



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8301372**

⑲ NL

- ⑤4 **Intra-uterinale contraceptieve inrichting.**
- ⑤1 Int.Cl³: A61F5/47, B29B 1/02.
- ⑦1 Aanvrager: CHIRANA Vyzkumny ustav zdravotnické techniky, koncernova ucelova organizace te Brno, Tsjecho-Slowakije.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8301372.
- ②2 Ingediend 19 april 1983.
- ③2 Voorrang vanaf 4 mei 1982.
- ③3 Land van voorrang: Tsjechoslowakije (CS).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 3204/82 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 december 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Intra-uterinale contraceptieve inrichting.

De uitvinding heeft betrekking op een intra-uterinale contraceptieve inrichting vervaardigd van een synthetisch polymeer gecombineerd met metaal, waarbij het synthetische polymeer een metaal bestanddeel bevat.

- 5 Heden ten dage zijn er ongeveer 80 miljoen vrouwen over de gehele wereld, die intra-uterinale contraceptieve inrichtingen gebruiken, inclusief ongeveer 400.000 vrouwen in Tsjecho Slowakije. Het belang van gezinsplanning in het leven van de moderne mens neemt toe. Aan de term "gezinsplanning" wordt zowel een kwantitatieve als kwalitatieve uitleg
10 gegeven, omdat het idee hier is om te verzekeren dat zowel nakomelingen fysisch en psychisch gezond zijn als om individuen met verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid te helpen om de gewenste vruchtbaarheid te verkrijgen. Contraceptie schijnt de meest passende weg voor gezinsplanning. Contraceptie omvat de middelen welke de geslachtsgemeenschap van twee vruchtbare heterosexuele individuen mogelijk maakt zonder
15 der de conceptie van een nieuw individu, welke methoden omkeerbaar zijn. Noch abortus (dat een afdrijvende methode is), noch sterilisatie noch seksuele onthouding maken deel uit van deze methoden. Aanzienlijke aanspraken worden gemaakt op contraceptie. Verondersteld wordt dat dit
20 betrouwbaar, veilig, en onschuldig voor de gezondheid is, terwijl het tegelijkertijd esthetisch aanvaardbaar en verhoudingsgewijs goedkoop is. Een middel dat aan al deze behoeften voldoet is tot nog toe nergens in de wereld ontwikkeld. In het begin van de zestiger jaren is de eerste generatie intra-uterinale contraceptieve inrichtingen (IUCD)
25 vervaardigd van synthetische polymeren zonder metaal, ontwikkeld. Deze werden gekenmerkt door een verhoudingsgewijs groot aantal falen en secundaire ongunstige effecten, omvattende het spontaan uitdrijven van de IUCD uit de uterine holte, bloedingen, en/of pijn als gevolg waarvan het nodig is om de IUCD uit de uterus te verwijderen.
- 30 Die nadelen en ervaring leidden tot de ontwikkeling van intra-uterinale contraceptieve inrichtingen van de tweede generatie, die zowel het harmonica-effect als het principe van het zoeken van de fundus van de uterus omvatten. Het is belangrijk dat de vorm en de afmeting van de intra-uterinale contraceptieve inrichting zo goed mogelijk
35 de afmeting en de vorm van de uterine holte, waarin de IUCD ingebracht moet worden benadert. De intra-uterinale contraceptieve inrichting moet uit een zodanig materiaal vervaardigd zijn en een zodanige vorm hebben, dat deze voldoende buigzaam is om zich aan te

