

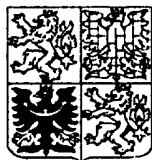
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 806

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1164-94**

(22) Přihlášeno: **17. 09. 93**

(30) Právo přednosti:
21. 09. 92 FR 92/9211422

(40) Zveřejněno: **15. 03. 95**
(Věstník č. 3/95)

(47) Uděleno: **12. 01. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/FR93/00900**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/06437**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/57

(73) Majitel patentu:

LABORATOIRE THERAMEX S.A., Monaco,
MC;

(72) Původce vynálezu:

Lanquetin Michel, La Trinité, FR;
Thomas Jean-Louis, Charenton-Le-Pont, FR;
Paris Jacques, Nice, FR;
Coutinho Elsimar, Salvador. Bahia, BR;

(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr. Advokátní a patentová
kancelář, Na baště sv. Jiří 9, Praha 6,
16000;

(54) Název vynálezu:

**Podkožní implantát pro zajištění
prodlouženého antikoncepčního účinku
a způsob jeho výroby**

(57) Anotace:

Podkožní implantát pro zajištění prodlouženého antikoncepčního účinku, ve formě tělíska obsahujícího účinnou látku a fyziologicky přijatelné vehikulum, obsahuje účinné množství účinné látky tvořené 3-substituovaným 6-methyl-17 α -OR₁-20-oxo-19-norpregna-4,6- dienovým derivátem, přičemž tělísko, obsahující účinnou látku, je vytvořeno z biokompatibilního a sterilizovatelného polymeru. Při způsobu jeho výroby se řeže trubička z dutého polymerního materiálu, obsahující vnitřní kanál, na délku od 20 do 50 mm, tento vnitřní kanál se naplní účinným množstvím účinné látky. Alternativně se jednak vytvoří trubička z poly(dimethylsiloxanu), obsahující vnitřní kanál, která se řeže na trubičkové segmenty o délce od 20 do 50 mm, a jednak se připraví základní hmota na bázi kopolymeru ethyleny a vinylacetátu, plněná účinnou látkou, která se vytlačuje a řeže na plná válcová tělíska o průměru a délce odpovídající trubičkovým segmentům, a tato plná válcová tělíska se vkládají trubičkových segmentů. Nakonec se trubičkové segmenty na koncích těsně uzavřou silikono-

vaným lepidlem a trubičkové segmenty se sterilizují fyzikálními prostředky.

CZ 284 806 B6

Podkožní implantát pro zajištění prodlouženého antikoncepčního účinku a způsob jeho výroby

5 Oblast techniky

Vynález se týká podkožních implantátů pro zajištění prodlouženého antikoncepčního účinku, ve formě tělíska obsahujícího účinnou látku a fyziologicky přijatelné vehikulum, a způsobu jejich výroby.

10

Dosavadní stav techniky

Již dvacet let je vedena řada studií v podstatě po celém světě pro vytvoření účinného a dlouhodobého způsobu antikoncepce. Pokusy prováděné se vstřikovatelnými masivními dávkami suspenzí progestativ, jako Provera®, atd., u nichž doba ochrany dosahuje okolo 6 měsíců, jsou prováděny často značnými vedlejšími účinky. To je důvod, pro který experimentátoři přešli na implantáty biokompatibilních polymerů, které se vkládají buď do děložní dutiny (Progestasert®), nebo do podkožní tkáně (implantáty).

20

Byly již prováděny pokusy s implantáty, obsahujícími řadu steroidových účinných látek s progestativním účinkem, jako norgestrienon, norethindron a levonorgestrel.

U těchto výrobků je však zapotřebí pro získání obzvláště dlouhé doby působení vpravovat do implantátu značné množství účinné látky nebo vkládat více implantátů. Norplant®, který obsahuje jako účinnou látku levonorgestrel, má tak střední dobu trvání účinku 5 let na soubor 6 implantátů Silastiku®. Každý implantát je naplněn 36 mg krystalizovaného levonorgestrelu, což vede k celkové náplni 216 mg účinné látky.

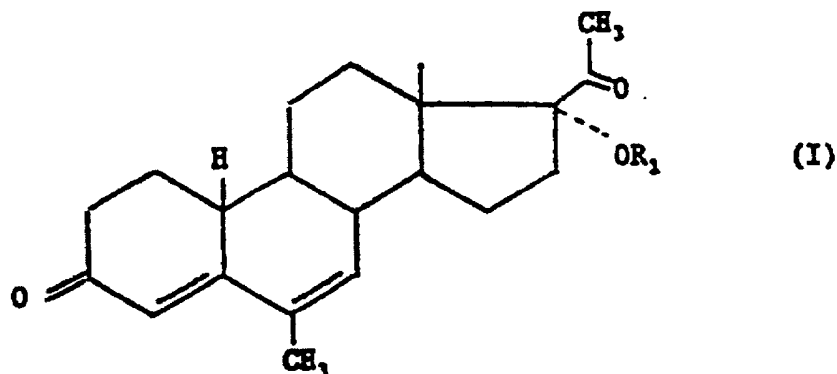
30

Podstata vynálezu

Vynález odstraňuje nedostatky známého stavu techniky a přináší podkožní implantát pro zajištění prodlouženého antikoncepčního účinku, ve formě tělíska obsahujícího účinnou látku a fyziologicky přijatelné vehikulum, vyznačený tím, že obsahuje účinné množství účinné látky tvořené 3-substituovaným 6-methyl-17 α -OR₁-20-oxo-19-norpregna-4,6-dienovým derivátem, zvoleným ze skupiny tvořené:

40

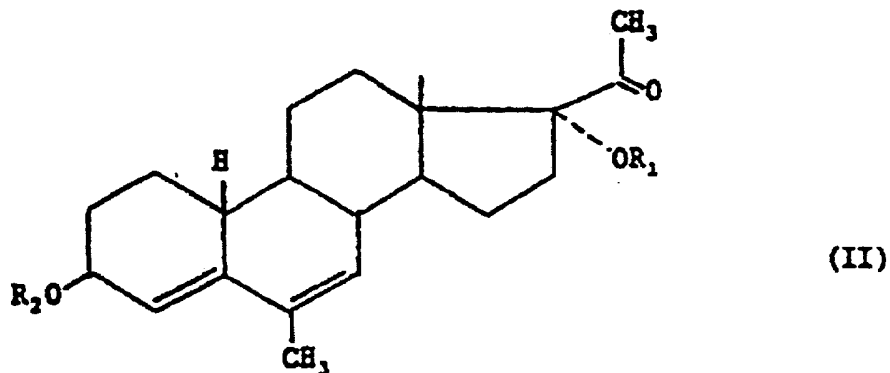
a) 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -OR₁-19-norpregna-4,6-dieny obecného vzorce I



kde R_1 značí vodík nebo acylový zbytek alifatické, aromatické nebo cykloalkankarboxylové kyseliny mající 2 až 16 atomů uhlíku,

b) 3- OR_2 -6-methyl-20-oxo-17 α - OR_1 -19-norpregna-4,6-dieny obecného vzorce II

