaista yksi tai useampi seuraavista vaivoista: kuumat aallot, yöllinen hikoilu, unettomuus, mielialan muutokset, ahdistuneisuus, ärtyneisyys, muistin menettäminen ja keskitys-
5 kytöskyvyn menettäminen.

(b) Alemman urogenitaalisen alueen oireet, joilla on tunnusomaista yksi tai useampi seuraavista vaivoista: sukuelinten alueen surkastuminen, yhdyntäkivut, libidon menettäminen, virtsaputken oireyhtymä.

10 (c) Sekalaiset oireet, joille on tunnusomaista yksi tai useampi seuraavista vaivoista: nivelkivut, puutuminen, kuiva iho, kuivat tai hauraat hiukset, hauraat kynnet.

On tunnettua, että niissä tapauksissa, joissa oireiden yhdistelmä on riittävän ankara, estrogeenihormonin korvaushoito on tarpeen. Postmenopausaalaisella naisella, joka tarvitsee tällaista hoitoa, tavoite on palauttaa premenopausaalinen estrogeenitasapaino vapauttamalla luonnollista estrogeenihormonia, 17 β -estradiolia, systeemiseen verenkiertoon mallin mukaan, joka jäljittelee sen fysiologista erittymistä, mikä tarkoittaa, että jatkuvasti ja pienellä, mutta käytännöllisesti katsoen muuttumattomalla nopeudella (4). Käytännön työssä toimivat lääkärit tietävät hyvin, että hormonikorvaushoito, kun se on kerran aloitettu naisella, voi olla tarpeen monen vuoden ajan
15 alkaen menopausin alusta. 17 β -estradiolin fysiologisesti tehokkaan annoksen, joka on riittävä kaikkien postmenopausaalisten oireiden hillitsemiseksi tehokkaasti, katsotaan olevan vähintään 50 μ g/päivä (1), vaikka transdermaaliset laastarit, jotka vapauttavat vain 25 μ g/päivä, nostavat plasman estradiolipitoisuutta ja niitä käytetään
20 estrogeenin korvaushoidossa.

30 Suun kautta otettavalla estrogeenillä, mukaan luetuna 17 β -estradioli, hormonikorvaushoitoa varten on muutamia haittapuolia (1, 5):

(a) Lääkkeen ottamista suun kautta seuraa ensisijaisesti imeytyminen ruuansulatuskanavan kautta, josta verivirta johtaa maksaan. Noin 60 - 90 % suun kautta otetusta lääkkeestä metaboloituu tämän alkureitin aikana maksaan läpi. Sen seurauksena suun kautta otettu estrogeenihoito johtaa estroniin, tehottomampaan estrogeeniin, valitsevana verenkierrrossa kiertävänä estrogeeninä.

(b) Suun kautta tapahtuva hoito käsittää bolus-annokset, jotka johtavat suuriin estrogeenin alkupitoisuuksiin, jotka eivät ole fysiologisia, verenkierrrossa kiertävän seerumin esterogeenin ja ei-fysiologisen 17β -estradioli/estroni-suhteen epävakaaseen tilaan.

Kun tiedetään hormonikorvaushoidon pitkäaikainen luonne, lääkkeen vapauttamisjärjestelmä, joka edistää potilaan hoitomyöntyvyyttä ja mukavuutta vähentämällä annostustiheyttä tai edellyttämällä harvempaa annostusta, on toivottava. On ehdotettu erilaisia tapoja estrogeenin antamiseksi potilaalle, mukaan luettuna estrogeenin antaminen transdermaalisesti, ihonalaisesti ja emättimensisäisesti.

Estrogeenit imeytyvät tehokkaasti transdermaalisesti. Alkureitin vaikutukset vältetään ja säilytetään fysiologinen 17β -esterioli/estroni-suhde. 17β -estradiolin antaminen potilaalle transdermaalisesti on sen vuoksi edullista verrattuna lääkkeen ottoon suun kautta (4). Potilaan hoitomyöntyvyys ja mukavuus lisääntyvät myös. Kuitenkin transdermaalisen lääkkeen vapauttamisjärjestelmän koko on sellainen, että uusi laite tarvitaan aina muutaman päivän päästä. Tämä voi johtaa verenkierrrossa seerumin estrogeenipitoisuuden vaihteluun, joka on epämukavaa ja tuottaa potilaan kannalta mahdollisia hoitomyöntyvyysongelmia.

17 -estradiodilla täytettyjen pellettien ihonalainen implantointi tuottaa hoidon, joka kestää useita kuukausia ja on sen vuoksi edullinen sekä potilaan hoitomyöntyvyyden

että mukavuuden kannalta. Kuitenkin ihonalaisilla implantaateilla on muutamia haittapuolia (2):

(a) Tarvitaan kirurgista toimenpidettä pellettien asettamiseksi paikalleen.

5 (b) Sisäänlaittokohdassa voi ilmetä infektio.

(c) Pelletit on vaikea poistaa siinä tapauksessa, että kehittyy ongelmia, ja mikä tahansa poistoyritys edellyttää vielä paikan kirurgista tutkimusta.

Monet estrogeenin vapauttamiseen liittyvät ongelmat
10 hormonikorvaushoidossa ja muissa pitkäaikaisissa estrogeeniä vaativissa tiloissa voidaan välttää antamalla estrogeeni emättimensisäisesti. On hyvin tunnettua, että streoidit yleensä, mukaan luettuna estrogeenit, imeytyvät tehokkaasti ja nopeasti emättimen limakalvon epiteelin
15 kautta (6, 7). Annettaessa lääke emättimen kautta välteään ei-toivottu alkureitin maksa-aineenvaihdunta. Estrogeenin vapauttaminen emättimen kautta vastaa estrogeenin erittymistä munasarjasta systeemiseen verenkiertoon. Estrogeenit voidaan antaa emättimen sisäisesti käyttämällä
20 emulsiovoiteita, liuoksia tai emätintabletteja (2). Kuitenkin estrogeeniaineen kontrolloidun vapautumisen saavuttamiseksi, mikä säilyy vähintään yhden kuukauden, sekä potilaan hoitomyöntyvyyden että mukavuuden lisäämiseksi, emättimensisäisesti käytettävä laite, mahdollisesti renkaan muodossa, on sopivin lääkkeen vapauttamislaitte. Potilas voi asettaa itse emättimensisäisen renkaan syvälle emättimeen, jossa se pysyy paikallaan.

US-patentissa 3 545 439 julkaistaan emättimensisäisesti käytettävä rengas, joka on valmistettu biologisesti
30 yhteensopivasta organopolysiloksaanielastomeereista ja sisältää steroidiyhdisteen, medroksiprogesteroniasetaatin, tarkoituksena raskauden ehkäisyn tuottaminen naisella. Ei ole opetusta siitä, että laitetta voidaan käyttää 17 β -estradioliprekursoreiden antamiseksi olennaisilta osin
35 muuttumattomalla nopeudella (eli nolla-asteen mallilla,

zero order pattern) vähintään kolmen viikon ajan pitkäai-
kaisten estrogeeniä vaativien tilojen hoitamiseksi yleensä
tai erityisesti hormonikorvaushoitoa varten.

5 Jackaniczin artikkeli (8) opettaa, että emättimen-
sisäisen renkaan kolme perusmallia on mahdollista, vaikka
muitakin mallimuunnelmia on olemassa:

(a) Homogeeninen rengas, jossa steroidi on jakautu-
nut homogeenisesti hydrofobiseen elastomeerijärjestelmään,
10 joka on tyypillisesti Silastic-laatua (tavaramerkki) ja
saatavissa kaupallisesti yhtiöltä Dow Corning. Tässä mal-
lissa suuri lääkkeen täyttömäärä on mahdollinen ja sen
seurauksena verrattain suuret päivittäiset vapautumismää-
rät ovat saavutettavissa pitkän aikaa. Kuitenkin tähän
15 malliin liittyy lääkkeen suuri vapautuminen alussa tuot-
taen verenzierron steroidin ei-fysiologisen pitoisuuden
plasmassa, mitä seuraa lääkkeen vapautumismäärän vähenemi-
nen, kun renkaan uloimmat osat ovat tyhjentyneet lääkkees-
tä. Sen seurauksena tämä rengasmalli ei voi saavuttaa
20 kontrolloitua, olennaisilta osin muuttumattomana pysyvää
lääkkeen vapauttamismäärää eli alan ammattimiesten lääk-
keen nolla-astemallina tuntemaa haluttua mallia, joka kes-
tää vähintään kolmen viikon ajan, edullisesti useita kuu-
kausia.

(b) Kuorimalli, jossa steroidi sisältyy kapeaan
25 vyöhykkeeseen tai onttoon renkaaseen lääkettä sisältämät-
tömän hydrofobisen elastomeerisen keskusytimen tai keskus-
osan ja kapean ulomman lääkettä sisältämättömän hydrofobi-
sen elastomeeripäällysteen välillä. Ulompi päällyste toi-
mii annostelevana tai määrää säätelevänä membraanina. Tä-
30 män mallin avulla lääkkeen vapautumisen ryöppyvaikutukset
vähenevät verrattuna homogeeniseen renkaaseen. Kuitenkin
tämän mallin haittapuoli on, että lääkesäiliö on fysikaa-
lisesti kooltaan rajoitettu ja ytimen, steroidivyöhykkeen
ja vapautumismäärää säätelevän päällysteen suhteelliset
35 halkaisijat ovat sellaiset, että kun vaaditaan verrattain

suuria päivittäisiä lääkkeen vapautumismääriä, kuten hormonikorvaushoidossa, niin tämä malli ei voi saavuttaa kontrolloidun, olennaisilta osin muuttumattomana pysyvän, verrattain suuren päivittäisen lääkkeen vapautumisnopeuden haluttua mallia halutun ajanjakson ajan, joka on vähintään kolme viikkoa, edullisesti useita kuukausia. Kuorimalli on sen vuoksi mitä sopivin hedelmöittymisen ehkäisyyn.

(c) Ydinmalli, jossa steroidi on sekoitettu homogeenisesti hydrofobiseen elastomeeriseen polymeeriin homogeenisen ytimen muodostamiseksi, jota ympäröi vapautumismäärää kontrolloiva, lääkettä sisältämätön hydrofobinen elastomeerinen päällyste. Tässä mallissa suuret lääkkeen täyttömäärät ovat mahdollisia ja ytimen ja lääkkeen vapautumismäärää kontrolloivan päällysteen suhteelliset halkaisijat ovat sellaiset, että voidaan saavuttaa suurempi lääkkeen vapautumismäärä verrattuna kuorimalliin. Lääkkeen ryöppymäinen vapautuminen vähenee, mutta ei välttämättä poistu, verrattuna homogeeniseen rengasmalliin. Olennaisilta osin nolla-asteen vapautuminen voidaan saavuttaa johtuen vapautumismäärää kontrolloivan päällysteen läsnäolosta ja tällaista vapautumista voidaan pitää yllä useita kuukausia johtuen suuremmasta lääkkeen täyttömäärästä, joka on mahdollinen tämän mallin tapauksessa.

Emättimensisäisesti käytettävät elastomeeriset renkaat, jotka on suunniteltu 17β -estradiolin vapauttamiseksi hormonikorvaushoitoa varten, ovat tunnettuja.

Esimerkiksi Englundin et al., selostuksessa (9) julkaistaan emättimensisäisesti käytettävä elastomeerinen kuorimallinen rengas, joka vapauttaa in vitro 17β -estradiolia nopeudella $200 \mu\text{g}/\text{päivä}$, joka vastaa plasman 17β -estradiolipitoisuutta $50 - 200 \text{ pg/ml}$ naispotilailla. Tässä selostuksessa julkaistaan lisäksi, että kaikilla tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli ei-fysiologisen korkea plasman 17β -estradiolipitoisuus tutkimusjakson ensimmäisten 24 tunnin aikana ja että plasman estradiolipitoisuus

väheni vähitellen 21 päivän tutkimusjakson kuluessa. Tässä tutkimuksessa ei anneta opetusta siitä, että olennaisilta osin muuttumattomia plasman 17 β -estradiolipitoisuuksia voidaan ylläpitää myös verrattain lyhyen 21 päivää kestä-
5 vän tutkimusjakson aikana eikä myöskään anneta opetusta, joka viittaisi siihen, että laitetta voitaisiin käyttää sopivan 17 β -estradioliprekursoriyhdisteen vapauttamiseksi. Tässä tutkimuksessa kuitenkin todetaan, että 17 β -estra-
10 diolin vapautumisnopeus 200 μ g/päivä on liian suuri hormonikorvaushoidossa postmenopausaalisilla naisilla, koska tuloksena olevat 17 β -estradiolin pitoisuudet plasmassa eivät ole fysiologisia eli ne ylittävät estrogeenipitoi-
suudet, joita tavataan hedelmällisessä iässä olevien nais-
15 ten follikulaarisessa vaiheessa. Kirjoittajat vetävät joh-
topäätöksen yhtäpitävästi Lievertzin (1) kanssa, että laite, joka vapauttaisi 50 - 100 μ g 17 β -estradiolia/päivä, tuottaisi sopivan annostuksen hormonikorvaushoitoa varten.

