

ÖZET

KONTRASEPSİYON İÇİN BİR RAHİM İÇİ UYGULAMA SİSTEMİ

- 5 Buluş, uzatılmış bir zaman diliminin üzerine ve kontrasepsiyon için gerekli bir tedavi edici düzeyde kontrollü salınım için progestojen veya progetojenik aktiviteye sahip bir ilaç ve düzensiz endometriyal kanamayı bastırabilen yeterli miktarda bir veya daha fazla tedavi edici olarak etken madde içeren bir rahim içi uygulama sisteminin kullanılmasıyla anormal ve/veya düzensiz endometriyal kanamanın önlenmesine veya bastırılmasına ve amenorenin
- 10 hındüksiyonunun gerçekleştirilmesine yönelik geliştirilmiş bir kontrasepsiyon yöntemi ile ilgili olmaktadır

İSTEMLER

1. Levonorgestrelin uzatılmış bir zaman diliminde ve kontrasepsiyon için gerekli bir düzeyde kontrollü salınması için bir rahim içi uygulama sistemi olup, rahim içi uygulama sisteminin bir gövde yapısı ve bir çekirdek ve çekirdeği kaplayan bir zar içeren en az bir rezervuar içerdiği, çekirdeğin ve zarın esasen aynı veya farklı bir polimer bileşimden oluştuğu, söz konusu rahim içi uygulama sisteminin düzensiz kanamayı önleyebilen veya baskılayabilen levonorgestrel ve ek olarak indometasin içermesi, levonorgestrel ve indometasinin ayrı rezervuarlarda olması ve bu çekirdeğin ve bu zarın polimer bileşimlerinin aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesi **ile karakterize edilmektedir**

- poli(dimetilsiloksan) içeren bir polimer bileşimi,
- siloksan ünitelerinin Si-atomlarına bağlanan 3,3,3-trifloropropil grupları içeren bir siloksan bazlı polimer içeren bir polimer bileşimi,
- poli(alkilen oksit) grupları içeren bir polimer bileşimi, söz konusu poli(alkilen oksit) grupları silikon-karbon bağları vasıtasıyla polisiloksan ünitelere bağlanan alkoksi uçlu greftler veya bloklar olarak veya söz konusu formların bir karışımı olarak bulunmaktadırlar ve
- bunlardan en az ikisinin bir kombinasyonu.

2. Siloksan bazlı polimerde siloksan ünitelerin Si-atomlarına bağlanan ikamelerin %1 ila yaklaşık 50'sinin 3,3,3-trifloropropil grupları olması **ile karakterize edilen** İstem 1'e göre rahim içi uygulama sistemi.

3. Poli(alkilen oksit) grupları ve poli(etilen oksit) grupları olması **ile karakterize edilen** İstem 1'e göre rahim içi uygulama sistemi.

4. Levonorgestrel ve indometasinin uzatılmış bir süre diliminde İstem 1'e göre bir rahim içi uygulama sisteminden salınması, amenorenin indüklenmesi için ve düzensiz endometriyal kanamanın önlenmesi veya bastırılması için ve kontrasepsiyon için bir yöntemde kullanılması yönelik levonorgestrel ve indometasin.

TARİFNAME

KONTRASEPSİYON İÇİN BİR RAHİM İÇİ UYGULAMA SİSTEMİ

5 Mevcut buluş, uzatılmış bir zaman diliminin üzerine ve kontrasepsiyon için gerekli bir tedavi edici düzeyde kontrollü salınım için levonorgestrel ve düzensiz endometriyal kanamayı bastırabilen yeterli miktarda bir veya daha fazla tedavi edici olarak etken madde içeren bir rahim içi uygulama sisteminin kullanılmasıyla düzensiz endometriyal kanamanın önlenmesine veya bastırılmasına ve amenorenin hızlı bir şekilde başlamasını gerçekleştirmesine yönelik geliştirilmiş bir kontrasepsiyon yöntemi ile ilgili olmaktadır.

İstem 1'e göre rahim içi uygulama sistemi, bir gövde yapısı ve bir çekirdek ve çekirdeği kaplayan bir zar içeren en az bir rezervuar içermektedir, bu çekirdek ve zar esas olarak bir ayn veya farklı polimer bileşim içermektedir, burada levonorgestrel ve indometasin ayrı rezervuarlardadır.