5



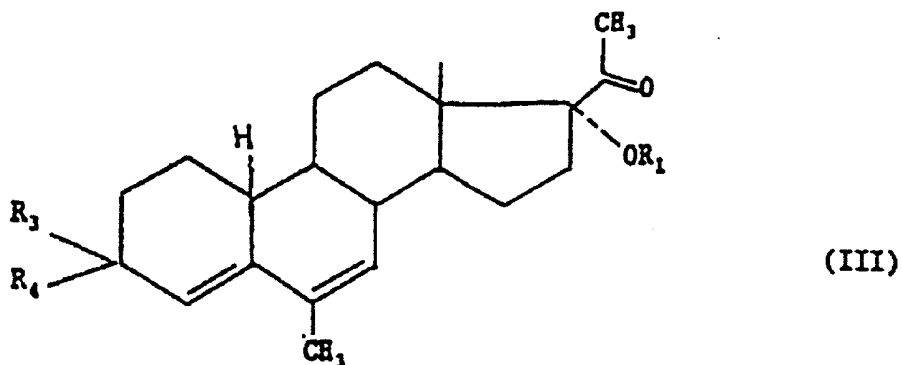
kde R_1 má výše definovaný význam

a R_2 značí vodík, acylovou skupinu karboxylové kyseliny s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu mající 1 až 8 atomů uhlíku

10

a

c) 3- R_3 , R_4 -6-methyl-17 α - OR_1 -20-oxo-19-norpregna-4,6-dieny obecného vzorce III



15

kde R_1 má výše definovaný význam,

a R_3 a R_4 tvoří dohromady buď oximinové seskupení vzorce $=N-O-R_5$, kde R_5 je vodík, nižší alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo karboxyalkylová skupina $-COOR_6$, kde R_6 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

20

nebo dioxyethylenové, dioxypropylenové nebo dioxybutylenové seskupení, nesubstituované nebo substituované jednou nebo dvěma karboxylovými skupinami nebo jednou nebo dvěma karbonylalkoxyskupinami $-COOC_nH_{2n+1}$, kde n je celé číslo od 1 do 3, anebo každý ze substituentů R_3 a R_4 značí nižší alkoxykupinu, mající 1 až 6 atomů uhlíku v alkylovém řetězci, přičemž tělísko, obsahující účinnou látku, je vytvořeno z biokompatibilního a sterilizovatelného polymeru.

25

Pod pojmem tělísko se zde rozumí kus pevné látky malého rozměru a libovolného geometrického tvaru, tedy v podstatě "tělísko nebo částice".

30

Podle výhodného provedení vynálezu je tělísko implantátu, obsahující účinnou látku, vytvořené z biokompatibilního a sterilizovatelného polymeru, ve formě trubičky.

Účinná látka může být podle dalšího znaku vynálezu v mikromleté, mikrokrytalické, drcené nebo amorfni formě.

- 5 Biokompatibilní a sterilizovatelný polymer tělíska je podle dalšího znaku vynálezu zvolený ze skupiny tvořené hydrofobními, hydrofilními a biodegradovatelnými polymery.

Podle dalšího znaku vynálezu je účinná látka 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -OR₁-19-norpregna-4,6-dien, kde R₁ je acylová skupina karboxylové alifatické organické kyseliny, nebo vodík. S výhodou je účinná látka 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -hydroxy-19-norpregna-4,6-dien nebo
10 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -acetoxý-19-norpregna-4,6-dien.

Podle dalšího znaku vynálezu je biokompatibilní a sterilizovatelný polymerní materiál tělíska poly(dimethylsiloxan).

- 15 Podle dalšího znaku vynálezu je biokompatibilní a sterilizovatelný polymer tělíska kopolymer ethylenu a vinylacetátu.

Tělíska implantátu jsou podle výhodného provedení vynálezu ve formě trubičkových segmentů.

- 20 Podle dalšího znaku vynálezu má segmentovité tělísko tvar trubičky z poly(dimethylsiloxanu), plněné základní hmotou z kopolymeru ethylenu a vinylacetátu, v níž je uložena účinná látka.

Obsah účinné látky je s výhodou od 30 do 80 mg, zejména od 35 do 65 mg.

- 25 Podle dalšího znaku vynálezu má tělísko implantátu válcový tvar o délce 20 až 50 mm a průměru 2 až 4 mm.

Vynález dále přináší způsob výroby výše uvedeného podkožního implantátu, jehož podstatou je, že se řeže trubička z dutého polymerního materiálu, obsahující vnitřní kanál, na trubičkovité
30 segmenty o délce od 20 do 50 mm, vnitřní segmentů se naplní účinným množstvím výše uvedené účinné látky, a poté se těsně uzavřou konce trubičkovitých segmentů lepidivou hmotou a trubičkovité segmenty se sterilizují fyzikálními prostředky.

Dále vynález přináší způsob výroby podkožních implantátů při použití segmentovitého tělíska
35 majícího tvar trubičky z poly(dimethylsiloxanu), plněné základní hmotou z kopolymeru ethylenu a vinylacetátu, v níž je uložena účinná látka, při kterém se jednak vytvoří trubička z poly(dimethylsiloxanu), obsahující vnitřní kanál, která se řeže na trubičkové segmenty o délce od 20 do 50 mm, a jednak se připraví základní hmota na bázi kopolymeru ethylenu a vinylacetátu, plněná účinnou látkou, která se vytlačuje a řeže na plná válcová tělíska o průměru a délce
40 odpovídající trubičkovým segmentům, a tato plná válcová tělíska se vkládají trubičkových segmentů, které se po té na koncích těsně uzavřou silikonovaným lepidlem a trubičkovité segmenty se sterilizují fyzikálními prostředky.

- 45 Implantáty jsou zejména zásobníkového typu nebo typu se základní hmotou (typu s nosnou základní hmotou, matričního typu).

Mezi implantáty zásobníkového typu je možné uvést:

- 50 -implantáty zásobníkového typu připravené na bázi polydimethylsiloxanů jako je např. Silastic^(R), vyráběný společností DOW CORNING.

Tento typ implantátu je ve formě trubičky o vnějším průměru od 2 do 4 mm a tloušťce blízké 0,4 mm. Trubička je nařezána na segmenty délek zvolených podle množství norpregnadienového

derivátu, které se má zavádět. Konce těchto segmentů jsou uzavřeny lepidlem kvality vhodné pro léčiva, dodávaným rovněž společností DOW CORNING a náležejícím do skupiny silikonů RTV vulkanizujících při teplotě místnosti.

- 5 Množství norpregnadienového derivátu vzorce I, II nebo III, vpravené do segmentu trubičky, je v rozmezí od 30 do 80 mg a s výhodou od 45 do 65 mg. Tento obsah účinné látky je hlavně určen granulometrickou kvalitou účinné látky (mikromletou nebo mikrokrytalizovanou) a jejími fyzikálně-chemickými vlastnostmi (relativní molekulová hmotnost, rozpustnost, schopnost difuze, rozdělovací koeficient). Způsob vpravování účinné látky může být buď v pevném stavu, nebo v disperzi v biologicky přijatelném a inertním nosiči. Způsob přípravy a izolování mikrokrytalizovaných forem složek podle vynálezu je popsán ve francouzské patentové přihlášce č.2 668 945 stejného přihlašovatele.

- 15 - implantáty zásobníkového typu, připravované na bázi kopolymerů ethylenu a vinylacetátu, jako je například materiál Elvax® MD 40, vyráběný DUPONT DE NEMOURS. Tento typ implantátu byl již používán pro nitroděložní tělísko Progestasert^(R) Alza, ale na rozdíl od Progestasertu v případě implantátů podle vynálezu je účinná látka zaváděna ve formě pevné látky.

- 20 - implantáty typu se základní hmotou, připravené na bázi polydimethylsiloxanů. Tento typ implantátu byl již použit u člověka (Nash. Robertson a kol., Contraception, 18, str.367, 1978). Tento implantát typu se základní hmotou se vyznačuje zásadní nevýhodou, kterou je zvýšená rychlost uvolňování aktivní látky. Pro odstranění této nevýhody jsou implantáty podle vynálezu připraveny se zaváděním derivátů podle vzorce I, II nebo III do suspenze v hydrofilní kapalině, v níž je účinná látka nerozpustná. Tato suspenze se smíchá s polydimethylsiloxany a poté je celá hmota zesítněna před vytlačováním elastomeru ve formě válcovitého lineárního tyčinkového útvaru zvolených rozměrů. Tento způsob dovoluje získat kinetiku uvolňování řádově nula a nikoliv již jako funkci druhé mocniny času, jako je tomu u základní hmoty citované Nashem a kol.