Royn ja Mishellin (10) tutkimuksessa julkaistaan elastomeerinen emättimensisäisesti käytettävä rengas, joka
20 käsittää polymeerimatriksin, joka sisältää levonorgestree-
lin ja 17 β -estradiolin yhdistelmän dimetyylipolysiloksaanissa. Tämä tutkimus opettaa, että 17 β -estradiolilla on
pienempi liukoisuus dimetyylipolysiloksaanielastomeeriin
ja pienempi diffuusio siitä kuin levonorgestreelillä. Täs-
25 sä esimerkissä rengasmalli oli kuorityyppiä, jonka ulko-
halkaisija oli 58 mm ja paksuus 9,5 mm ja joka vapautti
290 μ g levonorgestreeliä/päivä ja 180 μ g 17 β -estradiolia/
päivä. Renkaita tutkittiin kuusi tai seitsemän peräkkäistä
21 päivän sykliä. Kaikissa tapauksissa 17 β -estradiolin
30 imeytyminen tuotti alkupiikin kunkin syklin muutamien en-
simmäisten päivien aikana, minkä jälkeen pitoisuus plas-
massa väheni nopeasti. Seerumin 17 β -estradiolin alkupiikki
johtui ryöppymäisestä vapautumisesta ulommasta päälly-
steestä pikemmin kuin polymeerimatriksista, jolloin ryöppy-

vaikutus kehittyi jälleen kunkin varastointiviikon aikana syklien välillä.

Näin ollen tässä tutkimuksessa julkaistu rengasmalli on sopimaton 17β -estradiolin pitkäaikaista vapauttamista varten estrogeeniä vaativissa tiloissa, mukaan luettuna hormonikorvaushoito.

Stumpfin et al. estrogeenin vajaaeritystä sairastavia naisia koskevassa tutkimuksessa (11) julkaistaan kuorimallinen emättimensisäisesti käytettävä rengas, joka on tarkoitettu erityisesti käytettäväksi hormonikorvaushoidossa. Renkaan poikkileikkaus oli 9,5 mm ja halkaisija 54 mm. Steroidivyöhyke tai ontto rengas sisälsi joko 100, 200 tai 400 mg 17β -estradiolia. Yhden tunnin kuluttua renkaan asettamisesta paikalleen, seerumin keskimääräinen 17β -estradiolipitoisuus oli noussut 300 pg:aan/ml, mikä on tunnusomaista steroidin ryöppymäiselle vapautumiselle, mutta lähestyi perustasoa 24 pg/ml 24 tunnin kuluessa. Yhden kuukauden kuluessa 17β -estradiolin keskimääräinen pitoisuus nousi minimaalisesti noin 50 pg:aan/ml laskien takaisin perustasolle toisen ja kolmannen kuukauden kuluessa. Kirjoittajat vetivät johtopäätöksen, että tämä malli ei pysty tuottamaan 17β -estradiolin tehokasta hoidollista vapautumista riittävän pitkäksi aikaa, kuten on toivottua hormonikorvaushoitoa varten.

Stumpf et al. (11) julkaisevat myös vaihtoehtoisen emättimensisäisesti käytettävän renkaan, joka on homogeenista mallia ja käsittää polymeerimatriksin, joka sisältää 400 mg 17β -estradiolia polydimetyylisiloksaanissa. Tämän renkaan pinta-ala on 22 cm² ja poikkiala 48 mm². Tätä rengasmallia käytettäessä seerumin 17β -estradiolin pitoisuus alussa nousi noin 700 pg:aan/ml yhdessä tunnissa, jolloin pitoisuus säilyi yli 300 pg:ssa/ml ainakin käytön ensimmäisen viikon ajan. Huolimatta kirjoittajien johtopäätöksestä, että rengasmalli pitää yllä fysiologisia estradiolipitoisuuksia, alan ammattimiehet tietävät, että tällai-

set 17 β -estradiolin pitoisuudet eivät ole fysiologisia ja sen vuoksi ne eivät ole hyväksyttäviä naisilla, jotka tarvitsevat hormonikorvaushoitoa.

5 EP-patenttijulkaisussa 0 253 109 julkaistaan ydinmallia oleva emättimensisäisesti käytettävä rengas, joka kykenee vapauttamaan 17 β -estradiolia 24 tuntia kohden määrää, jotka vaihtelevat välillä 0,5 - 25 μ g/päivä, edullisesti välillä 4 - 8 μ g/24 h, valinnan mukaan. Tässä annettun opetuksen mukaisesti naisten oireita, jotka aiheutuvat
10 estrogeenin vajaaeritystilasta, voidaan lievittää 17 β -estradiolilla, jota vapautetaan tällaisilla nopeuksilla. Nämä 17 β -estradiolin vapauttamismäärät ovat olennaisesti pienempiä kuin mitä yleisesti tiedetään tarvittavan estrogeenin vajaaeritystilaan liittyvien kaikkien mahdollisten
15 oireiden lievittämiseksi - päivittäinen vapautumismäärä 50 - 100 μ g 17 β -estradiolia määritettynä in vitro on yleisesti alan ammattimiesten hyväksymä välttämättömänä tehokasta hormonikorvaushoitoa varten (1), (9), (11) ja (12). Oireet, joihin viitataan EP-hakemusjulkaisussa 0 253 109,
20 koskevat yksinomaan oireita, jotka liittyvät alempaan urogenitaaliseen alueeseen. Ei ole mitään opetusta siitä, että tällainen matala päivittäinen 17 β -estradiolin vapautusmäärä voi lievittää neuroendokriinisiä ja muita sekalaisia oireita, jotka liittyvät naisella estrogeenin vajaaeritystilaan.
25

Smith et al. (13) opettavat, että 17 β -estradiolin päivittäinen vapautuminen nopeudella 5 - 10 μ g/päivä, määritettynä in vitro, on tehokas niiden estrogeenin vajaaeritystilaan liittyvien oireiden lievittämiseksi, jotka
30 koskevat erityisesti emättimen ja virtsaputken epiteelin surkastumista. Ei ole mitään opetusta siitä, että muita estrogeenin vajaaeritystilaan liittyviä oireita lievitetään tällaisilla 17 β -estradiolin pienillä päivittäisillä annoksilla.

Ilmenee muutamia vaikeuksia sisällytettäessä 17 β -estradioli emättimensisäisesti käytettäviin lääkkeen vapauttamislaitteisiin. Erityisesti lääke on kemialliselta luonteeltaan liian polaarinen, jotta sitä vapautettaisiin käytännöllisesti riittäviä päivittäisiä määriä kaikkien 5 kliinisten oireiden lievittämiseksi, jotka liittyvät estrogeenin vajaaeritystilaan naisella, ja erityisesti postmenopausaalisilla naisilla, jotka tarvitsevat estrogeenin hormonikorvaushoitoa. Nämä vaikeudet tarkoittavat, että in vitro määritettynä 17 β -estradiolin yli 50 μ g:n 10 päivittäistä vapautumismäärää, joka on määrä, joka on kliinisesti todettu välttämättömäksi tehokasta hormonikorvaushoitoa varten, ei voida käytännöllisesti saavuttaa, koska:

15 - Kapea päällyste, joka ympäröi suuren halkaisijan omaavaa matriksia, on vaikea tuottaa massatavarana luotettavasti hyväksyttävissä rajoissa alalla tällä hetkellä tunnettujen menetelmien avulla.

20 - Suuri lääkekonsentraatio tarvitaan laitteen polymeerimatriksissa, jonka täytyy siten olla halkaisijaltaan suuri. Näin ollen tällaiset laitteet ovat epätaloudellisia tuottaa.

- Suuri lääkejäämä, joka jää jäljelle käytön jälkeen, tuottaa ympäristöhuolia.

25 - Tunnettuihin emättimensisäisesti käytettäviin lääkkeen vapauttamislaitteisiin ei ole mahdollista sisällyttää muuta aktiivista ainetta, tyypillisesti keltarauhashormonia.

30 Keksinnön ensimmäisen näkökohdan mukaisesti on tuotettu emättimensisäisesti käytettävä kuori- tai ydinmallinen lääkkeen vapauttamislaitte, joka on sopiva käytettäväksi naaraspuolisella nisäkkäällä, jolloin laite sisältää jäljempänä määritellyn 17 β -estradioliprekursorin polymeerimatriksissa ja sillä on polymeerimatriksia ympäröivä 35 päällyste, jolloin mainittu laite on sovitettu 17 β -estra-

dioliprekursorin vapauttamiseksi olennaisilta osin nollasteen mallilla vähintään kolmen viikon ajan, edullisesti vähintään kolmen kuukauden ajan, vapautumismäärän ollessa enintään 1 mg 17 β -estradiolia/päivä.

5 17 β -estradioliprekursorin täytyy

- olla 17 β -estradioliosuus, jossa 17 β -estradioliosuuden hydroksyyli-ryhmä tai kukin hydroksyyli-ryhmä on salvattu salpaavalla ryhmällä, jolloin salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on kytketty 17 β -estradioliosuuteen siten, että se voidaan poistaa helposti 17 β -estradioliosuudesta in vivo ja salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on valittu siten, että se tuottaa aineen, joka on myrkytön naaraspuoliselle nisäkkäälle, kun mainittu ryhmä poistetaan 17 β -estradioliosuudesta in vivo;

15 - sillä täytyy olla riittävä lipofiilisyyys, kuten jäljempänä on määritetty,

- sillä täytyy olla riittävä hydrofiilisyyys, kuten jäljempänä on määritetty.

20 Erityisesti 17 β -estradioliprekursoreilla täytyy olla riittävä lipofiilisyyys määritettynä suoraan mittamalla niiden liukoisuus nestemäiseen silikoniin (Dow Corning Grade 360 Medical Fluid) 37 °C:n lämpötilassa, jolloin liukoisuuden täytyy olla vähintään 0,1 mg/100 ml, tai vaihtoehtoisesti määritettynä epäsuorasti mittaamalla k-standardi (määritellään jäljempänä), jolloin k-standardin täytyy olla vähintään 0,1 μ g/päivä/mm. Tällainen lipofiilisyyys vaaditaan prekursorin riittävän diffuusion varmistamiseksi laitteen läpi.

30 Erityisesti 17 β -estradioliprekursoreilla täytyy olla riittävä hydrofiilisyyys, jolloin niiden liukoisuuden tislattuun veteen 20 °C:n lämpötilassa on oltava vähintään 1 μ g/100 ml. Tällainen hydrofiilisyyys vaaditaan, jotta varmistetaan, että saavutetaan riittävä prekursorin konsentraatio vesipitoisessa diffuusiokerroksessa laitteen ja emättimen epiteelin välillä.

35

Prekursorin vapautumista ydinmallisesta sylinterinmuotoisesta laitteesta, joka käsittää 17 β -estradioliprekursorin sisältävän polymeerimatriksin ytimen muodossa ja ydintä ympäröivän päällysteen, voidaan kuvata Crankin yhtälöllä:

$$R = \frac{2 \cdot \pi \cdot C_s \cdot l \cdot D}{\ln (b/a)}$$

10 jossa

R = prekursorin vapautumismäärä ($\mu\text{g}/\text{päivä}$)

C_s = prekursorin kyllästysliukoisuus polymeerimatriksiin ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

15 D = prekursorin diffuusiokerroin polymeerimatriksissa ($\text{cm}^2/\text{päivä}$)

π = prekursorin jakaantumiskerroin polymeerimatriksin ja liukenemisväliaineen välillä

l = ytimen pituus (mm)

b = päällysteen poikkileikkauksen halkaisija (mm)

20 a = ytimen poikkileikkauksen halkaisija (mm).

Crankin yhtälö saattaa yhteen prekursorin vapautumisnopeuden (R) laskevissa olosuhteissa, prekursorin liukoisuuden (C_s) ja diffundoitumisen (D) polymeerimatriksissa, sen jakaantumisominaisuudet (π) polymeerimatriksin ja liukenemisväliaineen välillä; ja renkaan dimensiot (l, b, a). Minkä tahansa tietyn prekursorin tapauksessa missä tahansa annetussa polymeerimatriksissa C_s , D ja π ovat vakioita ja ne voidaan ryhmittää yhteen yhdistetyn vakion k muodostamiseksi:

30

$$k = 2C_s \cdot D \cdot \pi$$

k-arvo voidaan johtaa kokeellisesti käyttäen Crankin yhtälöä seuraavalla tavalla:

35

$$k = \frac{R \cdot \ln(b/a)}{l}$$

5 k-arvo on riippuvainen ytimen pituudesta tiettyjen 17 β -estradioliprekursoreiden tapauksessa (katso esimerkki 6 jäljempänä). Näin ollen k-arvo, kun ytimen pituus on 35 mm, on nimetty "k-standardi"-arvoksi jäljempänä.