passen aan veranderingen van de vorm van de uterinale holte tijdens de menstruatiecyclus en tijdens uterinale contracties. De IUCD moet een voldoende plastisch gedaantegeheugen hebben om in zijn oorspronkelijke vorm en oorspronkelijke stand terug te keren na het verdwijnen van deze
 5 invloeden wanneer de IUCD de fundus van de uterus met het grootste deel daarvan in moet nemen. Ondanks verbeterde resultaten was de intra-uterinale contraceptieve inrichting van de tweede generatie niet 100% betrouwbaar en zonder secundaire effecten, zoals uitdrijven, bloedingen, en pijn. Dit was de reden voor het ontwikkelen van de intra-uterinale
 10 contraceptieve inrichting van de derde generatie. De "Medicinale IUCD" werd vervaardigd door toevoegen van een werkzame substantie. Het is metaal dat meestal als de werkzame substantie wordt gebruikt, waarbij het metaal koper is in de vorm van draad of dunne buis, die op een deel van de intra-uterinale contraceptieve inrichting of in de oppervlaktelaag
 15 daarvan geschoven wordt of daaromheen gewikkeld wordt. Het nadeel van het metaal gebruikt in de vorm van draad of buis isgt in metaalcorrosie in het intra-uterinale medium met daaropvolgende breuk van de draad of buis, hetgeen het gevaar voor verwondingen doet toenemen. De hogere bewerkelijkheid tijdens het vervaardigen van de IUCD's is eveneens niet
 20 verwaarloosbaar.

Synthetische steroïden, die als uit een houder vrij komen uit de intra-uterinale contraceptieve inrichting in het intra-uterinale medium, worden eveneens vaak gebruikt. De levensduur van intra-uterinale contraceptieve inrichtingen met de houder van synthetische steroïde
 25 hormonen is - met betrekking tot het vrij komen van deze substantie - beperkt omdat de houder binnen één of twee jaar leeg raakt. Dan is het nodig om de IUCD te verwijderen en door een nieuwe te vervangen. Een ander nadeel van de intra-uterinale contraceptieve inrichting is, dat om deze aan te brengen in de uterinale holte het nodig is om een contraststof (bijvoorbeeld bariumsulfaat) tot 25 gew.% in het IUCD materiaal toe te voegen, hetgeen de mogelijkheid tot het doen toenemen van
 30 het metaalgehalte in het IUCD materiaal doet afnemen.

De bovengenoemde nadelen zijn niet van toepassing op de intra-uterinale contraceptieve inrichting volgens de onderstaande uitvinding,
 35 die vervaardigd is van synthetische polymeren gecombineerd met metaal:

Het IUCD materiaal bevat ten minste 1-30 gew.% van één metaalbestanddeel in poedervormige toestand, welk metaal gekozen is uit de groep Ib van de 4de, 5de of 6de periode en uit groep IIb van de 4de
 40 periode uit het periodiek systeem. Het in poedervorm gebrachte metaal

wordt homogeen door het materiaal verdeeld, waarbij de grootte van de korrels tussen 2 en 50 μm ligt.

Het materiaal van de IUCD bevat koper in een hoeveelheid tot 25% waarbij zilver daaraan toegevoegd wordt in een hoeveelheid tot 5 5 gew.%.

Bij een verdere voorkeursuitvoering omvat het materiaal van de IUCD zink in een hoeveelheid tot 25 gew.% met daaraan zilver toegevoegd tot 5 gew.%.

De werkwijze voor het vervaardigen van de intra-uterinale contra-
10 ceptieve inrichting volgens de onderhavige uitvinding omvat het homogeniseren van een synthetisch polymeer en in poedervorm gebracht metaalbestanddeel in een menginrichting en het vervolgens opnieuw smelten in een homogeniserende extruder. De geëxtrudeerde streng wordt gegraneleerd, waarna het gegraneleerde synthetische polymeer met metaal be-
15 standelen in de thermoplastische toestand gebracht wordt in de smeltkamer van een spuitpers en het wordt daarna gespoten in de vorm waaruit het als gereede intra-uterinale contraceptieve inrichting genomen wordt.