- 30 - implantáty typu se základní hmotou, připravené na bázi kopolymerů ethylenu a vinylacetátu (EVA). V tomto případě se implantát připravuje odléváním. V důsledku jeho monolitické povahy tento implantát uvolňuje účinnou látku s kinetikou typu kvadrátu času. Částečné obalení membránou sloužící pro ovládání uvolňování ze základní hmoty může být zajištěno buď polymerem EVA s malou koncentrací vinylacetátu, nebo zaváděním základní hmoty do trubičky z polydimethylsiloxanu (typu SILASTIC) pro získání řádově nulových křivek uvolňování.

Mezi implantáty používajícími hydrofilní materiály je možné uvést:

- 40 - implantáty typu se základní hmotou, připravené na bázi polyhydroxyethylmethakrylátů, například Hydronu®, vyráběného společností HYDRON MED SCIENCES. Tento typ implantátu je připraven polymerací v alkoholu, po které následuje zesítnění pomocí ethylenglykoldimethakrylátu. Po odstranění rozpouštědla v modulu se získá v suchém (sklovitém) stavu implantát, jehož kinetika je blízká nule. Způsob výroby je inspirován způsobem popsaným CHIEN Y.W s Norgestometem (J.Pharm.Sci, 1976, 65:488).

Mezi implantáty používajícími biologicky odbouratelné materiály, je možné uvést:

- 50 - implantáty zásobníkového typu, připravené na bázi polykaprolaktonů, vyráběné způsobem popsaným Pittem a kol. (J.Pharm.Sci., 1979, 68:1534). Tyto válcovité implantáty, získané vytlačováním, obsahují od 30 do 50 mg norpregnadienových derivátů vzorce I, II nebo III v suspenzi v inertním rozpouštědle. Mají průměr 2,4 mm.

- implantáty typu se základní hmotou, připravené na bázi systému kyseliny polymléčné/polyglykolové 50/50 s relativní molekulovou hmotností řádově 180 000.

Tento typ implantátu obsahuje 20 až 40 hmotn.% jednoho z norpregnadienových derivátů vzorce I, II nebo III. Je připraven rozpouštěním biologicky odbouratelného systému v methylenchloridu s přidáním účinné látky a odpařením rozpouštědla.

Implantát podle vynálezu se ukládá pomocí trokaru po lokální anesthézi do podkožní tkáně oblasti hýždí nebo předloktí pacientky. Na konci léčby nebo kdykoli jindy může být implantát vyjmut malým chirurgickým zákrokem při lehké lokální anesthézi.

Mezi farmakologicky aktivními látkami, které je vpravovat do implantátů podle vynálezu, je možné uvést:

- 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -hydroxy-19-norpregna-4,6-dien,
- 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -acetoxy-19-norpregna-4,6-dien
- 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -acetoxy-20-oxo-19-norpregna-4,6-dien
- 3,17 α -diacetoxy-6-methyl-20-oxo-19-norpregna-4,6-dien
- 3-pivaloyloxy-6-methyl-17 α -acetoxy-20-oxo-19-norpregna-4,6-dien
- 3,3-ethylendioxy-6-methyl-17 α -acetoxy-20-oxo-19-norpregna-4,6-dien
- 3-methoxyimino-6-methyl-17 α -acetoxy-20-oxo-19-norpregna-4,6-dien
- 3-karboxymethoxyimino-6-methyl-17 α -acetoxy-20-oxo-19-norpregna-4,6-dien
- 3,3-[1,2-(R) (R)-diethoxykarbonyl-ethylendioxy]-20-oxo-19-norpregna-4,6-dien.

Biologicky slučitelná vehikula jsou prášky nebo farmakologicky inertní vehikula, odbourávaná postupně biologickým prostředím a která slouží k ředění, rozptylování a dělení účinné látky. Příklady vehikula jsou laktóza, mannitol, močovina, olivový olej nebo arašídový olej.

Na rozdíl od postupů podle známého stavu techniky uvedených v úvodu vyžadují sloučeniny podle vynálezu vkládání jediného implantátu měřícího 30 až 45 mm podle typu zvoleného implantátu. Tento způsob implantování je značně zjednodušený. Je snadněji přijímán. Použití norpregnadienového derivátu obecného vzorce I, II nebo III jako účinné látky dovoluje účinné zabraňování početí, minimální vedlejší účinky a toto použití zajišťuje udržování periodických krvácení podobným pravidelným cyklům. Řada klinických zkoušek ukázala, že implantát zásobníkového typu na bázi Silastiku®, jak je uvedeno výše, obsahující jako účinnou látku acetát nomegestrolu, vyvíjí antikoncepční aktivitu během období nejméně 12 měsíců. Období 12 měsíců kromě toho dovolují nejlepší dohled nad pacientkami.

Přehled obrázků na výkresech

Následující příklady doprovázejí přiložené obrázky s diagramy zejména výsledků klinických zkoušek, ve kterých znázorňuje obr. 1 graf výskytu menstruačních anomálií (vynechání menstruace, metroragie, mezimenstruační krvácení, špinění), obr. 2 graf výchylek tělesné hmotnosti a tepenného tlaku u žen, které nosily implantát jeden rok, obr. 3 diagram dávkování progesteronu v závislosti na počtu cyklů, obr. 4 graf závislosti uvolňování množství účinné látky z implantátu se základní hmotou na čase a obr. 5 graf závislosti uvolňování množství účinné látky z implantátu se základní hmotou vloženou do trubičky podle příkladu V na čase.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

Příklad se týká přípravy implantátů zásobníkového typu na bázi Silastiku® a klinických výsledků.

10

Použitý materiál je dimethylpolysiloxanová trubička, vyráběná společností DOW CORNING pod typem 602-265 (katalogové číslo).

Trubička se nařeže na segmenty zvolených velikostí. Konec segmentu se utěsní lepidivým materiálem jako Silastic® typu A nebo typu RTV kvality vhodné pro léčiva.

15

Segmenty se vyplní zvoleným množstvím acetátu nomegestrolu řízené granulometrické kvality. Segmenty se nakonec těsně uzavřou lepidivým materiálem. Takto vytvořené implantáty se sterilizují.

20

Volba velikosti pro tento implantát Silastiku® byla provedena na základě předběžných zkoušek na dobrovolnicích, s implantáty podle příkladu 1 o různých velikostech: 20, 30 a 40 mm.

- při 20 mm došlo ke dvěma těhotenstvím,
- při 30 mm se také vyskytla těhotenství,
- při 40 mm nedošlo k početí, ale podíl vynechání menstruace (amenorhea) byl zvýšený.

25

Byl tedy zvolen implantát délky 35 mm s náplní obsahující 50 ± 5 mg acetátu nomegeterolu.

Tento implantát byl předmětem výzkumu realizovaného u 100 žen nebo 1085 sledovaných měsíců.

30

Implantáty byly ukládány podkožně po lokální anestézii 2% roztokem prokainu v oblasti hýždí. Pacientky byly ženy v období pohlavní aktivity, mladé (86 % měly méně než 30 let), v období aktivity vaječníků s pravidelnými cykly.

35

80 pacientek se účastnilo výzkumu ještě na konci ročního údobí. 11 pacientek si nechalo vyjmout implantát mezi 6 a 11 měsíci a pouze 9 pacientek před šesti měsíci.