Sellaisten 17 β -estradioliprekursoreiden käyttö, joilla on suurempi lipofiilisyyys verrattuna 17 β -estradioliin itseensä, on yksi parametri vaikeuksien voittamiseksi, jotka syntyvät, kun 17 β -estradioli itse sisällytetään emättimensisäisesti käytettäviin lääkkeen vapauttamislaitteisiin. Kuitenkin vain sellaiset 17 β -estradioliprekursorit, joilla on edellä mainittu riittävän hydrofiilisyyden käsittävä fysikaalis-kemiallinen ominaisuus sekä kliininen ominaisuuspiirre, joka käsittää niiden muuttumisen helposti in vivo 17 β -estradioliksi tuottamatta myrkyllisiä aineita tuon muuttumisen seurauksena, ovat sopivia käytettäväksi emättimensisäisissä laitteissa estrogeenin hoidollisten määrien vapauttamiseksi naiseen pitkäaikaisissa estrogeeniä vaativissa tiloissa, mukaan luettuna hormoni-korvaushoito. Lisäksi tällaiset 17 β -estradioliprekursorit ovat myös sopivia hedelmällisyyden säännöstelyyn. Näin ollen esimerkiksi 17 β -estradioli-17-valeraatti, erittäin hydrofobinen prekursori, ei tuota 17 β -estradiolin havaittavia pitoisuuksia vereen naisella annettaessa se emättimensisäisesti emättimensisäisestä lääkkeen vapauttamislaitteesta, koska sen hydrofiilisyyys tai vesiliukoisuus on liian pieni. Sen vuoksi keksintö määrittelee 17 β -estradioliprekursoreiden tunnuspiirteet ja identifioi sopivat prekursorit siten, että mainittuja prekursoreita sisältävä emättimen sisäinen lääkkeen vapauttamislaitte vapauttaa 17 β -estradiolin hoidolliset määrät naaraspuoliseen nisäkkääseen ilman mitään tällaisiin järjestelmiin aikaisemmin liittyneitä haittapuolia.

Vaikka on ilmeistä, että mainitulla emättimensisäisellä lääkkeen vapauttamislaitteella voi olla mikä tahansa muoto ja mitkä tahansa dimensiot, jotka ovat yhteensopivia sekä emättimensisäisen lääkkeen antamisen kanssa naaras-

5 puoliselle naisäkkäälle, mukaan luettuna nainen, että lääkkeen vapauttamiskinetiikan määräämien vaatimusten kanssa, tämän keksinnön mukainen erityisen edullinen laite on emättimensisäisesti käytettävä rengas.

Mainittu rengas sisältää ulomman, vapautumismäärää

10 kontrolloivan päällysteen, joka ympäröi polymeerimatriksia, joka on ytimen muodossa, jolloin mainittu päällyste voi olla valmistettu samasta polymeerista kuin polymeerimatriksi tai mistä tahansa muusta sopivasta, yhteensoveltuvasta polymeerista, joka on alalla tunnettu. Vaihtoehtoisesti mainittu rengas sisältää päällysteen, joka ympäröi polymeerimatriksia, joka on onton renkaan muodossa, ja laite on varustettu renkaan sisällä olevalla keskusosalla, jolloin päällyste ja keskusosa voivat olla molemmat valmistettu samasta polymeerista kuin polymeerimatriksi tai

15 mistä tahansa muusta sopivasta, yhteensoveltuvasta polymeerista, joka on alalla tunnettu.

Edullisemmin 17 β -estradioliprekursorin päivittäisiä vapautumismääriä, jotka ovat enintään 1 mg 17 β -estradiolia/päivä, voidaan ylläpitää vähintään 12 kuukauden ajan olennaisilta osin nolla-asteen mallilla.

25

Edullisesti mainittu emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaitte sisältää lisäksi keltarauhashormonin polymeerimatriksissa, jolloin keltarauhashormoni on valittu ryhmästä, joka käsittää noretisteroni-17-asetatin ja levonorgestreelin. Mainittua 17 β -estradioliprekursoria voidaan vapauttaa olennaisilta osin nolla-asteen mallilla vähintään kolmen viikon ajan ja edullisesti enintään 12 kuukauden ajan vapautumismäärän ollessa enintään 1 mg 17 β -estradiolia/päivä ja mainittua keltarauhashormo-

30

nia voidaan vapauttaa yhtä kauan vapautumismäärän ollessa enintään 1 mg/päivä.

Keksinnön toisen näkökohdan mukaisesti on tuotettu edellä määritellyn sopivan 17β -estradioliprekursorin käyttö emättimensisäisen kuori- tai ydinmallisen lääkkeen vapauttamislaitteen valmistamiseksi, joka vapauttaa enintään 1 mg 17β -estradiolia/päivä olennaisilta osin nolla-asteen mallilla vähintään kolmen viikon ajan ja edullisesti enintään 12 kuukauden ajan estrogeenin vajaaerityksen oireiden hoitamiseksi. Vapautumismäärää säätelevän päällysteen halkaisija on sellainen, että se voidaan valmistaa hyväksyttävissä mittapoikkeamissa käyttämällä nykyisin alalla tunnettuja menetelmiä.

Keksinnön kolmannen näkökohdan mukaisesti on tuotettu menetelmä emättimensisäisesti käytettävän kuori- tai ydinmallisen lääkkeen vapauttamislaitteen valmistamiseksi, joka on sopiva käytettäväksi naaraspuolisella nisäkkäällä. Mainittu menetelmä käsittää vaiheet, joissa yhdistetään edellä määritelty sopiva 17β -estradioliprekursori, polymeeri ja sopiva silloite ja kovetuskatalyytti seoksen muodostamiseksi; kovetetaan seos polymeerimatriksin muodostamiseksi; ja tuotetaan polymeerimatriksia ympäröivä päällyste.

Vaihtoehtoisesti polymeerimatriksi muodostaa onton renkaan ja menetelmä käsittää vaiheet, joissa muodostetaan keskusosa; yhdistetään 17β -estradioliprekursori polymeerin, sopivan silloitteen ja kovetuskatalyytin kanssa seoksen muodostamiseksi ja seos kovetetaan polymeerimatriksin muodostamiseksi keskusosaa ympäröivän onton renkaan muodossa; ja tuotetaan polymeerimatriksia ympäröivä päällyste. Valitaan polymeerimatriksin ja päällysteen aineosien suhteelliset määrät ja renkaan aineosien geometria, jotta saadaan 17β -estradiolin päivittäinen vapautuminen, joka on 50 - 250 μg 17β -estradiolia/päivä, edullisimmin 50 - 100 μg 17β -estradiolia/päivä.

Keksinnön neljännen näkökohdan mukaisesti on tuotettu edellä määritellyn sopivan 17 β -estradioliprekursorin käyttö emättimensisäisesti käytettävässä kuori- tai ydinmallisessa lääkkeen vapauttamislaitteessa 17 β -estradiolin vapauttamiseksi määrän ollessa enintään 1 mg/päivä olennaisilta osin nolla-asteen mallilla vähintään kolmen viikon ajan ja edullisesti enintään 12 kuukauden ajan.

Tämän keksinnön mukaisesti erityisen edullisen 17 β -estradioliprekursoreiden ryhmän muodostavat ne prekurssorit, joilla on yksi tai useampia asyyliiryhmiä, jotka ovat sitoutuneet salpaavina ryhminä esterimäisesti 17 β -estradioliosuuden hydroksyyliiryhmään (-ryhmiin). Edullisesti salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on alifaattinen lyhytketjuinen asyyliiryhmä sillä varauksella, että kun asyyliiryhmä on asetyyli, kaikki hydroksyyliiryhmät eivät voi olla salvattuja asetyyllillä. Edullisemmin asyyliiryhmä on tyydyttyneen tai tyydyttymättömän monokarboksyylihapon tai dikarboksyylihapon asyyliosuus. Yksi tai useampi asyyliiryhmä voi salvata 17 β -estradioliosuuden 3-aseman ja/tai 17-aseman. Alan ammattimiehet tietävät, että hoidollisesti aktiiviset esterit hydrolysoituvat nopeasti ihmisen plasmassa ei-spesifisten esteraasien vaikutuksesta vastaavaksi lähtöhapoksi tai -alkoholiksi. 17 β -estradioliprekursoreiden tapauksessa alan ammattimiehet tietävät, että mainittujen prekursoreiden hydrolyysi ihmisen plasmassa tuottaa 17 β -estradiolin itsensä yhdessä yhden tai useamman happaman aineosan kanssa, jolloin tällaisten happamien aineosien lukumäärä riippuu mainitun prekursorin molekyyliä kohden läsnäolevien asyyliiryhmien lukumäärästä. Mainittuihin asyyliiryhmiin sisältyvät tyydyttyneet alifaattiset lyhytketjuiset (C1-5) suoraketjuiset tai haarautuneet mono- ja dikarboksyylihapot, kuten formyylili, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, oksalyyli, malonyyli, glutaryyli ja sukkinyyli; tyydyttymättömät alifaattiset lyhytketjuiset (C2-5) suoraketjuiset tai haarautuneet mo-

no- ja dikarboksyylihapot, kuten akryloyyli, propiolyyli, metakryloyyli, krotonoyyli, isokrotonoyyli, maleoyyli, fumaroyyli, sitrakonoyyli ja mesakonoyyli; karbosykliset karboksyylihapot tai muut tällaiset ryhmät, jotka ovat
5 alan ammattimiesten tuntemia. Tällaiset asyyliryhmät on julkaistu vain esimerkkinä ja on ymmärrettävä, että tällainen julkaisu ei rajoita keksinnön piiriä millään tavoin.

Edullisilla 17 β -estradioliprekursoreilla täytyy olla riittävän lipofiilinen luonne siten, että niiden
10 liukoisuus nestemäiseen silikoniin (Dow Corning Grade 360 Medical Fluid) 37 °C:n lämpötilassa on vähintään 0,1 mg/100 ml. Vaihtoehtoisesti edullisilla 17 β -estradioliesteriprekursoreilla täytyy olla riittävä lipofiilinen luonne siten, että niiden k-standardiarvo (kuten se on
15 edellä määritelty) on vähintään 0,1 μ g/päivä/mm.

Lisäksi mainituilla prekursoreilla täytyy olla hydrofiilinen luonne siten, että niiden liukoisuus tislattuun veteen 20 °C:n lämpötilassa on vähintään 1 μ g/100 ml.

17 β -estradioli-3-bentsoaatti ja 17 β -estradioli-17-valeraatti ovat esimerkkejä 17 β -estradioliprekursoreista, joilla ei ole tarvittavaa vesiliukoisuutta.

Mainittujen prekursoreiden pitäisi olla edullisesti mikronisoituja, vaikka se ei olekaan oleellista keksinnön tarkoituksia varten.

25 Tämän keksinnön mukaisesti edullinen asyyliryhmä on asetyyli tai propionyylili ja erityisen edullisia 17 β -estradioliprekursoreita ovat 17 β -estradioli-17-asetatti, 17 β -estradioli-3-asetatti, 17 β -estradioli-17-propionaatti ja 17 β -estradioli-3-propionaatti.

30 Tämän keksinnön mukaisesti asyyliryhmä salpaa edullisesti 3-aseman, joten erityisen edullisia 17 β -estradioliprekursoreita ovat 17 β -estradioli-3-asetatti ja 17 β -estradioli-3-propionaatti. 17 β -estradioli-3-asetatti on erityisesti edullisin.

Sopiviin keltarauhashormoneihin käytettäväksi tämän keksinnön emättimensisäisissä lääkkeen vapauttamislaitteissa sisältyvät levonorgestreeli ja noretisteroni-17-asettaatti, rajoittumatta kuitenkaan niihin. Muihin sopiviin keltarauhashormoneihin odottaisi sisältyvän klormadinonin, desorgestreelin, gestodeenin, medroksiprogesteronin, megestrolin, norgestimaatin ja progesteronin.