Het voordeel van de IUCD vervaardigd uit synthetisch polymeer
20 met het gehalte aan metaal volgens de onderhavige uitvinding ligt in het uitsluiten van ongewenste affecten op het organisme met een doelmatigheid van bijna 100% omdat het gebruikte synthetische polymeer rechtstreeks tot 30 gew.% gevuld is met een in poedervorm gebracht metaal. Het in poedervorm gebrachte metaal wordt in een geregelde hoeveelheid vrij gegeven door de complexe werking van de uterus. Bijgevolg
25 wordt de werkzaamheid op lange termijn van de intra-uterinale contraceptieve inrichting verzekerd zonder gevaar voor verwondingen omdat het metaal door het IUDC materiaal verspreid is. Het vervangen van een contrastsubstantie (bijvoorbeeld bariumsulfaat) voor metaal maakt het op-
30 sporen van de IUCD geplaatst in de uterus holte door middel van andere dan röntgen methoden mogelijk. Hogere metaalgehalten bepalen een aan-

zienlijker werkzaamheid van de IUCD met betrekking tot het behouden van de buigzaamheid daarvan, welke belangrijk is voor de complexe functie
35 daarvan. Verminderde bewerkelijkheid tijdens de vervaardiging daarvan lijkt een van de andere voordelen te zijn. Voor het verminderen van het aantal abortussen en de schade aan de gezondheid na abortussen en voor het besparen van een aanzienlijk deel van de bedden-capaciteit is het van geschikte contraceptie voorzien van zoveel mogelijk vrouwen even-
40 eens niet verwaarloosbaar. Indien een derde van de ongewenste concep-

ties van 1500 vrouwen, die abortus plegen, afgewend wordt, worden 1000-1500 bedden/dag gespaard. Deze capaciteit kan gewijd worden aan zwangerschappen met gevaar of het intensiveren van de zorg voor vrouwen die aan gynaecologische ziekten lijden.

- 5 Voorbeelden van de werkwijze voor de vervaardiging van de IUCD volgen hieronder.

De IUCD vervaardigd uit synthetische polymeren gecombineerd met metaal wordt gevormd door een synthetisch polymeer dat 1-30 gew.% in poedervorm gebracht metaalbestanddeel bevat, waarbij het in poedervorm
10 gebrachte metaal of koper of zink of zilver of goud en/of een mengsel daarvan is (waarbij de voorkeur gegeven wordt aan het mengsel van koper en zilver, en zink en zilver). De maximale gewichtsverhouding van het metaal hangt van de uitgescheiden hoeveelheid metaal af, die beperkt wordt door de veilige fysiologische waarde van het metaal, dat uitge-
15 scheiden wordt in urine (voor koper $0,75 \pm 0,25 \mu\text{mol}/24$ uren, voor zink $2,76 \pm 0,38 \mu\text{mol}/24$ uren, voor zilver $5,88 \pm 0,56 \mu\text{mol}/24$ uren).

De contraceptieve werking van de IUCD volgens deze uitvinding is gecompliceerd en wordt veroorzaakt door stimuleren van het natuurlijke defensieve vermogen van het menselijke organisme. De in de uterinale
20 holte ingebrachte IUCD veroorzaakt het tevoorschijn komen van en zeer aanzienlijk aantal macrofagen die het vreemde lichaam, dat in de intra-uterinale holte gebracht is aanvallen. De immune responsie van het organisme wordt bijgevolg opgeroepen, omdat de opgewekte macrofagen zowel de IUCD, geplaatst in de uterinale holte, als spermatozoiden die
25 in de intra-uterinale holte bewegen, aanvallen. Wat betreft de immuniteit zijn spermatozoiden vreemd voor het organisme van de vrouw, en worden daarom door de macrofagen gefagocyteerd. Het aantal spermatozoiden wordt bijgevolg drastig verminderd en conceptie wordt onmogelijk. Gewoon vruchtbaar sperma (normosperma) verandert in minder
30 vruchtbaar sperma (oligosperma) en dan in onvruchtbaar sperma (azosperma). Deze feiten zijn belangrijk voor het begrijpen van het contraceptieve effect want een werkelijk contraceptief effect is bedoeld en geen anti-vastzet- of abortief effect. Het contraceptieve effect van de IUCD neemt toe door het toevoegen van metaal omdat een groter aantal macro-
35 fagen opgewekt worden zodat een kleinere IUCD gebruikt kan worden. Bijgevolg worden ongunstige gevolgen met betrekking tot bloedingen en/of pijn verminderd. Proeven uitgevoerd door middel van een aftastende elektronenmicroscop hebben dit fagocyterende effect door macrofagen aangetoond. Door het toevoegen van in poedertoestand gebracht metaal of
40 meer soorten metaal in het polymere materiaal is het mogelijk om de

gelijkmatige verdeling van metaal te verkrijgen en het vrijkomen daarvan in de hele uterinale holte. Met betrekking hiertoe verschilt dit van de IUCD met draad of dunne buis, die daardoor omheen gewikkeld is, waar het vrijkomen vanaf het gehele oppervlak van de intra-uterinale
5 contraceptieve inrichting niet verzekerd is.