Příčinami uspuštění od účasti bylo:

40

- 9 případů: dání přednosti jiné metodě,
- 3 případy: projevy nepravidelnosti menstruace,
- 2 případy: přibírání na váze
- 3 případy: přání otěhotnět,
- 3 případy: vedlejší účinky (závratě, poruchy menstruace, bolesti hlavy atd. . .).

45

Při celkovém počtu sledovaných 1085 měsíců ("lidoměsíců") se vyskytlo jedno těhotenství, což poskytuje Pearlův index 1,1 %.

50

Krvácení podobající se pravidelným menstruacím se objevují u všech žen, ale s proměnlivým rytmem podle pacientek. Mezi 80 ženami, které se terapii podrobily po dobu 1 roku, je střední počet údobí krvácení $12,24 \pm 0,29$, se střední dobou trvání ve dnech $5,24 \pm 0,11$. Tabulka 1 shrmažďuje tyto údaje u léčených pacientek.

Tabulka I

Implantát acetátu nomegestrolu

5

Menstruační schéma během užívání po dobu 12 měsíců (N=80 žen)

	Parametry	Střední	E. S.
10	Počet údobí krvácení (+)	12,24	0,29
	Střední trvání krvácení (dní)	5,24	0,11
	Celkový počet dnů s krvácením	64,19	2,75
	Celkový počet dnů se špiněním (spotting)	7,24	1,50
	Počet dnů s krvácením a špiněním	71,42	3,22
15	Střední doba trvání mezi dvěma po sobě následujícími krváceními(++)	24,51	0,60
	Střední doba trvání cyklů ve dnech (+++)	29,80	0,60
	Delší doba krvácení (dní)	10,70	0,92
	Delší interval bez krvácení (dní)	57,86	4,13

20

(+) doba krvácení je vyjádřena jedním nebo více po sobě následujícími dny (a výjimkou špinění)

(++) interval bez krvácení je interval mezi dvěma obdobími krvácení

(+++) cyklus obsahuje údobí krvácení a interval bez krvácení.

25

Obr. 1 shrmažďuje údaje o menstruačních anomáliích (amenorea, metroragie, mezimenstruační krvácení, špinění), zjišťovaných u prvních 20 žen, které se podrobily jednomu roku užívání.

30

Amenorea se objevuje u 19 % žen první měsíc a potom výskyt klesá s časem (4,7 % jedenáctý měsíc). Častost mezimenstruačních krvácení klesá s časem (od 11 % v prvním cyklu do 1 % v posledním měsíci používání).

35

Obr. 2 ukazuje výchylky tělesné hmotnosti (n=77) a tepenného tlaku (n=79) u žen, které nosily implantát jeden rok. Neexistuje statisticky významný pokles systolického tlaku (p=0,02). Hmotnost se výrazněji zvyšuje v průměru o 1,1 kg (p=0,05).

Dávkování hormonů byla prováděna u pacientek, které měly implantát:

40

a) Nejprve byla provedena přesná dávkování progesteronu ve druhé části "cyklu" pro dvanáct pacientek a šedesát cyklů. Ve třiceti šesti cyklech svědčí obsah progesteronu vyšší než 3 ng/ml o výskytu ovulace. Tyto hodnoty jsou uvedeny v obr. 3.

45

b) U pěti žen byly prováděny alespoň týdenní odběry na dávkování estradiolu a progesteronu během kontrolního cyklu, během pěti nebo šesti prvních cyklů léčby a poté v jedenáctém a dvanáctém cyklu.

50

Před zavedením implantátu byly cykly vždy ovulační, s výskytem progesteronu $8,1 \pm 4,2$ ng/ml v osmnáctém a $10,1 \pm 3,5$ ng/ml v dvacátém čtvrtém dni cyklu. Při léčbě implantátem acetátu nomegestrolu byly obsahy progesteronu nižší, ale rozdíl ve srovnání s obsahy při zavedení se stal výraznější teprve 24. den druhého cyklu (p<0,05).

Vcelku byly nejnižší podíly získány během prvních čtyř cyklů terapie. Ve 12 cyklu terapie byly střední hodnoty normální, a to $7,1 \pm 1,1$ 18.den a $15,6 \pm 4,7$ ng/ml 24.den.

V souboru třiceti osmi sledovaných cyklů byla ovulace (obsah progesteronu vyšší nebo rovný než 5 ng/ml) pozorována v 24 případech (63,2 %). Během prvních cyklů terapie každé z pěti pacientek byl obsah progesteronu vždy nižší než 5 ng/ml. Během dvanáctého cyklu byl obsah plazmového progesteronu stále kompatibilní s výskytem ovulace.

Závěrem lze konstatovat, že implantát o velikosti 35 mm, obsahující acetát nomegestrolu, je účinný antikoncepční přípravek během doby nejméně 12 měsíců, aniž by docházelo k vynechání menstruací, o nichž je známo, že jsou ženami obtížně přijímány.

Snášenlivost, jak gynekologická, tak i všeobecná, je dobrá.

Příklad 2

Příklad se týká implantátu nomegestrolu typu se základní hmotou.

Připraví se základní hmota tvořící elastomer, a to na bázi 70 % až 75 hmotn.% derivátu polyorganosiloxanu s koncovými silanolovými skupinami a 24 až 29 hmotn. % oxidu křemičitého, obsahující od 0,2 % do 0,5 hmotn. % zvoleného katalyzátoru.

Dále se připraví směs obsahující 50 hmotn. % aktivních látek odpovídající vzorci I, II nebo III v suspenzi v hydrofilním rozpouštědle, přičemž celek se důkladně smísí s 50 hmotn. % polydiorganosiloxanu.

Směs obsahující účinnou látku se vpraví do kompozice tvořící elastomer podle klasických postupů známých v oboru.

Výsledná směs se plní do vytlačovacího stroje tak, aby se získal kontinuální extrudát o průměru mezi 2 a 3 mm podle typu implantátu. Tento extrudát se zesítuje ve větrané peci s teplotou mezi 30 a 80 °C. Následně se extrudát řeže na zvolené rozměry tak, aby se získaly implantáty trubicového tvaru, obsahující 30 až 60 mg účinné látky.

Pro pokusy "in vitro" se použily implantáty hmotnosti blízké 120 mg, obsahující 25 hmotn. % účinné látky.

Příklad 3

Příklad se týká pokusu uvolňování acetátu nomegestrolu (3,20-dioxo-6-methyl-17 α -acetoxy-19-norpregna-4,6-dien) "in vitro" v různých implantátech.

Bylo provedeno porovnání rychlostí uvolňování účinné látky vpravené do tří implantátů typu se základní hmotou a v implantátu zásobníkového typu. Implantáty byly umístěny do nádob obsahující známé množství vody, předem filtrované a zbavené vzduchu. Toto prostředí se vyměňovalo každých 24 hodin a pokus trval 14 dní.

Acetát nomegestrolu uvolněný v prostředí byl dávkován ultrafialovou spektrofotometrií při 296 nm. Pro každou formulaci bylo dávkování opakováno třikrát. Výsledky jsou vyjádřeny ve formě průměru tří dávkování a v μ g uvolňované účinné látky za 24 hodin. Tyto výsledky jsou shromážděny do tabulek II a III.