Emättimensisäisesti käytettävä rengas voidaan muodostaa yhdestä tai useammasta biologisesti yhteensopivasta polymeeristä, esimerkiksi elastomeereista, jotka ovat yhteensopivia mainittujen 17 β -estradioliprekursoreiden kanssa, esimerkkeinä organopolysiloksaanit tai polyuretaanit. Kun elastomeeri on valittu hydroksyyliipäätteisten organopolysiloksaanien huoneenlämpötilassa vulkanoitavasta tyyppistä, voidaan tarvita sopivia alalla tunnettuja silloitteita ja kovetuskatalyyttejä. Dimetyylipolysiloksaanikoostumuksia voidaan myös käyttää keksinnön emättimensisäisen lääkkeen vapauttamislaitteen elastomeeriaineosana.

Keksinnön emättimensisäisesti käytettävän lääkkeen vapauttamislaitteen geometria voidaan valita siten, että 17 β -estradioliprekursorin päivittäinen vapautuminen voi vaihdella enintään 1 mg:aan saakka/päivä, ilmastuna 17 β -estradiolina, ja edullisesti välillä 50 - 100 μ g/päivä, jälleen ilmaistuna 17 β -estradiolina. Mainittuja rengasgeometrioita voidaan myös vaihdella sopivan 17 β -estradioliprekursorin ja keltarauhashormoniaineen samanaikaisen vapautumisen sallimiseksi hoidollisesti toivottavina määrinä yksittäisestä emättimensisäisestä lääkkeen vapauttamislaitteesta. Termi "geometria" käsittää renkaan koko halkaisijan; renkaan poikkileikkauksen halkaisijan; ytimen poikkileikkauksen halkaisijan ja koko laitteen poikkipinnan halkaisijan suhteen; ja ytimen pituuden.

Ytimeen sisältyvän 17 β -estradioliprekursorin täyttömäärä voi vaihdella 1 %:sta (paino/paino) yli 50 %:iin (paino/paino) ja sitä rajoittavat vain lopullisen seoksen

fysikaaliset tunnuspiirteet. Alan ammattimiehille on selvää, että lääkkeen mainitun täyttömäärän ainoa merkitys ydin- tai kuorimallisessa laitteessa, jolla on ulompi, vapautumismäärää kontrolloiva päällyste, on varmistaa, että
5 lääketta on joka hetki riittävästi läsnä, jotta lääkkeen vapautumisen olennaisilta osin nolla-asteen mallia on mahdollista ylläpitää vaadittavan pitkäaikaisen lääkkeen vapauttamisjakson ajan. Näin ollen lääkkeen olennaisilta osin nolla-asteen vapautumismallin ylläpitämisen varmistamiseksi koko laitteen käyttöajan, välttämätön lääkkeen täyttömäärä on riittävästi enemmän kuin se lääkkeen kokonaismäärä, joka täytyy vapauttaa määrätyn pitkäaikaisen vapauttamisjakson aikana.

Keksinnön useita suoritusmuotoja esitetään nyt viitaten seuraavaan yleiseen menetelmään emättimensisäisesti käytettävän lääkkeen vapauttamislaitteen valmistustamiseksi renkaan muodossa edellä määritellyn sopivan 17 β -estradioliprekursorin vapauttamiseksi joko yksin tai yhdistelmässä keltarauhashormoniaineen kanssa. Tämä yleinen valmistusmenetelmä on esitetty esimerkinomaisesti viitaten
15 esimerkkeihin 1 - 10. Pitäisi ymmärtää, että nämä esimerkit on julkaistu pelkästään keksinnön kuvaamiseksi edelleen eikä niitä pitäisi tulkita mainitun keksinnön piiriä rajoittaviksi millään tavoin. Näin ollen esimerkiksi alan ammattimiehille on ilmeistä, että ruiskuvalutekniikka, johon on viitattu yleisessä valmistusmenetelmässä, voidaan korvata kokonaan tai osittain muulla valmistustekniikalla, esimerkiksi ekstruusiolla, joka tuottaa samanlaisen lopputuotteen.

30 **Yleinen valmistusmenetelmä: ydinmalli**

Valmistetaan elastomeeriseos sekoittamalla 97 osaa painon mukaan hydrofobista elastomeerista polymeeria, joka sisältää noin 25 % (paino/paino) piimaata täyteaineena, 2,5 osan kanssa painon mukaan silloitetta, n-propyyliorto-
35 silikaattia. Sopiva hydrofobinen elastomeerinen polymeeri

on tina(2)oktoaatilla kovetettu polydimetyylisiloksaanipolymeeri, josta kaksi sopivaa esimerkkiä tunnetaan nimillä Dow Corning QCF7 3099 ja Nusil Med 7.6382.

Näin muodostettu elastomeeriseos sekoitetaan edelleen suhteessa 85 osaa painon mukaan elastomeeriseosta, 5
5 osaa painon mukaan bariumsulfaattia ja 10 osaa painon mukaan 17 β -estradioliprekursoria, edullisesti 17 β -estradioliesteriä, edullisemmin 17 β -estradioli-3-asetaattia, 17 β -estradioli-17-asetaattia, 17 β -estradioli-3-propionaattia
10 tai 17 β -estradioli-17-propionaattia. Näin muodostetaan aktiivinen seos.

Keksinnön emättimensisäisesti käytettävän lääkkeen vapauttamislaitteen ydin tuotetaan sekoittamalla 200 osaa painon mukaan aktiivista seosta 1 osan kanssa painon
15 mukaan aktivoimiskatalyyttiä, esimerkiksi tina(2)oktoaattia. Tulokseksi saatu ytimen seos ruiskutetaan ytimen muottiin ja sitä kovetetaan 80 °C:n lämpötilassa 2 minuutin ajan. Sitten muotti avataan, ydin poistetaan ja viimeistellään.

Emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaitte puolirenkaan muodossa tuotetaan sekoittamalla 200
20 osaa painon mukaan elastomeeriseosta 1 osan kanssa painon mukaan aktivoimiskatalyyttiä, esimerkiksi tina(2)oktoaattia. Saatu puolirenkaan seos ruiskutetaan puolirenkaan muottiin, joka sisältää edellisessä kappaleessa kuvatulla
25 tavalla valmistetun ytimen, ja sitä kovetetaan 80 °C:n lämpötilassa 2 minuutin ajan. Sitten muotti avataan, puolirengas poistetaan ja viimeistellään.

Emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaitte täyden renkaan muodossa tuotetaan sekoittamalla
30 200 osaa painon mukaan elastomeeriseosta 1 osan kanssa painon mukaan aktivoimiskatalyyttiä, esimerkiksi tina(2)oktoaattia. Saatu täyden renkaan seos ruiskutetaan täyden renkaan muottiin, joka sisältää edellisessä kappaleessa kuvatulla tavalla valmistetun puolirenkaan, ja sitä kove-

tetaan 80 °C:n lämpötilassa 2 minuutin ajan. Sitten muotti avataan, täysi rengas poistetaan ja viimeistellään.

Renkaan geometrisiä tunnuspiirteitä voidaan vaihdella tarpeen mukaan käyttämällä sopivan kokoisia muotteja, kuten seuraavissa esimerkeissä esitetään, tai käyttämällä sopivan kokoisia ekstruusiosuuttimia, kuten alan ammattimiehille on selvää.

Esimerkki 1

Renkaan muodossa oleva emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, jonka nimellinen in vitro päivittäinen vapauttamismäärä on 10 µg 17β-estradioli-17-asetaattia/päivä, valmistettiin käyttäen taulukossa 1 kuvattua renkaan geometriaa noudattaen edellä esitettyä yleistä valmistusmenetelmää.

Esimerkki 2

Renkaan muodossa oleva emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, jonka nimellinen in vitro päivittäinen vapauttamismäärä on 50 µg 17β-estradioli-17-asetaattia/päivä, valmistettiin käyttäen taulukossa 1 kuvattua renkaan geometriaa noudattaen edellä esitettyä yleistä valmistusmenetelmää.

Esimerkki 3

Renkaan muodossa oleva emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, jonka nimellinen in vitro päivittäinen vapauttamismäärä on 50 µg 17β-estradioli-3-asetaattia/päivä, valmistettiin käyttäen taulukossa 1 kuvattua renkaan geometriaa noudattaen edellä esitettyä yleistä valmistusmenetelmää.

Esimerkki 4

Renkaan muodossa oleva emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, jonka nimellinen in vitro päivittäinen vapauttamismäärä on 100 µg 17β-estradioli-3-asetaattia/päivä, valmistettiin käyttäen taulukossa 1 kuvattua renkaan geometriaa noudattaen edellä esitettyä yleistä valmistusmenetelmää.

Esimerkki 5

Renkaan muodossa oleva emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaitte, jonka nimellinen in vitro päivittäinen vapauttamismäärä on samanaikaisesti 50 μg 17 β -estradioli-3-asetaattia/päivä ja 20 μg keltarauhashormoniainetta, levonorgestreeliä/päivä, valmistettiin käyttäen taulukossa 1 kuvattua renkaan geometriaa noudattaen edellä esitettyä yleistä valmistusmenetelmää.

Esimerkkien 1 - 5 renkaiden nimelliset in vitro vapauttamismäärät, jotka on esitetty taulukossa 1, määritettiin 1-%:isen (paino/tilavuus) bentsalkoniumkloridin laskevissa olosuhteissa. Nämä vapautumismäärät määritettiin seuraavalla tavalla.

Kukin rengas ($n = 4$) ripustettiin liukenemisväliaineeseen yksittäisessä pullossa, joka sitten suljettiin tulpalla, pantiin sopivaan uuniin 37 °C:n lämpötilaan ja sitä ravisteltiin. Liukenemisväliaine vaihdettiin joka 24. tunti (± 30 minuuttia). Käytetyn liukenemisväliaineen näyte analysoitiin suuren erotuskyvyn nestekromatografiolla (HPLC) käyttäen käänteisfaasipakkausta ja UV-detektiota (aallonpituudella 235 nm 17 β -estradioli-3-asetatin ja 17 β -estradioli-3-propionaatin tapauksessa; aallonpituudella 281 nm 17 β -estradioli-17-asetatin, 17 β -estradioli-17-propionaatin ja 17 β -estradiolin tapauksessa) verraten sopiviin standardiliuoksiin. Johtuen 17 β -estradiolia tuottavasta hydrolyysistä varastoinnin aikana 17 β -estradioli-3-asetatin pitoisuudet määritettiin analysoimalla sekä 17 β -estradiolin että 17 β -estradioli-3-asetatin tapauksessa. Parannettu analyysimenetelmä kehitettiin sitten 17 β -estradioli-3-asetatin analysoimiseksi - tämä käsittää käytetyn liukenemisväliaineen näytteen hydrolysoinnin käyttämällä 0,5 N NaOH:a 17 β -estradiolin saamiseksi ja sitten puskuroinnin ennen ruiskuttamista HPLC-järjestelmään hydrolyysituotteen, 17 β -estradiolin, detektiota varten aallonpituudella 281 nm käyttäen verrten sopiviin standardiliuoksiin.

Taulukko 1. Emättimensisäisesti käytettävien renkaiden, 9 x 54 mm, lääkkeellä täytettyjen ytimien dimensiot, kun mainituilla renkailla on päivittäinen nimellinen 17 β -estradiolin vapauttamismäärä in vitro laskevissa olosuhteissa joko yksin tai yhdistelmässä keltarauhashormonin kanssa

Aktiivinen aine	Esim.	Päivittäinen lääkkeen vapautuminen (μ g) (in vitro)	Ytimen dimensiot (mm), poikkileikkauksen halkaisija x pituus
17 β -estradioli-17-asetaatti	1	10	2 x 15
17 β -estradioli-17-asetaatti	2	50	2 x 75
17 β -estradioli-3-asetaatti	3	50	2 x 8
17 β -estradioli-3-asetaatti	4	100	2 x 16
17 β -estradioli-3-asetaatti (E3A) yhdistelmässä levonorgestreelin (LN) kanssa	5	50 E3A ja 20 LN	2 x 8 (E3A) 3 x 105 (LN)

Alkuperäisen analyysimenetelmän tarkkuus on alle 2 % RSD (suhteellinen standardipoikkeama) 17 β -estradiolin ja 17 β -estradioliprekursoreiden tapauksessa, poikkeuksena 17 β -estradioli-3-asetaatti, jonka alkuperäisen analyysimenetelmän tarkkuus oli alle 4 % RSD ja parannetun alle 2 % RSD. Alkuperäisen analyysimenetelmän ja parannetun analyysimenetelmän herkkyys on 5 μ g/100 ml.

Taulukossa 1 esitettyjen alkuperäisellä menetelmällä saatuja 17 β -estradioli-3-asetaatin päivittäisten in vitro vapautumismäärien uudelleen analysointi tuottaa erilaiset päivittäiset vapautumismäärät, jotka puolestaan johtavat esimerkkien 3 - 5 renkaiden prekursoria sisältävän ytimen korjattuihin dimensioihin, jotka ovat 2 x 10 mm, 2 x 20 mm ja 2 x 10 mm, jotta saadaan vastaavasti aktiivisen aineen, 17 β -estradioli-3-asetaatin nimelliset vapautumismäärät 50 μ g/päivä, 100 μ g/päivä ja 50 μ g/päivä.