De onderstaande processen vinden plaats tijdens het gedurende langere termijn aanwezig zijn van de IUCD met metaal in de uterinale holte:

- a) metaal gaat naar een oppervlak van een polymeer materiaal,
- 10 b) metaal diffundeert uit het inwendige van de inrichting naar het oppervlak daarvan,
- c) de snelheid van het vrijkomen van metaal uit het polymeermateriaal wordt beïnvloed door het opzwellen van de IUCD, door het toenemen van de porositeit, en bijgevolg door de
15 snelheid van de diffusieprocessen van het metaal naar het oppervlak en vanaf het oppervlak naar het omgevende medium,
- d) zilver aanwezig in het materiaal van de IUCD werkt bactericidisch.

De werkwijze voor de productie van de IUCD vervaardigd uit synthetische polymeren gecombineerd met metaal kan als volgt verwezenlijkt
20 worden:

Ten eerste worden het afgewogen volume van het de basis vormende synthetische polymeer en vereiste bestanddeel gehomogeniseerd in een geschikte menginrichting, daarna opnieuw gesmolten in een extruder met
25 een zeer hoge werkzaamheid met betrekking tot het homogeniseren. Een streng polymeer, die geëxtrudeerd is, wordt gegraneleerd door een granulerende snijmachine, waarna het gegraneleerde synthetische polymeer dat metaal bevat in thermoplastische toestand gebracht wordt in de smeltkamer van een spuitpers. Dan wordt het in de vorm gespoten, waar
30 het als gereede intra-uterinale conceptieve inrichting uitgenomen wordt. De voordelen van deze werkwijze liggen in de mogelijkheid van het exact doseren van in poedertoestand gebrachte metalen in het in poedertoestand gebrachts synthetische polymeer (waarbij de voorkeur gegeven wordt aan een copolymeer van ethylvinylacetaat) en de homogenisatie
35 daarvan door middel van een extruder met dubbele worm.

De IUCD volgens de onderhavige uitvinding kan eveneens bij dieren gebruikt worden.

CONCLUSIES.

1. Intra-uterinale contraceptieve inrichting, met het kenmerk, dat deze vervaardigd is uit synthetische polymeren gecombineerd met metaal omvattende ten minste één metaalbestanddeel in poedervormige toestand (5 1 - 30 gew.%), gekozen uit de groep Ib van de 4e, 5e en 6e periode en uit de groep IIb van de 4e periode van het periodieke systeem, waarbij het in poedertoestand gebrachte metaal homogeen door het materiaal van de IUCD verdeeld wordt en waarbij de afmeting van de korrels daarvan tussen 2 en 50 μm ligt.
- 10 2. Intra-uterinale contraceptieve inrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze koper bevat tot 25 gew.% met zilver daaraan toegevoegd in een hoeveelheid tot 5 gew.%.
3. Intra-uterinale contraceptieve inrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze zink bevat in een hoeveelheid tot 25 gew.% 15 met zilver daaraan toegevoegd in een hoeveelheid tot 5 gew.%.
4. Werkwijze voor het vervaardigen van de intra-uterinale contraceptieve inrichting volgens een van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men een synthetisch polymeer en in poedertoestand gebracht metaalbestanddeel in een menginrichting homogeniseert, het produkt op- 20 nieuw smelt in een homogeniserende extruder, de geëxtrudeerde streng granuleert, het gegranuleerde synthetische polymeer dat metaal bevat in thermoplastische toestand in een smeltkamer van een spuitpers brengt, het in een vorm spuit waar men het als gereede intra-uterinale contraceptieve inrichting uitneemt.