Tabulka II

Uvolňování acetátu nomegestrolu (v $\mu\text{m}/\text{den}$) z implantátů se základní hmotou
(F 7571-113-11 : F 7571-113-13 : F 7571-113-15)

5 a zásobníkového typu (implantát Theramex) podle vynálezu

Den	F 7571-113-11	F 7571-113-11	F 7571-113-11	Theramex
1	184,4	210,2	186,0	103,4
2	142,9	206,7	146,1	71,4
3	128,4	209,2	132,0	65,5
7	492,6	663,7	490,0	201,5
8	111,9	189,2	116,5	54,4
9	113,7	187,5	114,2	55,5
10	113,7	181,8	113,9	54,5
13	325,8	444,0	344,4	143,0
14	107,9	130,5	109,4	50,1

Tabulka III

10

Kumulované uvolňování acetátu nomegestrolu (v $\mu\text{g}/\text{den}$) z implantátů se základní hmotou
(F 7571-113-11 : F 7571-113-13 : F 7571-113-15)

a zásobníkového typu (implantát Theramex) podle vynálezu

Den	F 7571-113-11	F 7571-113-11	F 7571-113-11	Theramex
1	184,4	210,2	186,0	103,4
2	327,3	416,9	332,1	174,8
3	455,7	626,1	464,1	240,3
7	492,6	1289,8	954,1	441,8
8	1060,2	1479,0	1070,6	496,2
9	1173,9	1666,5	1184,8	551,7
10	1286,9	1848,3	1298,7	606,2
13	1612,7	2292,3	1643,1	749,2
14	1720,6	2422,8	1752,5	799,3

15

Dva ze tří implantátů typu se základní hmotou vykázaly velmi podobný profil uvolňování, s uvolňováním 110 $\mu\text{g}/\text{den}$ v rovnovážném stavu. Po 14 dnech bylo uvolněno přibližně 14 % účinné látky.

20

Uvolňování účinné látky z implantátu zásobníkového typu bylo dvakrát pomalejší. Ve všech případech však byla kinetika paralelní.

Třetí implantát, typu se základní hmotou poskytl profil uvolňování v podstatě odlišný, s výraznějším bezprostředním uvolňováním.

25

Příklad 4

30

Příklad se týká přípravy implantátů typu se základní hmotou na bázi kopolymeru ethylenu a vinylacetátu (EVA) a výsledků zkoušek uvolňování acetátu nomegestrolu "in vitro".

Velmi stejnorodá směs se odlévá, vytlačuje a stlačuje při teplotě od 50 °C do 65 °C pro získání válcovitého extrudátu o průměru 2,3 mm. Extrudát se řeže po 40 mm pro získání implantátu požadované délky. Tento implantát má hmotnost blízkou 220 mg $\pm$ 10 mg a obsahuje 55 mg acetátu nomegestrolu $\pm$ 5 mg.

Tato základní hmota je připravena k tomu, aby byla pokryta pórovitou membránou pro regulování rychlosti uvolňování (PDMS nebo EVA).

Dále příklad zahrnuje zkoušku uvolňování ze základní hmoty.

Každý implantát se vloží do nádoby obsahující 20 ml deionizované vody na dobu 24 hodin. Toto prostředí se nahradí každých 24 hodin a pokus se provádí 15 až 31 dní. Obsah acetátu nomegestrolu v prostředí se dávkuje ultrafialovou spektrofotometrií s 296 nm. Výsledky jsou vyjádřeny v μ g účinné látky uvolněné za 24 hodin. Tyto výsledky jsou shromážděny na obr. 4 ve srovnání s implantátem z kopolymeru EVA. Ukazují pravidelnost uvolňování účinné látky po zapouzdření pórovitou membránou a současně malé uvolňování acetátu nomegestrolu v závislosti na době trvání.

Příklad 5

Příklad se týká implantátů typu se základní hmotou na bázi kopolymeru vinylacetátu a ethylenacetátu, ukládanou do trubiček z polydimethylsiloxanu.

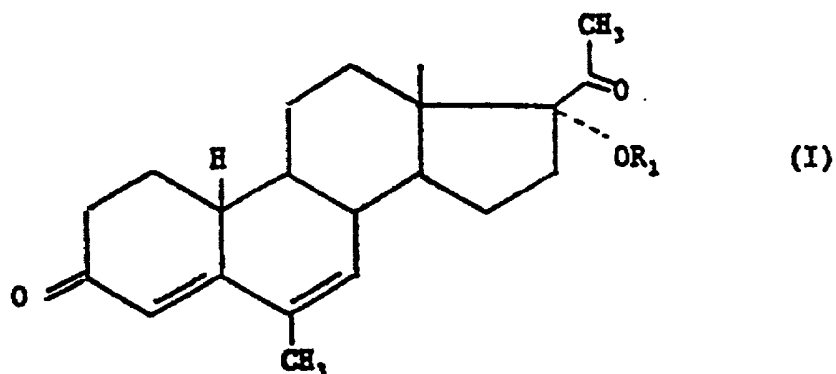
Základní hmota se připraví podle příkladu 2 a uloží se do trubičky z polydimethylsiloxanu vlastností vhodných pro léčiva (SILASTIC), uzavřené na koncích sterilním lepidlem SILASTIC Medical ADHESIVE Silicone typ A. Hotový implantát má průměr 3 mm je tvořen válcovitou základní hmotou kopolymeru vinylacetátu a ethylenacetátu o průměru 2,3 mm a délce 40 mm. Celková délka je 42 mm po utěsnění lepidlem na obou koncích.

Pro zkoušku uvolňování se postupuje způsobem a metodou dávkování podle příkladu 3. Výsledky jsou vyjádřeny v μ g acetátu nomegestrolu uvolněných za 24 hodin. Tyto výsledky jsou vyjádřeny na obr. 5 ve srovnání s výsledky získanými při použití samotné základní hmoty EVA.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Podkožní implantát pro zajištění prodlouženého antikoncepčního účinku, ve formě tělíska obsahujícího účinnou látku a fyziologicky přijatelné vehikulum, **v y z n a č e n ý t í m**, že obsahuje účinné množství účinné látky tvořené 3-substituovaným 6-methyl-17 α -OR₁-20-oxo-19-norpregna-4,6-dienovým derivátem, zvoleným ze skupiny tvořené:

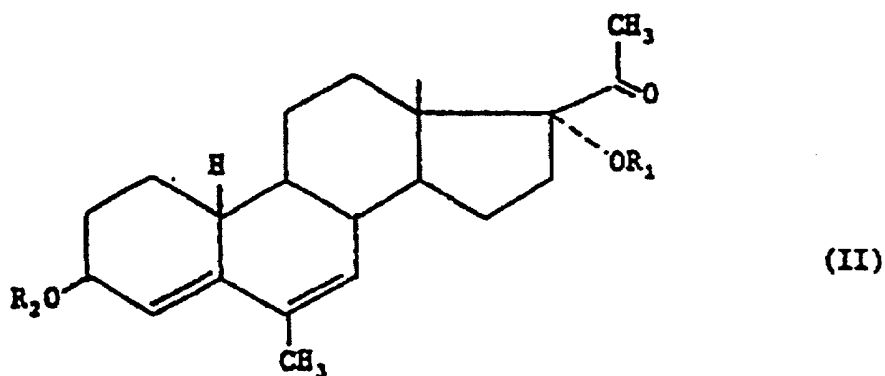
a) 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -OR₁-19-norpregna-4,6-dieny obecného vzorce I



kde R_1 značí vodík nebo acylový zbytek alifatické, aromatické nebo cykloalkankarboxylové kyseliny mající 2 až 16 atomů uhlíku,