Esimerkki 6

Keskimääräiset päivittäiset in vitro vapautumismäärät 90 päivän ajan (maksimi)

Erilaisia 17 β -estradioliprekursoreita sisältävien keksinnön emättimensisäisesti käytettävien renkaiden ja pelkästään 17 β -estradiolia sisältävän emättimensisäisesti käytettävän renkaan in vitro liukenemistunnuspiirteet on esitetty viitteen taulukkoon 2. Kutakin yhdistettä varten valmistettiin neljä samanlaista rengasta yleisen valmistusmenetelmän mukaisesti, jolloin elastomeeriseoksella oli tina(2)oktoaatilla kivetetty polydimetyylisiloksaanipolymeeri hydrofobisena elastomeerisena polymeerina. Kaikissa tapauksissa renkaan geometria käsittää renkaan, jonka dimensiot ovat 9 mm (poikkileikkauksen halkaisija) x 54 mm (ulkohalkaisija) ja joka sisältää täysipituaisen ytimen (141 mm), jonka poikkileikkauksen halkaisija on 2 mm. Renkaista testattiin in vitro 37 °C:n vakiolämpötilassa niiden lääkkeen vapauttamisominaisuudet seuraavien väliaineiden riittävässä tilavuudessa: 0,9-%:inen (paino/tilavuus)

suolaliuos, 0,133-%:inen (paino/tilavuus) bentsalkoniumkloridin vesiliuos ja 1,0-%:inen (paino/tilavuus) bentsalkoniumkloridin vesiliuos. Suolaliuos valittiin, koska tietyn 17 β -estradioliprekursorin kykyä saavuttaa merkittävä vapautuminen emättimensisäisesti käytettävästä renkaasta suolaliuokseen voidaan pitää merkittävänä indikaattorina sen todennäköisistä in vivo imeytymisominaisuuksista. Suolaliuosta ja bentsalkoniumkloridia sisältävät väliaineet valittiin "laskevien olosuhteiden" varmistamiseksi vähintään yhteen väliaineeseen kunkin emättimensisäisesti käytettävän renkaan osalta. Alan ammattimiehet tietävät, että termi "laskevat olosuhteet" viittaa siihen in vitro koeolosuhteiden sarjaan, joka jäljittelee tehokkaasti aktiivista hemoperfuusiota, joka ilmenee in vivo ja johtaa maksimaaliseen lääkkeen konsentraatiogradienttiin ja maksimaaliseen lääkkeen diffuusionopeuteen vesipitoisen rajakerroksen läpi millä tahansa hetkellä. Näin ollen in vitro liukenemiskoe voidaan suunnitella siten, että vapautuneen lääkkeen liukoisuus liukenemisväliaineeseen on paljon suurempi kuin sen massakonsentraatio tässä väliaineessa millä tahansa hetkellä, esimerkiksi käyttämällä lääkkeen miselliliuotusta, johtuen pinta-aktiivisen aineen, kuten bentsalkoniumkloridin (BKC) sisällyttämisestä konsentraationa, joka on sen kriittistä misellikonsentraatiota suurempi.

Näin ollen kukin rengas ripustettiin langalla yksittäiseen suljettuun pulloon, joka sisälsi liukenemisväliainetta, jota pidettiin 37 °C:n vakiolämpötilassa. Pulloon sisältöä sekoitettiin varovasti hydrostaattisen kerroksen esiintymisen estämiseksi renkaan pinnalla. Sitten 24 tunnin kuluttua rengas poistettiin ja ripustettiin pulloon, jossa oli sama tilavuus tuoretta liukenemisväliainetta käyttäen aikaisemmin kuvattua menetelyä. Tämä prosessi toistettiin aina 24 tunnin välein, kunnes 90 päivän kokonaisaika oli kulunut. Kunkin 24 tunnin jakson lopussa liukenemisväliaineen näytteestä analysoitiin haluttaessa

välittömästi sen prekursoripitoisuus sopivalla analyysimenetelmällä, tyypillisesti suuren erotuskyvyn nestekromatografilla (katso esimerkki 5).

5 Taulukon 2 tiedot viittaavat 17 β -estradiolin ja erilaisten 17 β -estradioliprekursoreiden keskimääräiseen päivittäiseen in vitro vapautumismäärään, joka on määritetty edellä kuvatulla menetelmällä kussakin kolmessa mainitussa väliaineessa 90 päivän keskeytymättömällä jaksolla. Laskevat olosuhteet olivat ilmeisiä 17 β -estradioliprekursoreiden osalta 1,0-%:isessä BKC:ssä. Lipofiilisempien 17 β -estradioliprekursoreiden, valeraatti- ja bentsoaattiestereiden, pienet vapautumismäärät suolaliuokseen johtuivat niiden luontaisesti pienistä vesiliukoisuuksista. Asetaatti- ja propionaattiestereillä havaittiin parhaat vapautumismäärät laskevissa olosuhteissa yhdistelmässä merkittävien vesiliukoisuuksien kanssa, joita osoittavat vapautumismäärät suolaliuokseen. Näin ollen erityisesti 17 β -estradioli-3-asetaatti osoitti merkittävää vapautumista sekä BKC:ssä että suolaliuoksessa rengasgeometrian omaavista emättimensisäisesti käytettävistä renkaista, 10 20 kuten taulukossa 2 on esitetty.

5
10
15
20

25
30
35
40
45
50

Liitteenä olevista piirroksista kuvio 1 esittää 17 β -estradioli-17-asetaatin in vitro päivittäistä vapautumista (17 β -estradiolina) 9 x 54 mm:n suuruisesta emättimensisäisesti käytettävästä renkaasta (ytimen pituus 5 141 mm ja ytimen poikkileikkauksen halkaisija 2 mm) 1,0-%:iseen (paino/tilavuus) bentsalkoniumkloridin vesiliuokseen 90 päivän aikana. Rengas oli valmistettu noudattaen edellä esitettyä yleistä valmistusmenetelmää.

Liitteenä olevista piirroksista kuvio 2 esittää 10 17 β -estradioli-3-asetaatin (17 β -estradiolina) (ytimen pituus 35 mm; ytimen poikkileikkauksen halkaisija 2 mm) ja noretisteroni-17-asetaatin (ytimen pituus 90 mm; ytimen poikkileikkauksen halkaisija 2 mm) in vitro päivittäistä vapautumista 7,6 x 56 mm:n suuruisesta renkaasta 15 1,0-%:iseen (paino/tilavuus) bentsalkoniumkloridin vesiliuokseen (250 ml) 12 päivän kuluessa. Rengas oli valmistettu noudattaen edellä esitettyä yleistä valmistusmenetelmää.

Kuvissa esitetyt tiedot vahvistavat tämän keksinnön 20 mukaisten emättimensisäisesti käytettävien lääkkeen vapauttamislaitteiden tehokkuuden 17 β -estradiolin vapauttamiseksi in vitro olennaisilta osin nolla-asteen mallilla tutkimuksen jopa 90 päivän jakson ajan.

Valmistettiin emättimensisäisesti käytettävät lääkkeen 25 vapauttamislaitteet renkaiden muodossa, joilla on taulukossa 3 kuvattu renkaan geometria, noudattaen edellä kuvattua yleistä valmistusmenetelmää. Taulukossa 3 esitetään myös näiden renkaiden lääkkeen in vitro vapauttamismäärät 1-%:iseen (paino/tilavuus) bentsalkoniumkloridiin ja 30 näennäisistä k-arvoista tehtiin havainnot muutettaessa ytimen pituutta.

Taulukko 3. 17β-estradioliprekursorien keskimääräiset päivittäiset vapautumismäärät 250 ml:aan 1-%:ista (paino/tilavuus) bentsalkoniumkloridia. Renkaiden koko oli 9 x 54 mm ja ne sisälsivät lääkkeellä täytetyn ytimen, jonka pituus vaihteli ja poikkeileikkauksen halkaisija oli 2 mm

Aktiivinen aine	Ytimen pituus (mm)	Keskimääräinen päivittäinen vapautuminen (µg/päivä) (n=5) (prekursorina) *	k
17-β-estradioli-3-asetaat- ti	6	49,25	12,347
	12	91,88	11,517
	25	177,15	10,658
	35	236,66	10,017
17β-estradioli-3-propionaatti	35	300,00	12,89
	70	600,00	12,89
	140	1200,00	12,89
17β-estradioli-17-asetaat- ti	35	19,50	0,8380
	70	40,94	0,8797
	140	87,45	0,9395
17β-estradioli-17-propionaat- ti	17	24,08	2,130
	35	42,86	1,842
	70	83,54	1,795
	140	155,20	1,667

*17β-estradioli-3-asetaat-
tiin vapautumismäärää koskevat tiedot perustuvat vedettömän 17β-
estradiolin määrään, joka on havaittu parannetulla analyysimenetelmällä. Nämä tiedot on
muutettu 17β-estradioliksi 17β-estradioli-3-asetaat-
tiin perustuen kertomalla korjausteki-
jällä 1,154.

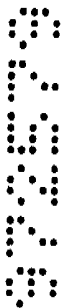
Liukenemisväliaine vaihdettiin päivittäin noudattaen edellä esitettyä menettelyä. Liuotuskokeiden toiselta viikolta saatuja keskimääräisiä päivittäisiä vapautumismääriä käytettiin taulukossa 3 esitettyjen näennäisten k-arvojen määrittämiseksi.

Havaitaan, että näennäinen k-arvo vaihtelee ytimen pituuden mukaan 17 β -estradioli-3-asetaatin, 17 β -estradioli-17-asetaatin ja 17 β -estradioli-17-propionaatin tapauksessa. Sen vuoksi päätettiin, että k-arvot määritetään ytimen pituuden ollessa 35 mm ja tällaisia k-arvoja kutsutaan jäljempänä nimellä "k-standardi"-arvot.

Esimerkki 7

17 β -estradiolin ja tiettyjen 17 β -estradioliprekursoreiden liukoisuusparametrit

k-standardiarvot määritettiin esimerkissä 6 havaituista keskimääräisistä päivittäisistä vapautumismääristä. Liukenemisväliaineena käytettiin 1-%:ista (paino/tilavuus) bentsalkoniumkloridin vesiliuosta erilaisten 17 β -estradioliprekursoreiden tapauksessa laskevien olosuhteiden varmistamiseksi. Asiaankuuluvat tiedot on esitetty taulukossa 4.



Vesiliukoisuus määritettiin 20 °C:n lämpötilassa tislatussa vedessä. Asiaankuuluvat tiedot on esitetty taulukossa 5.

5 Silikoniliukoisuus määritettiin 37 °C:n lämpötilassa lääketieteellisessä Dow Chemical (tavaramerkki) 360 -esteessä. Asiaankuuluvat tiedot on esitetty taulukossa 5.

Esimerkki 8

Hydrolyysi plasmassa in vitro

10 17 β -estradioli-3-asetaatin ja 17 β -estradioli-17-asetaatin stabiilisuus määritettiin ihmisveressä inkubamalla 37 °C:n lämpötilassa mainittujen aineiden konsentraatioiden ollessa 100 pg/ml ja 500 pg/ml - nämä konsentraatiot valittiin, koska ne ovat samaa suuruusluokkaa tai hiukan suurempia kuin odotetut verenkierron 17 β -estradiolin pitoisuudet käytettäessä keksinnön mukaista emättimen-
15 sisäisesti käytettävää lääkkeen vapauttamislaitetta. Lisäksi tutkittiin myös supranormaali konsentraatio 10 ng/ml.

20 Näytteet otettiin inkuboinnin aloittamisen jälkeen minuuteilla 1, 5, 10, 15, 30 ja 60 ja tunneilla 2, 4, 6 ja 24. Näytteen ottamisen jälkeen reaktio pysäytettiin lisäämällä natriumfluoridia (loppukonsentraatio 0,05 - 0,1 M), plasma erotettiin sentrifugoimalla ja siitä analysoitiin
25 17 β -estradioli ELISA-menetelmällä käyttäen Behring OPUS Plus-laitetta verraten sopiviin standardiliuoksiin.

17 β -estradioli-3-asetaatin ja 17 β -estradioli-17-asetaatin hydrolyysin puoliintumisajat olivat vastaavasti < 1 min ja 4 tuntia.

Esimerkki 9**Tunnuspiirteet in vivo**

Keksinnön mukaisten emättimensisäisesti käytettävien lääkkeen vapauttamislaitteiden liukenemisominaisuudet in vivo määritettiin seuraavalla tavalla.