5

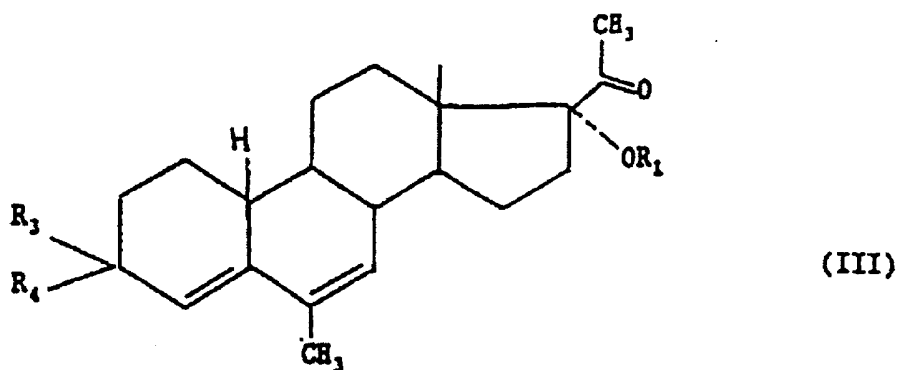
b) 3- OR_2 -6-methyl-20-oxo-17 α - OR_1 -19-norpregna-4,6-dieny obecného vzorce II



10 kde R_1 má výše definovaný význam
a R_2 značí vodík, acylovou skupinu karboxylové kyseliny s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu mající 1 až 8 atomů uhlíku a

c) 3- R_3 , R_4 -6-methyl-17 α - OR_1 -20-oxo-19-norpregna-4,6-dieny obecného vzorce III

15



kde R_1 má výše definovaný význam,

20 a R_3 a R_4 tvoří dohromady buď oximinové seskupení vzorce $=N-O-R_5$, kde R_5 je vodík, nižší alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo karboxyalkylová skupina $-COOR_6$, kde R_6 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo dioxyethylenové, dioxypropylenové nebo dioxybutylenové seskupení, nesubstituované nebo substituované jednou nebo dvěma karboxylovými skupinami nebo jednou nebo dvěma

karbonylalkoxyskupinami $-\text{COOC}_n\text{H}_{2n+1}$, kde n je celé číslo od 1 do 3, anebo každý ze substituentů R_3 a R_4 značí nižší alkoxyskupinu, mající 1 až 6 atomů uhlíku v alkylovém řetězci,

5 přičemž tělísko, obsahující účinnou látku, je vytvořeno z biokompatibilního a sterilizovatelného polymeru.

10 2. Podkožní implantát podle nároku 1, **vyznačený tím**, že tělísko implantátu, obsahující účinnou látku, vytvořené z biokompatibilního a sterilizovatelného polymeru, je ve formě trubičky.

3. Podkožní implantát podle nároku 1 nebo 2, **vyznačený tím**, že účinná látka je v mikromleté, mikrokrytalické, drcené nebo amorfní formě.

15 4. Podkožní implantát podle nejméně jednoho z nároků 1 až 3, **vyznačený tím**, že biokompatibilní a sterilizovatelný polymer tělíska implantátu je zvolený ze skupiny tvořené hydrofobními, hydrofilními a biodegradovatelnými polymery.

20 5. Podkožní implantát podle nejméně jednoho z nároků 1 až 4, **vyznačený tím**, že účinná látka je 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -OR₁-19-norpregna-4,6-dien, kde R_1 je acylová skupina karboxylové alifatické organické kyseliny, nebo vodík.

25 6. Podkožní implantát podle nároku 5, **vyznačený tím**, že účinná látka je 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -hydroxy-19-norpregna-4,6-dien.

7. Podkožní implantát podle nároku 5, **vyznačený tím**, že účinná látka je 3,20-dioxo-6-methyl-17 α -acetoxy-19-norpregna-4,6-dien.

30 8. Podkožní implantát podle nejméně jednoho z nároků 1 až 7, **vyznačený tím**, že biokompatibilní a sterilizovatelný polymer tělíska je poly(dimethylsiloxan).

9. Podkožní implantát podle nejméně jednoho z nároků 1 nebo 3 až 7, **vyznačený tím**, že biokompatibilní a sterilizovatelný polymer tělíska je kopolymer ethylenu a vinylacetátu.

35 10. Podkožní implantát podle nejméně jednoho z nároků 1 až 9, **vyznačený tím**, že tělíska implantátu jsou ve formě trubičkových segmentů.

40 11. Podkožní implantát podle nejméně jednoho z nároků 2 až 7 a 10, **vyznačený tím**, že segmentovité tělísko má tvar trubičky z poly(dimethylsiloxanu), plněné základní hmotou z kopolymeru ethylenu a vinylacetátu, v níž je uložena účinná látka.

12. Podkožní implantát podle nejméně jednoho z nároků 1 až 11, **vyznačený tím**, že obsah účinné látky je od 30 do 80 mg.

45 13. Podkožní implantát podle nároku 12, **vyznačený tím**, že obsah účinné látky je od 35 do 65 mg.

50 14. Podkožní implantát podle nejméně jednoho z nároků 1 až 13, **vyznačený tím**, že jeho tělísko má válcový tvar o délce 20 až 50 mm a průměru 2 až 4 mm.

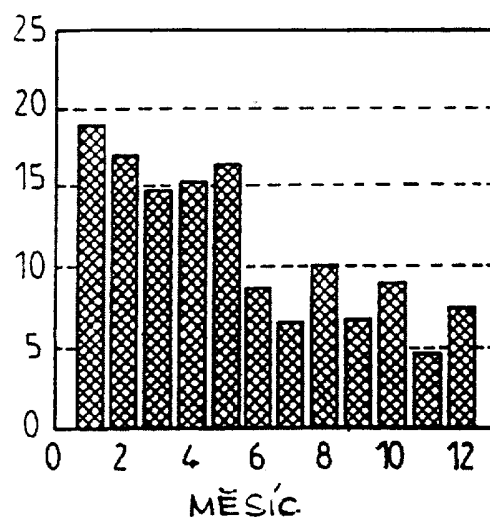
15. Způsob výroby podkožního implantátu podle nejméně jednoho z nároků 1 až 14, **vyznačený tím**, že se řeže trubička z dutého polymerního materiálu, obsahující vnitřní kanál, na trubičkovité segmenty o délce od 20 do 50 mm, vnitřní kanál segmentů se naplní účinným

množstvím účinné látky podle nároku 1 nebo 3 a poté se těsně uzavřou konce trubičkovitých segmentů lepidivou hmotou a trubičkovité segmenty se sterilizují fyzikálními prostředky.

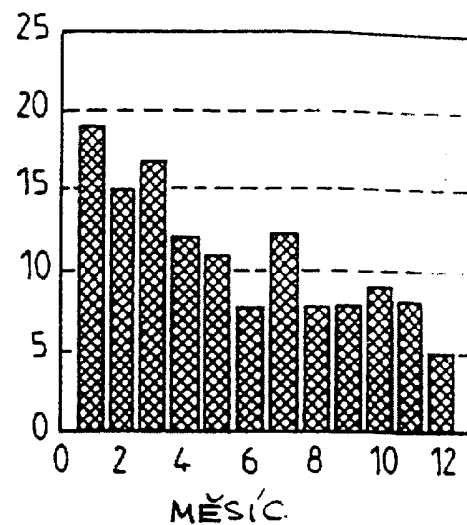
- 5 16. Způsob výroby podkožních implantátů podle nároku 11, **v y z n a ě n ý t í m**, že se jednak vytvoří trubička z poly(dimethylsiloxanu), obsahující vnitřní kanál, která se řeže na trubičkové segmenty o délce od 20 do 50 mm, a jednak se připraví základní hmota na bázi kopolymeru ethylenu a vinylacetátu, plněná účinnou látkou, která se vytlačuje a řeže na plná válcová tělíska o průměru a délce odpovídající trubičkovým segmentům, a tato plná válcová
10 tělíska se vkládají do trubičkových segmentů, které se poté na koncích těsně uzavřou silikonovým lepidlem a trubičkovité segmenty se sterilizují fyzikálními prostředky.

5 výkresů

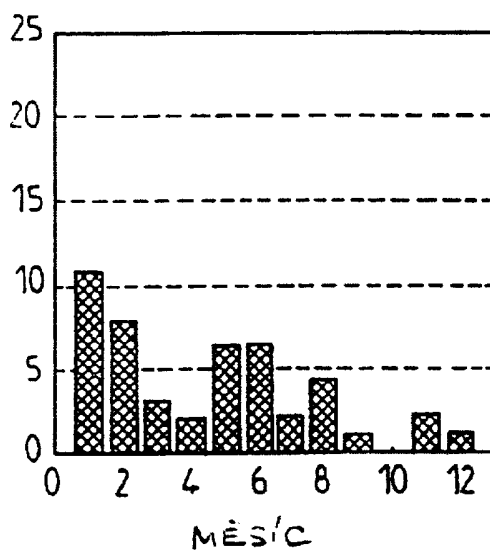
1A
AMENOREA



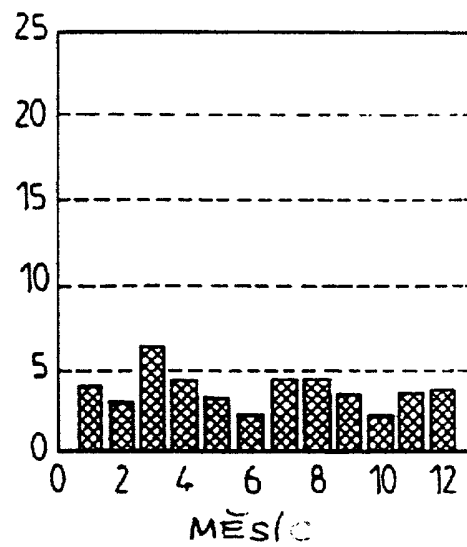
1B
METRORAGIE



1C
MEZIMENSTR. KRVÁCENÍ



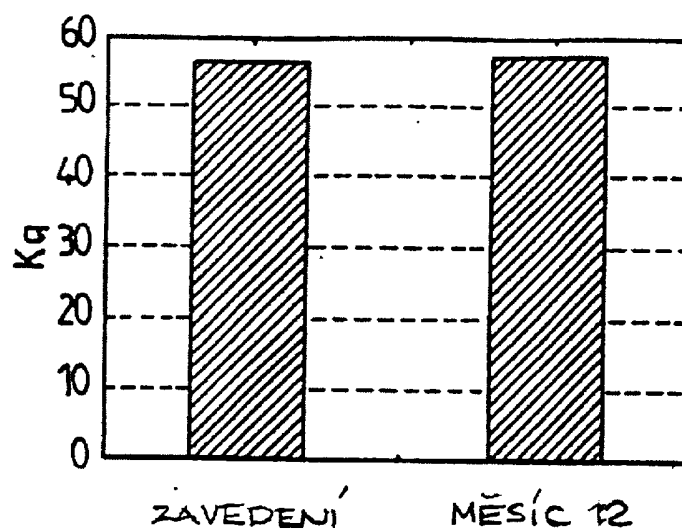
1D
ŠPINĚNÍ



OBR. 1

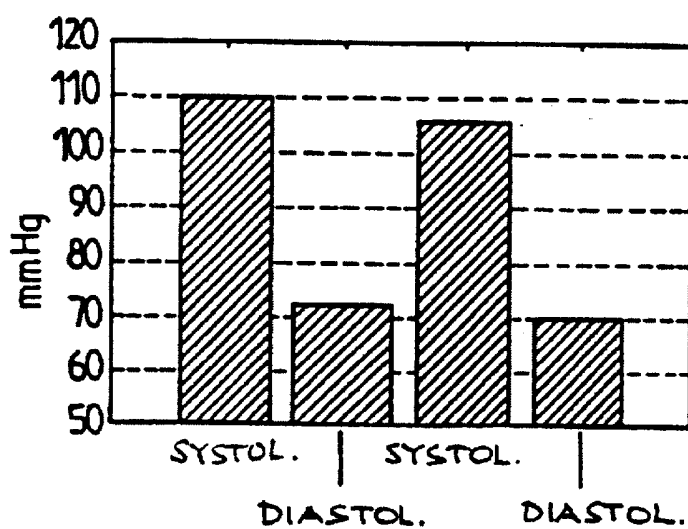
TĚLESNÁ HMOTNOST PŘI