Yleisen valmistusmenetelmän mukaisesti valmistettiin emättimensisäisesti käytettävät renkaat, jotka sisälsivät 17 β -estradioliprekursoreita, 17 β -estradioli-3-asettaattia tai 17 β -estradioli-17-asettaattia ja joissa oli tina(2)oktoaatilla kovetettu polydimetyylisiloksaanipolymeeri hydrofobisena elastomeerisena polymeerina. Renkaila, joiden koko oli 9 x 54 mm, nimelliset in vitro päivittäiset vapauttamismäärät olivat 115 - 125 μ g tai 230 - 250 μ g (kumpikin laskettu vedettömänä 17 β -estradiolina) tai 100 μ g (jäljempänä viitataan vastaavasti "120 μ g:n" tai "240 μ g:n" tai "100 μ g:n" renkaisiin), jolloin vastaavat ytimien dimensiot olivat 2 x 24 mm ja 2 x 47 mm ja 2 x 141 mm (poikkileikkauksen halkaisija x pituus).

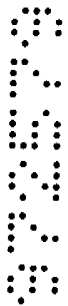
Useita naispuolisia postmenopausaalisia kohteita, jotka antoivat suostumuksen ennen osallistumista, saapui 18 viikon kestävään satunnaistettuun vaihtovuoroiseen kokeeseen, jossa 2 viikon jakson jälkeen (plasman perustason estradiolimäärityksiä varten) kukin kohde sai peräkkäin 100 μ g:n, 120 μ g:n ja 240 μ g:n renkaan, jolloin huuhtoutumisaika oli 2 viikkoa peräkkäisten renkaiden välillä. Renkaat asetettiin paikalleen päivänä 0 ja poistettiin päivänä 28. Plasman 17 β -estradiolipitoisuudet mitattiin säännöllisesti jakson aikana ennen kokseen alkamista, välittömästi ennen renkaan asettamista päivänä 0 ja ja seuraavana neljän viikon jaksona, joka päättyi päivänä 28, jolloin rengas poistettiin. Havaitut keskimääräiset plasman 17 β -estradiolipitoisuudet on esitetty taulukoissa 6, 7 ja 8.

Taulukko 6. 120 μg :n rengas (n = 5): 17 β -estradioli-3-asettaatti

Päivä		Plasman keskimääräinen 17 β -estradiolipitoisuus (pmol/l)
5	-14	46,0
	-10	49,6
	-5	43,0
	0	48,6
	2	431,0
10	4	394,4
	7	364,0
	9	359,8
	11	350,0
15	14	371,8
	18	321,4
	21	338,8
	28	284,0

Havaitaan, että keskimääräinen 17 β -estradiolin peruspitoisuus oli 46,8 pmol/l ja että keskimääräinen 17 β -estradiolin pitoisuus renkaan asettamisen jälkeen oli 357,24 pmol/l. Näin ollen keksinnön mukainen 120 μg :n rengas lisäsi keskimäärin plasman 17 β -estradiolipitoisuutta 310,4 pmol/l 28 päivän tutkimusjakson aikana.

25

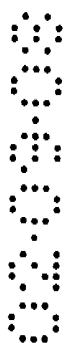
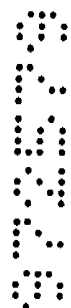


Taulukko 7. 240 μg :n rengas (n = 5): 17 β -estradioli-3-asetaatti

	Päivä	Plasman keskimääräinen 17β-estradiolipitoisuus (pmol/l)
5	-14	46,0
	-10	49,6
	-5	43,0
	0	35,9
	2	817,4
10	4	697,2
	7	676,6
	9	667,8
	11	645,0
	14	671,2
15	18	667,2
	21	642,8
	28	665,2

20 Havaitaan, että keskimääräinen 17 β -estradiolin peruspitoisuus oli 43,6 pmol/l ja että keskimääräinen 17 β -estradiolin pitoisuus renkaan asettamisen jälkeen oli 683,37 pmol/l. Näin ollen keksinnön mukainen 240 μg :n rengas lisäsi keskimäärin plasman 17 β -estradiolipitoisuutta 639,7 mol/l 28 päivän tutkimusjakson aikana.

25



Taulukko 8. 100 µg:n rengas (n = 5): 17β-estradioli-17-asettaatti

Päivä	Plasman keskimääräinen 17β-estradiolipitoisuus (pmol/l)	
5	-14	46,00
	-10	49,60
	-5	43,00
	0	55,75
	2	193,00
10	4	110,25
	7	103,25
	9	91,25
	11	89,50
	14	95,75
15	18	87,25
	21	104,00
	28	102,50

20 Havaitaan, että keskimääräinen 17β-estradiolin peruspitoisuus oli 48,59 pmol/l ja että keskimääräinen 17β-estradiolin pitoisuus renkaan asettamisen jälkeen oli 108,53 pmol/l. Näin ollen keksinnön mukainen 100 µg:n rengas lisäsi keskimäärin plasman 17β-estradiolipitoisuutta 59,94 pmol/l 28 päivän tutkimusjakson aikana.

25 Ymmärretään, että tämän keksinnön 120 µg:n ja 240 µg:n renkaat ovat sopivia estrogeenin vajaaeritystilaan liittyvien oireiden lievittämiseksi tai estämiseksi, erityisesti hormonikorvaushoitoon ja estrogeenin liikaerityksen aiheuttamiseksi erityisesti ovulaation estämiseksi.

30 Ymmärretään myös, että tämän keksinnön 100 µg:n rengas on sopiva estrogeenin vajaaeritystilan hoitamiseksi, joka reagoi matalan annoksen hormonikorvaushoitoon, ja että rengas, jolla on suurempi ytimen halkaisija, vapauttaa tietysti enemmän estradioliprekursoria ja sen vuoksi tuottaa 35 enemmän 17β-estradiolia verivirtaan.

Taulukoissa 6 - 8 esitetyt tiedot vahvistavat tämän keksinnön mukaisten emättimensisäisesti käytettävien lääkkeen vapauttamislaitteiden tehokkuuden 17β -estradiolin vapauttamiseksi verivirtaan olennaisilta osin nolla-asteen mallilla 28 päivän tutkimusjakson ajan.

Esimerkki 10

Tunnuspiirteet in vivo

Yleisen valmistusmenetelmän mukaisesti valmistettiin emättimensisäisesti käytettävät renkaat, jotka sisälsivät 17β -estradioliprekursoria, 17β -estradioli-3-asetaattia ja joissa oli tina(2)oktoaatilla kovetettu polydimetyylisiloksaanipolymeeri hydrofobisena elastomeerisena polymeerina. Renkailla, joiden koko oli 9 x 54 mm, nimellinen in vitro päivittäinen vapautumismäärä oli 57,5 - 62,5 μg laskettuna vedettömänä 17β -estradiolina (jäljempänä viitataan vastaavasti "60 $\mu\text{g:n}$ " renkaaseen), jolloin vastaavat ytimien dimensiot olivat 2 x 12 mm (poikkileikkauksen halkaisija x pituus).

Kuusi naispuolista postmenopausaalista kohdetta, jotka antoivat suostumisen ennen osallistumista, saivat 60 $\mu\text{g:n}$ emättimensisäisen renkaan. Nämä renkaat asetettiin paikalleen päivänä 0 ja poistettiin päivänä 14. Plasman 17β -estradiolipitoisuudet määritettiin päivänä 0 ja säännöllisesti kahden viikon jakson aikana ja tulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9. 60 $\mu\text{g:n}$ rengas (n = 6): 17β -estradioli-3-asettaatti

Päivä	Plasman keskimääräinen 17β-estradiolipitoisuus (pmol/l)
0	31,5
2	229,3
4	146,8
7	131,5
9	139,8
11	114,8
14	134,7

Havaitaan, että keskimääräinen 17β -estradiolin peruspitoisuus oli 31,5 pmol/l ja että keskimääräinen 17β -estradiolin pitoisuus renkaan asettamisen jälkeen oli 149,48 pmol/l. Näin ollen tämän keksinnön mukainen 60 μ g:n
5 rengas lisäsi keskimäärin plasman 17β -estradiolipitoisuutta 117,98 pmol/l 14 päivän tutkimusjakson aikana.

Ymmärretään, että tämän keksinnön 60 μ g:n rengas on sopiva estrogeenin vajaaeritystilaan liittyvien oireiden lievittämiseksi ja estämiseksi, erityisesti hormonikorvaushoitoa varten.
10

Ymmärretään myös, että tämän esimerkin 60 μ g:n rengas ja esimerkin 9 120 μ g:n ja 240 μ g:n renkaat osoittavat ytimen pituudesta riippuvaista 17β -estradiolin vapautumista verivirtaan olennaisilta osin nolla-asteen mallilla.
15 Sen vuoksi ytimen pituutta voidaan säätää plasman halutun 17β -estradiolin pitoisuuden lisäyksen tuottamiseksi estrogeenin vajaaeritystilaan liittyvien oireiden hoitamiseksi tai estrogeenin liikaerityksen aiheuttamiseksi.

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Kirjallisuusviitteet

1. Lievertz, R.W. (1987) Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. American Journal of Obstetrics and Gynecology vol. 156, s. 1289-1293.
5
2. Stumpf, P.G. (1990) Pharmacokinetics of estrogen. Obstetrics and Gynecology vol. 75 (suppl.), s. 9S-14S.
- 10 3. Marsh, M.S. and Whitehead, M.I. (1992) Management of the menopause. British Medical Bulletin vol. 48, s. 426-457.
- 15 4. Place, V.A. et al. (1985) A double-blind comparative study of Estraderm and Premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms. American Journal of Obstetrics and Gynecology vol. 152, s. 1092-1099.
- 20 5. Kuhl, H. (1990) Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. Maturitas vol. 12, s. 171-197.
- 25 6. Chien, Y.W. (1992) Vaginal Drug Delivery and Delivery Systems. In: Novel Drug Delivery Systems, 2nd edn. Marcel Dekker, New York, s. 529-584.
- 30 7. Rigg, L.A. et al. (1978) Absorption of estrogens from vaginal creams. New England Journal of Medicine vol. 298, s. 195-197.
8. Jackanicz, T.M. (1979) Vaginal ring steroid-releasing systems. Teoksessa Long-Acting Contraceptive Delivery Systems (Zatuchni, G.I. et al., eds.). Harrow and Row, Philadelphia, s. 201-212.

9. Englund, D.E. et al. (1981) Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of vaginal oestradiol administration from silastic rings in postmenopausal women. *Maturitas* vol. 3, s. 125-133.
- 5
10. Roy, S. and Mishell, D.R. (1983) Vaginal ring clinical studies: update: Teoksessa Long-Acting Contraceptive Delivery Systems (Zatuchni, G.I. et al., eds.). Harrow and Row, Philadelphia, s. 581-594.
- 10
11. Stumpf, P.G. et al. (1982) Development of a vaginal ring for achieving physiologic levels of 17 β -estradiol in hypoestrogenic women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 54, s. 208-210.
- 15
12. Stumpf, P.G. (1986) Selecting constant serum estradiol levels achieved by vaginal rings. *Obstetrics and Gynecology* vol. 67, s. 91-94.
- 20
13. Smith, P. et al. (1993) Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Maturitas* vol. 16, s. 145-154.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150