LÉČBĚ IMPLANTÁTEM ACE-
TÁTU NOMEGESTROLU

2A

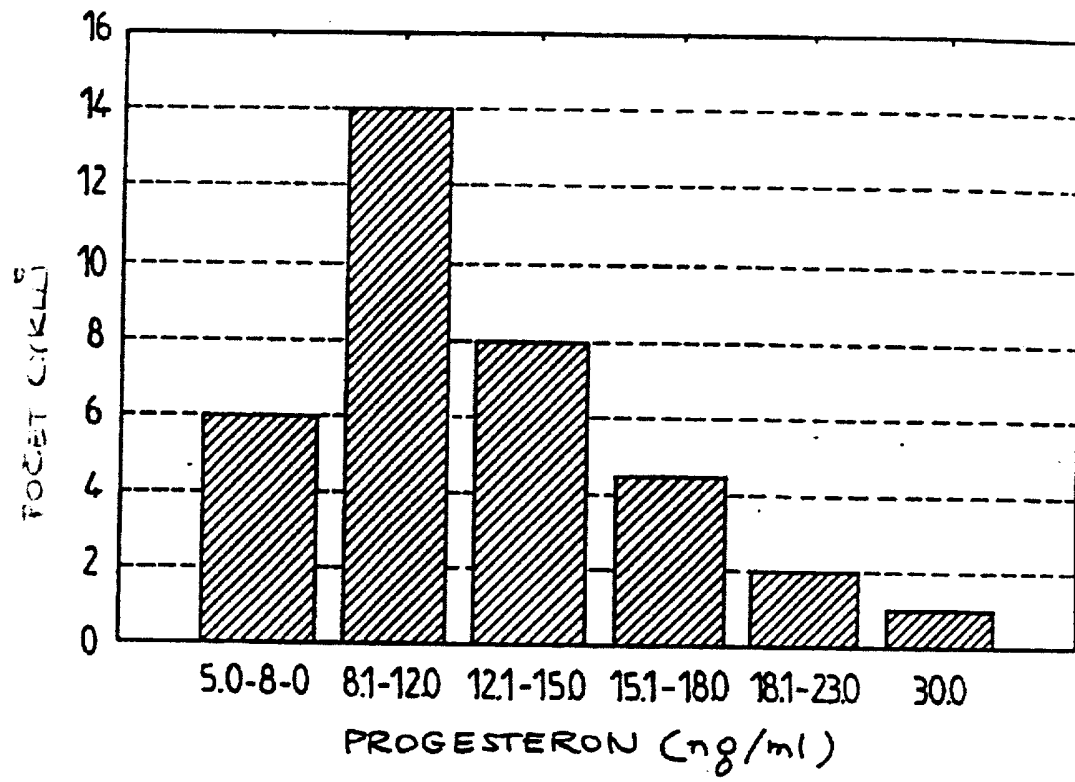


TEPENÝ TLAK PŘI LÉČBĚ
IMPLANTÁTEM ACETÁTU
NOMEGESTROLU

2B

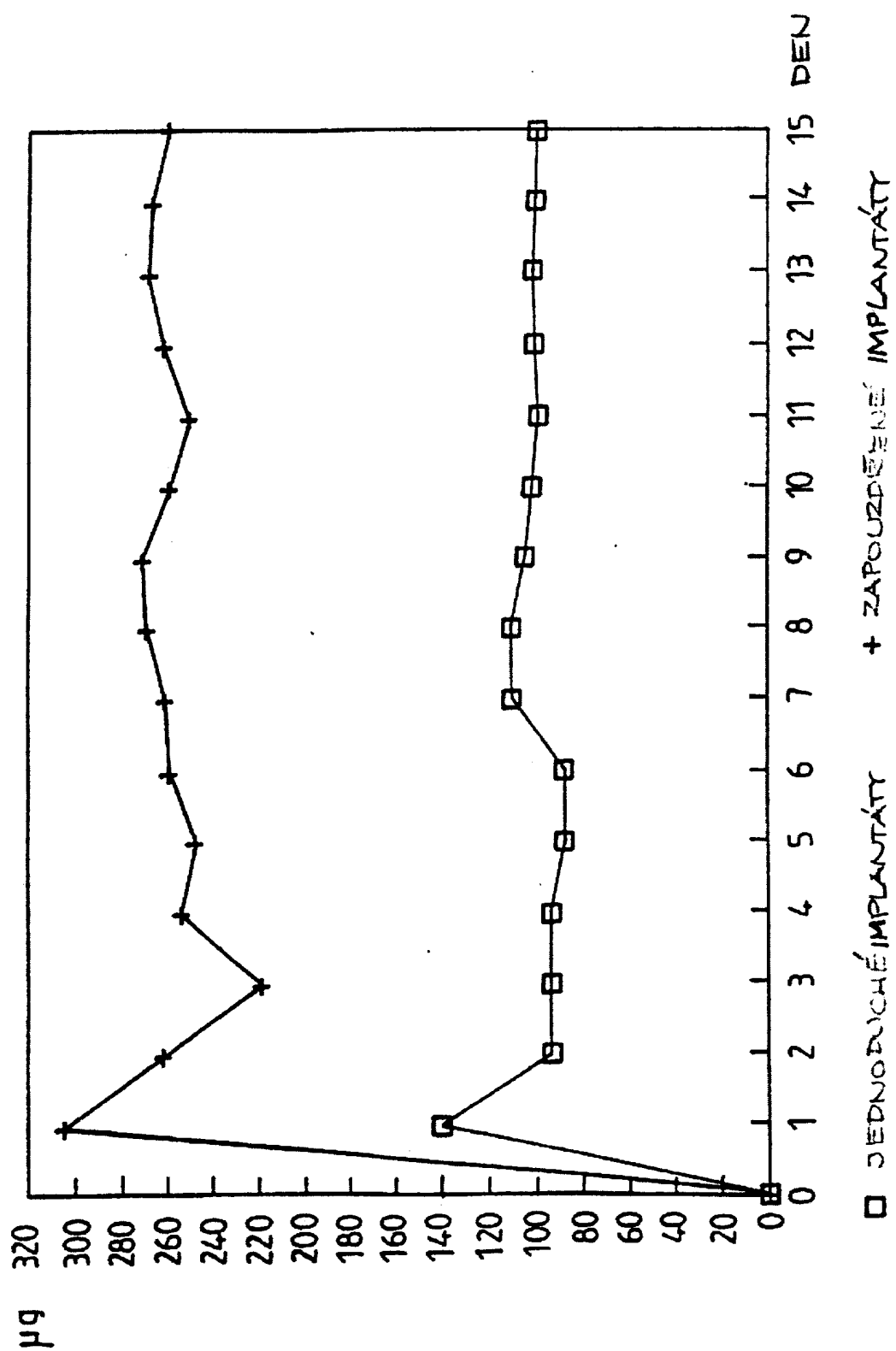


OBR. 2

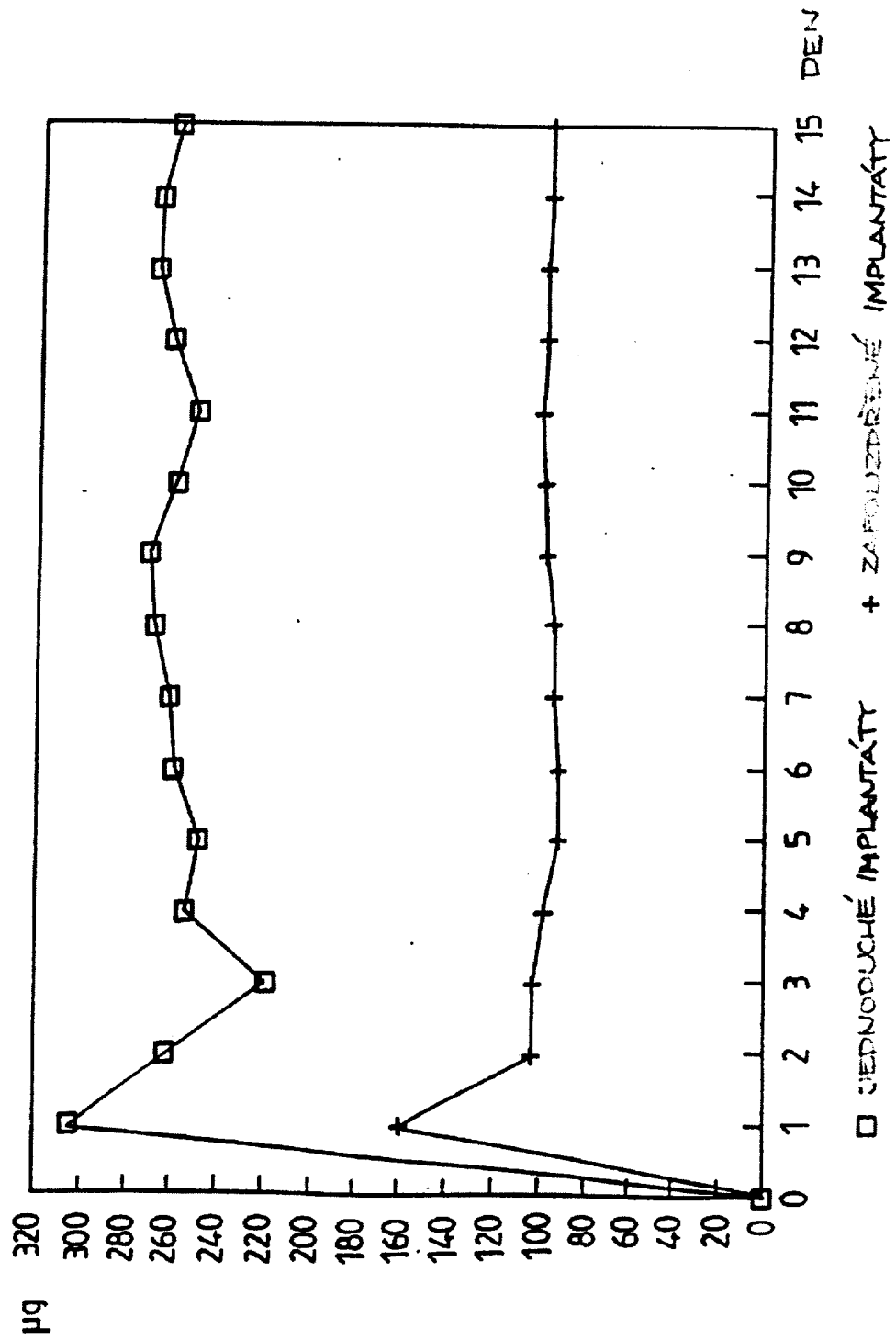


OBR. 3

OBR. 4



OBR. 5



Konec dokumentu