Patenttivaatimukset

1. Emättimensisäisesti käytettävä kuori- tai ydin-
mallinen lääkkeen vapauttamislaite, joka on sopiva käytet-
5 täväksi naaraspuolisella nisäkkäällä, tunnettu siitä,
että laite sisältää 17 β -estradioliprekursorin polymeerimat-
riksissa ja sillä on polymeerimatriksia ympäröivä päällys-
te, jolloin laite on sovitettu vapauttamaan 17 β -estradioli-
prekursoria olennaisilta osin nollannen kertaluvun mallilla
10 vähintään kolmen viikon ajan määrän ollessa 1 mg 17 β -estra-
diolia/päivä; jolloin prekursori on 17 β -estradioliosuus,
jossa 17 β -estradioliosuuden hydroksyyli-ryhmä tai kukin hyd-
roksyyli-ryhmä on salvattu salpaavalla ryhmällä; prekursori-
rilla on riittävä lipofiilisyyys, jonka määrittelee joko
15 liukoisuus nestemäiseen silikoniin, jonka on oltava vähin-
tään 0,1 mg/100 ml, tai k-standardiarvo (tässä yhteydessä
määriteltä), jonka on oltava vähintään 0,1 μ g/päivä/mm; pre-
kursorilla on riittävä hydrofiilisyyys, jonka määrittelee
vesiliukoisuus tislattuun veteen, jonka on oltava vähintään
20 1 μ g/100 ml; jolloin salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryh-
mä on kytketty 17 β -estradioliosuuteen siten, että se pois-
tuu helposti 17 β -estradioliosuudesta *in vivo*; ja salpaava
ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on valittu siten, että se
tuottaa aineen, joka on myrkytön naaraspuoliselle nisäk-
25 käälle, kun se poistuu 17 β -estradioliosuudesta *in vivo*, jol-
loin salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on edullisesti
alifaattinen lyhytketjuinen asyyli-ryhmä, sillä edellytyk-
sellä, että kun asyyli-ryhmä on asetyyli, jokainen hydrok-
syyli-ryhmä ei voi olla salvattu asetyyllillä, ja asyyli-ryhmä
30 on edullisesti tyydyttyneen monokarboksyylihapon tai dikar-
boksyylihapon asyyliosuus, joka on valittu ryhmästä, joka
käsittää formyylin, asetyylin, propionyylin, butyryylin, iso-
butyryylin, oksalyylin, malonyylin, sukkinyylin ja gluta-
ryylin, tai asyyli-ryhmä on vaihtoehtoisesti tyydyttymättö-
35 män monokarboksyylihapon tai dikarboksyylihapon asyyli-
osuus, joka on valittu akryloyylistä, propiolyylistä, me-

takryloyylista, krotonoyylista, isokrotonoyylista, maleoyylista, fumaroyylista, sitrakonoyylista ja mesakonoyylista.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, tunnettu siitä, että salpaava ryhmä salpaa 17β -estradioliosuuden 3-hydroksyyliiryhmän ja prekursori on edullisesti 17β -estradioli-3-asetaatti tai 17β -estradioli-3-propionaatti, edullisemmin 17β -estradioli-3-asetaatti.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, tunnettu siitä, että salpaava ryhmä salpaa 17β -estradioliosuuden 17-hydroksyyliiryhmän ja prekursori on edullisesti 17β -estradioli-17-asetaatti tai 17β -estradioli-17-propionaatti, edullisemmin 17β -estradioli-17-asetaatti.

15 4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, tunnettu siitä, että laite sisältää lisäksi keltarauhashormonin polymeerimatriksissa, jolloin keltarauhashormoni on valittu edullisesti ryhmästä, joka käsittää noretisteroni-17-asetatin ja levonorgestreelin.

20 5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, tunnettu siitä, että se on sopiva lievittämään tai estämään oireita, jotka liittyvät estrogeenin vajaaeritystilaan, mukaan lukien hormonikorvaushoito, jolloin polymeerimatriksi muodostaa keskusosan ja päällyste ympäröi keskusosaa.

30 6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapauttamislaite, tunnettu siitä, että se on sopiva estrogeenin liikaeritystilaa, mukaan luettuna hedelmällisyyden säännöstelyyn, aiheuttamiseksi, jolloin polymeerimatriksi muodostaa ontton renkaan ja laite on varustettu keskusosalla renkaan sisällä, jolloin polymeerimatriksia ympäröi päällyste.

7. Menetelmä emättimensisäisesti käytettävän kuori-
tai ydinmallisen lääkkeen vapauttamislaitteen valmistami-
seksi, joka on sopiva käytettäväksi naaraspuolisella nisäk-
käällä, tunnettu siitä, että menetelmä käsittää vai-
heet, joissa yhdistetään 17β -estradioliprekursori, jolloin
5 prekursori on 17β -estradioliosuus, jossa 17β -estradioli-
osuuden hydroksyyli-ryhmä tai kukin hydroksyyli-ryhmä on sal-
vattu salpaavalla ryhmällä; jolloin prekursorilla on riit-
tävä lipofiilisyyttä, jonka määrittelee joko liukoisuus nes-
temäiseen silikoniin, jonka on oltava vähintään 0,1 mg/100 ml,
10 tai k-standardiarvo (tässä yhteydessä määritelty), jonka on
oltava vähintään 0,1 μg /päivä/mm; prekursorilla on riittävä
hydrofiilisyyttä, jonka määrittelee vesiliukoisuus tislattuun
veteen, jonka on oltava vähintään 1 μg /100 ml; jolloin sal-
15 paava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on kytketty 17β -estra-
dioliosuuteen siten, että se poistuu helposti 17β -estradi-
oliosuudesta *in vivo*; ja jolloin salpaava ryhmä tai kukin
salpaava ryhmä on valittu siten, että se tuottaa aineen,
joka on myrkytön naaraspuoliselle nisäkkäälle, kun se pois-
20 tuu 17β -estradioliosuudesta *in vivo*; jolloin polymeerista,
sopivasta silloitteesta ja kovetuskatalyytistä muodostetaan
seos, seos kovetetaan polymeerimatriksin muodostamiseksi,
ja kun polymeerimatriksi muodostaa keskusosan, muodostetaan
lisäksi päällyste polymeerimatriksin ympärille, tai kun po-
25 lymeerimatriksi muodostaa ontton renkaan, menetelmä käsittää
lisäksi vaiheet, joissa muodostetaan keskusosa; yhdistetään
 17β -estradioliprekursori polymeerin, sopivan silloitteen ja
kovetuskatalyytin kanssa seoksen muodostamiseksi ja kovete-
taan seos polymeerimatriksin muodostamiseksi ontton renkaan
30 muodossa, joka ympäröi keskusosaa; ja muodostetaan polyme-
erimatriksia ympäröivä päällyste.

8. Emättimensisäisesti käytettävä lääkkeen vapaut-
tamislaitte, joka on sopiva käytettäväksi naaraspuolisella
nisäkkäällä, tunnettu siitä, että se on valmistettu pa-
35 tenttivaatimuksen 7 mukaisella menetelmällä.

9. 17β -estradioliprekursorin käyttö emättimensisäisesti käytettävässä kuori- tai ydinmallisessa lääkkeen vapauttamislaitteessa 17β -estradiolin vapauttamiseksi määrän ollessa enintään 1 mg/päivä olennaisilta osin nollannen kertaluvun mallilla vähintään kolmen viikon ajan, tunnettu siitä, että 17β -estradioliprekursori on 17β -estradioliosuus, jossa 17β -estradioliosuuden hydroksyyli-ryhmä tai kukin hydroksyyli-ryhmä on salvattu salpaavalla ryhmällä; jolloin prekursorilla on riittävä lipofiilisyyys, jonka määrittelee joko liukoisuus nestemäiseen silikoniin, jonka on oltava vähintään 0,1 mg/ml, tai k-standardiarvo (tässä yhteydessä määriteltä), jonka on oltava vähintään 0,1 μ g/päivä/mm; prekursorilla on riittävä hydrofiilisyyys, jonka määrittelee vesiliukoisuus tislattuun veteen, jonka on oltava vähintään 1 μ g/100 ml; jolloin salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on kytketty 17β -estradioliosuuteen siten, että se poistuu helposti 17β -estradioliosuudesta *in vivo*; ja jolloin salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on valittu siten, että se tuottaa aineen, joka on myrkytön naaraspuoliselle nisäkkäälle, kun se poistuu 17β -estradioliosuudesta *in vivo*.

10. 17β -estradioliprekursorin käyttö emättimensisäisesti käytettävän kuori- tai ydinmallisen lääkkeen vapauttamislaitteen valmistamiseksi 17β -estradiolin vapauttamiseksi määrän ollessa enintään 1 mg/päivä olennaisilta osin nollannen kertaluvun mallilla vähintään kolmen viikon ajan estrogeenin vajaaeritystilan oireiden hoitamiseksi, tunnettu siitä, että 17β -estradioliprekursori on 17β -estradioliosuus, jossa 17β -estradioliosuuden hydroksyyli-ryhmä tai kukin hydroksyyli-ryhmä on salvattu salpaavalla ryhmällä; jolloin prekursorilla on riittävä lipofiilisyyys, jonka määrittelee joko liukoisuus nestemäiseen silikoniin, jonka on oltava vähintään 0,1 mg/100 ml, tai k-standardiarvo (tässä yhteydessä määriteltä), jonka on oltava vähintään 0,1 μ g/päivä/mm; prekursorilla on riittävä hydrofiilisyyys, jonka määrittelee vesiliukoisuus tislattuun veteen, jonka on oltava

vähintään 1 µg/100 ml; jolloin salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on kytketty 17β-estradioliosuuteen siten, että se poistuu helposti 17β-estradioliosuudesta *in vivo*; ja jolloin salpaava ryhmä tai kukin salpaava ryhmä on valittu siten, että se tuottaa aineen, joka on myrkytön naaraspuoliselle nisäkkäälle, kun se poistuu 17β-estradioliosuudesta *in vivo*.

P
A
L
L
ES
O
S
I
A
L
I
S
T
Y
S

Patentkrav

1. En intravaginal anordning med hölje eller kärna
lämplig för läkemedelstillförsel till däggdjur av honkön,
5 kännetecknad av att anordningen består av en 17β -
östradiolprekursor i en polymermatris och har en mantel
som omger polymermatrisen, varvid anordningen är anpassad
för att frisätta 17β -östradiolprekursorn i stort sett en-
ligt nollte ordningens kinetik i minst tre veckor, varvid
10 mängden är 1 mg/dag av 17β -östradiol; varvid prekursorn är
en 17β -östradiolhalva i vilken hydroxylgruppen, eller var-
je hydroxylgrupp, i 17β -östradiolhalvan blockeras av en
blockerande grupp; prekursorn har tillräcklig lipofilici-
tet, såsom bestämts antingen av en löslighet i flytande
15 silikon på ej mindre än 0,1 mg/100 ml eller av ett normalt
k-värde i detta sammanhang bestämt på ej mindre än
0,1 μ g/dag/mm; som prekursorn har tillräcklig hydrofilici-
tet såsom bestämts av löslighet i destillerat vatten på ej
mindre än 1 μ g/100 ml; varvid den blockerande gruppen, el-
20 ler varje blockerande grupp, är förbundna med 17β -öst-
radiolhalvan på så sätt att den lätt kan avskiljas från
 17β -östradiolhalvan *in vivo*; och den blockerande gruppen,
eller varje blockerande grupp, väljs för att ge en sub-
stans som är nontoxisk för däggdjur av honkön när den av-
25 skiljs från 17β -östradiolhalvan *in vivo*; varvid den block-
erande gruppen, eller varje blockerande grupp, företrädes-
vis är en alifatisk acylgrupp med kort kedja, med förbe-
håll för att varje hydroxylgrupp inte kan blockeras med
acetyl när acylgruppen är acetyl och acylgruppen ännu
30 hellre är acylhalvan av en mättad monokarbon- eller dikar-
bonsyra, vald från gruppen innefattande formyl, acetyl,
propionyl, butyryl, isobutyryl, oxalyl, malonyl, succinyl,
och glutaryl, eller acylgruppen alternativt är acylhalvan
av en omättad monokarbon- eller dikarbonsyra, vald från
35 gruppen innefattande akryloyl, propioloyl, metakryloyl, kroto-
noyl, isokrotonoyl, maleoyl, fumaroyl, citrakonoyl och me-
sakonoyl.

2. En intravaginal anordning för läkemedelstillförsel enligt patentkrav 1, kännetecknad av att den blockerande gruppen blockerar 3-hydroxylgruppen i 17 β -östradiolhalvan och prekursorerna är företrädesvis 17 β -östradiol-3-acetat eller 17 β -östradiol-3-propionat, och ännu hellre 17 β -östradiol-3-acetat.

3. En intravaginal anordning för läkemedelstillförsel enligt patentkrav 1, kännetecknad av att den blockerande gruppen blockerar 17-hydroxylgruppen i 17 β -östradiolhalvan och prekursorerna är företrädesvis 17 β -östradiol-17-acetat eller 17 β -östradiol-17-propionat, och ännu hellre 17 β -östradiol-17-acetat.

4. En intravaginal anordning för läkemedelstillförsel enligt vilket som helst av de föregående patentkraven, kännetecknad av att anordningen dessutom innehåller ett progestogen i polymermatrisen, varvid progestogenet företrädesvis väljs ur gruppen innefattande noretisteron-17-acetat och levonorgestrel.

5. En intravaginal anordning för läkemedelstillförsel enligt vilket som helst av de föregående patentkraven, kännetecknad av att den är lämplig för att lindra eller förhindra symtom förknippade med hypoöstrogenism inklusive hormonersättningsterapi och i vilken polymermatrisen bildar en kärna och manteln omger kärnan.

6. En intravaginal anordning för läkemedelstillförsel enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 4, kännetecknad av att den är lämplig för att framkalla hyperöstrogenism inklusive födelsekontroll, varvid polymermatrisen bildar en ihålig annulus och anordningen är försedd med en mittvägg inuti annulus, varvid manteln omger den ihåliga annulus.

7. En procedur för preparation av en intravaginal anordning med hölje eller kärna för läkemedelstillförsel, som är lämplig för tillförsel hos däggdjur av honkön, kännetecknad av att proceduren innefattar åtgärden att kombinera en 17 β -östradiolprekursor, varvid prekursorerna är en 17 β -östradiolhalva i vilken hydroxylgruppen, eller varje hyd-

roxylgrupp, i 17 β -östradiolhalvan blockeras av en blockerande grupp; varvid prekursorerna har tillräcklig lipofilitet, såsom bestämts antingen av en löslighet i flytande silikon på ej mindre än 0,1 mg/100 ml eller av ett normalt k-värde i detta sammanhang bestämt på ej mindre än 0,1 μ g/dag/mm; prekursorn har tillräcklig hydrofilitet såsom bestämts av en löslighet i destillerat vatten på ej mindre än 1 μ g/100 ml; varvid den blockerande gruppen, eller varje blockerande grupp, är förenad med 17 β -östradiolhalvan på så sätt att den lätt kan avskiljas från 17 β -östradiolhalvan *in vivo*; och varvid den blockerande gruppen, eller varje blockerande grupp, väljs för att ge en substans som är nontoxisk för däggdjur av honkön när den avskiljs från 17 β -östradiolhalvan *in vivo*; varvid med en polymer, ett lämpligt tvärbindningsmedel och en härdningskatalysator bildas en blandning; blandningen härdas för att bilda en polymermatris, och när polymermatrisen bildar en kärna, bildas dessutom en mantel som omger polymermatrisen; eller när polymermatrisen bildar en ihålig annulus, förfarandet innefattar dessutom steg, i vilka en mittvägg bildas; 17 β -östradiolprekursorn kombineras med polymeren, lämpligt tvärbindningsmedel och härdningskatalysatorn för att bilda blandningen och blandningen härdas för att bilda polymermatrisen i form av den ihåliga annulus som omger mittväggen; och en mantel bildas, som omger polymermatrisen.

8. En intravaginal anordning för läkemedelstillförel som är lämplig för tillförel hos däggdjur av honkön, kännetecknad av att den förbereds genom en procedur enligt krav 7.

9. Användning av en 17 β -östradiolprekursor i en intravaginal anordning med hölje eller kärna för läkemedelstillförel med frisättning av upp till 1 mg/dag av 17 β -östradiol som i stort sett följer nollte ordningens kinetik i minst tre veckor, kännetecknad av att 17 β -östradiolprekursorn är en 17 β -östradiolhalva i vilken hydroxylgruppen, eller varje hydroxylgrupp, i 17 β -östradiolhalvan blockeras av en blockerande grupp; varvid prekursorerna har

tillräcklig lipofilicitet, såsom den bestämts antingen av löslighet i flytande silikon på ej mindre än 0,1 mg/100 ml eller av ett normalt k-värde i detta sammanhang bestämt på ej mindre än 0,1 µg/dag/mm; prekursorerna har tillräcklig hydrofilicitet såsom bestämts av löslighet i destillerat vatten på ej mindre än 1 µg/100 ml; varvid den blockerande gruppen, eller varje blockerande grupp, är förenad med 17β-östradiolhalvan på så sätt att den lätt kan avlägsnas från 17β-östradiolhalvan *in vivo*; och varvid den blockerande gruppen, eller varje blockerande grupp, väljs så att den ger en substans som är nontoxisk för däggdjur av honkön när den avskiljs från 17β-östradiolhalvan *in vivo*.

10. Användning av en 17β-östradiolprekursor för tillverkning av en intravaginal anordning med hölje eller kärna för läkemedelstillförsel med daglig frisättning av upp till 1 mg 17β-östradiol, varvid den i stort sett följer nollte ordningens kinetik i minst tre veckor för behandling av hypoöstrogena symtom, kännetecknad av att 17β-östradiolprekursorerna är en 17β-östradiolhalva i vilken hydroxolgruppen, eller varje hydroxolgrupp, i 17β-östradiolhalvan blockeras av en blockerande grupp; varvid prekursorerna har tillräcklig lipofilicitet, såsom bestämts antingen av en löslighet i flytande silikon på ej mindre än 0,1 mg/100 ml eller av ett normalt k-värde i detta sammanhang bestämt på ej mindre än 0,1 µg/dag/mm; prekursorerna har tillräcklig hydrofilicitet såsom bestämts av en vattenlöslighet i destillerat vatten på ej mindre än 1 µg/100 ml; varvid den blockerande gruppen, eller varje blockerande grupp är förenad med 17β-östradiolhalvan på ett sådant sätt att den lätt kan avskiljas från 17β-östradiolhalvan *in vivo*; och varvid den blockerande gruppen, eller varje blockerande grupp, väljs så att den ger en substans som är nontoxisk för däggdjur av honkön när avskiljs från 17β-östradiolhalvan *in vivo*.

Estradioli-17-asetaatin vapautuminen in vitro
(100 µg/päivä) (estradiolina)

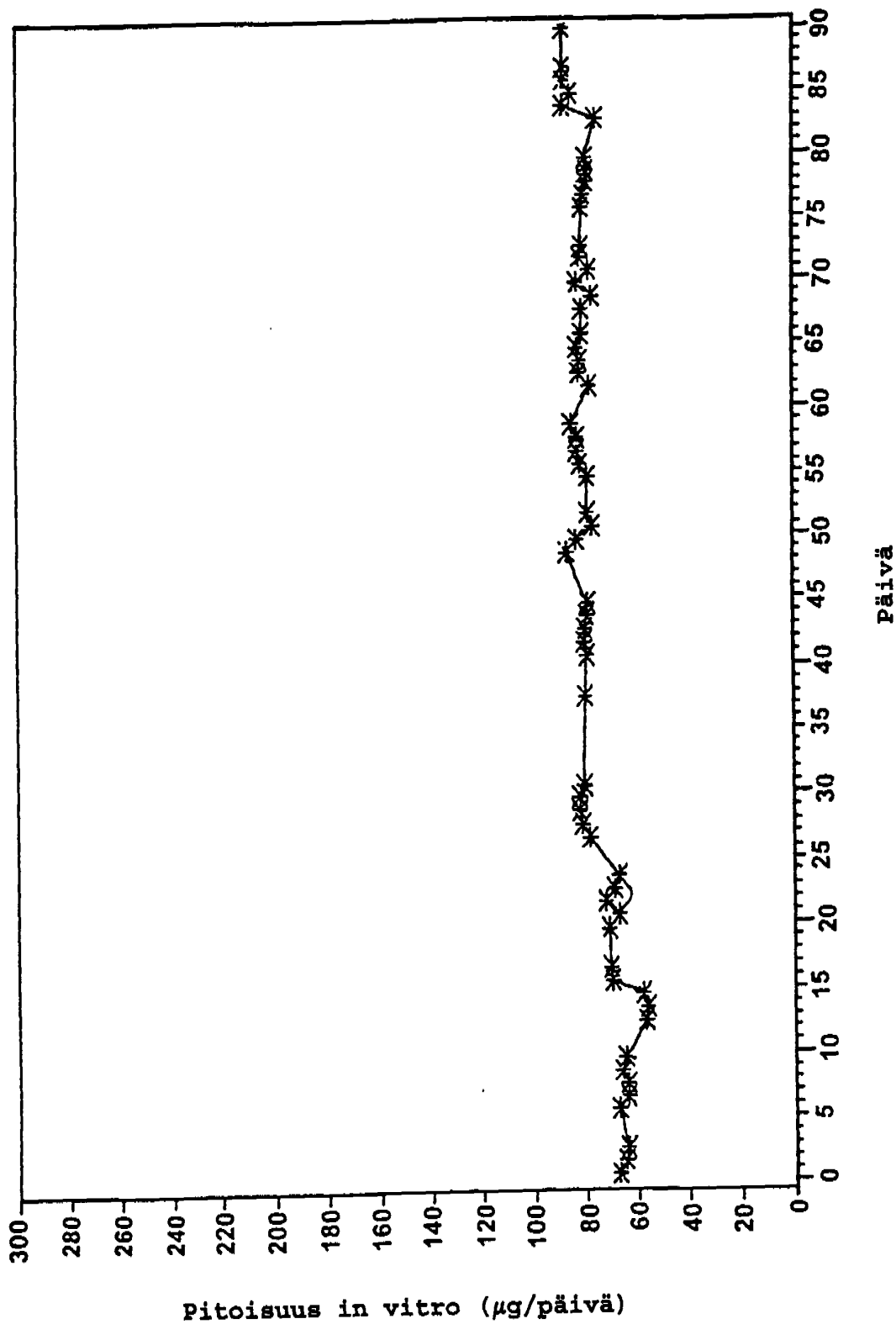
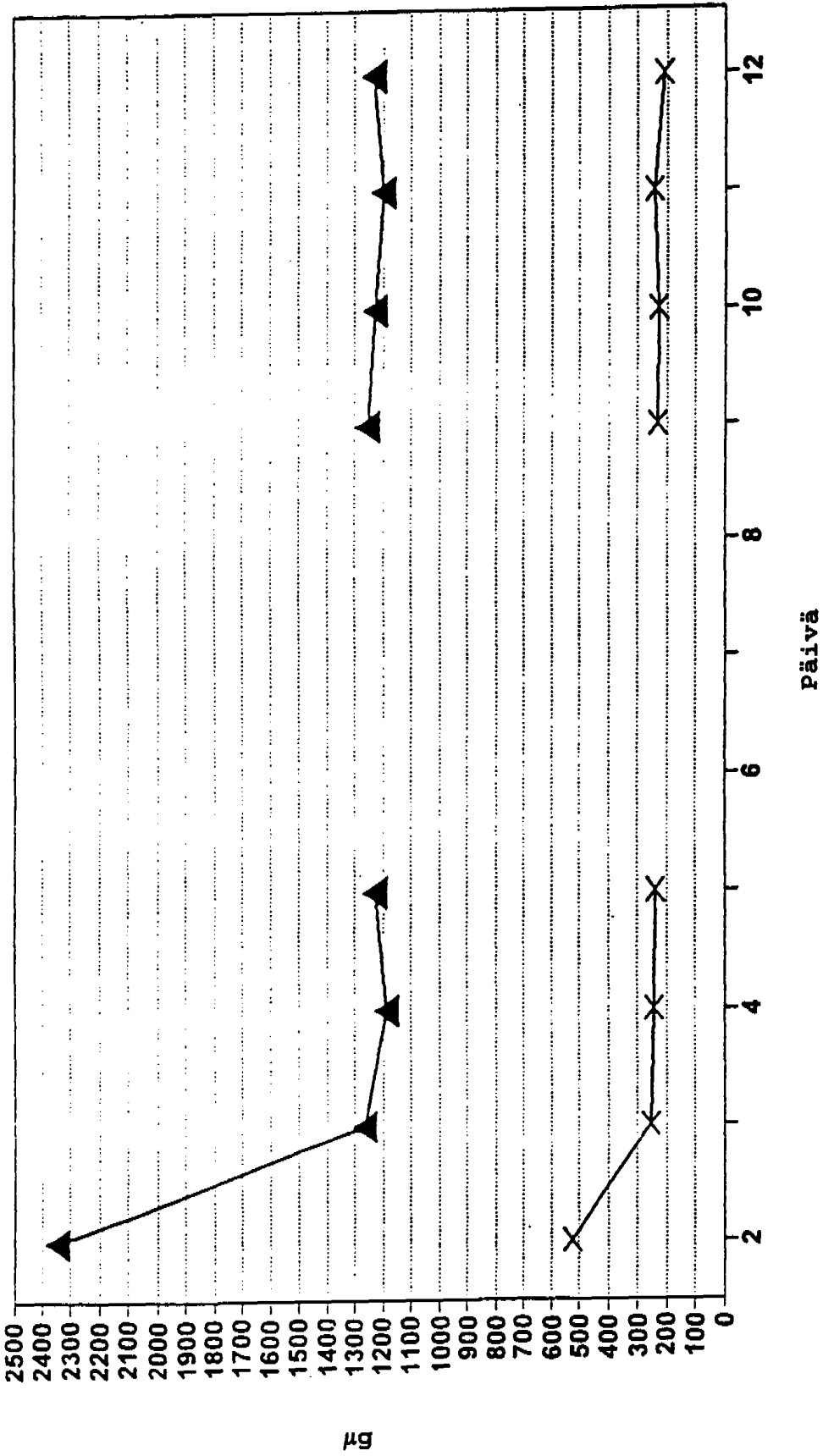


FIG. 2

Päivittäiset vapautumismäärät



µg

—x— Estradioli-3-asetaatti

—▲— Noretisteroni-17-asetaatti