Önceki Teknik

Kanama bozuklukları en sık jinekolojik sorunlardan biridir. Kanama bozukluklarının nedenleri ve özellikle sıkı dereceleri, etkilenen kadınlar yaşına dayanarak çeşitlilik göstermektedir. Premenopoz ve perimenopozda en sık görülen nedenler miyomlar, adenomiyoz uteri veya endometriyal polipler gibi rahimdeki hormonal ve organik değişikliklerdir. Koagülasyon defektleri, başka fark edilebilir bir nedeni olmadan, özellikle kızlarda ve genç kadınlarda kanamanın artmasına neden olmaktadır.

25 Disfonksiyonel üterin kanamaları ameliyatlara veya medikal yöntemlerle tedavi edilebilmektedir. Ameliyat tedavisi, birinci ve ikinci jenerasyonun endometriyal ablasyonu ve histerektomi içermektedir. Muhtemel gereksiz ameliyattan kaçınılması medikal tedavi, genellikle aşırı kanamayı tedavi etmek için kullanılan birinci tedavi seçeneğidir ve üretkenlik fonksiyonunu korumayı isteyenler için tek seçenektir.

35 Çok sayıda ilacın mevcudiyetine rağmen, genel bir kanıya dayalı yaklaşım eksikliği, uygulamada belirgin farklılıklar ve en uygun terapiye ilişkin devam eden belirsizliğe yol açmaktadır. Yan etkiler ve uyumluluk ile ilgili sorunlar da medikal tedavinin başarısını tehlikeye atmaktadır.

Terapide kullanılan, çoğunlukla oral olarak uygulanan ilaçlar anti-fibrinolitik maddeler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, prostaglandin sentez inhibitörleri, progesteron, östrojen-progesteron kombinasyonları (oral kontraseptifler gibi), gonadotropin salgılatıcı hormon gibi adet kanamalarını azaltan bileşiklerden oluşmaktadır

5

Plazminojen aktivatörler, fibrinolyze (plazmin eritilmesi) neden olan bir grup enzimdir. Plazminojen aktivatörlerin düzeylerindeki bir artış normal adet kaybına kıyasla yoğun adet kanamaları olan kadınlarda endometriyumunda bulunmuştur. Bundan dolayı plazminojen aktivatör inhibitörleri, yani antifibrinolitik maddeler ve özellikle traneksamik asit, ağrı adet kanamaları için bir tedavi olarak kullanılmaktadır (bakınız örneğin Tauber ve diğ., Am J Obstet Gynecol. 1981 Jun 1;140(3):322-8, Wellington ve diğ., Drugs. 2003;63(13):1417-33, Lethaby ve diğ., Cochrane Database Syst. Rev. 2000;(4):CD000249, Bongers ve diğ., Maturitas. 2004 Mar 15;47(3):159-74). Trombojenik hastalıklar (derin venöz tromboz) için riskin artması gibi ilaçların muhtemel yan etkileri yüzünden gerekli yüksek oral dozajlarda traneksamik asidi reçeteye yazmaya yönelik bir isteksizlik vardır. Antifibrinolitik terapinin, yoğun adet kanamalarının objektif ölçümlerinde daha fazla azalmaya neden olduğu görülmektedir ancak bu, plasebo veya diğer medikal terapiler (NSAIDs, oral luteal faz progesteronlar ve etamsilat) ile kıyaslandığında yan etkilerinde bir artışla alakalı değildir.

20 Danazol, anti-östrojenik ve anti progesteronik aktivitesi ve zayıf androjenik nitelikleri olan sentetik bir steroiddir. Danazol, endometriyumda östrojen ve progesteron reseptörlerini bastırmaktadır, bu da endometriyal atrofi (rahim duvarının incilmesi) ve azaltılmış adet kaybına ve bazı kadınlarda amenoreye yol açmaktadır. Kadınlardan kabul edilebilir olup olmadığı kesin olmamasına rağmen danazol, diğer medikal tedavilere kıyasla yoğun adet kanamaları için etkili bir tedavi gibi görülmektedir (bakınız örneğin Robins, Curr Womens Health Rep. 2001 Aralık;1(3):196-201, Beaumont ve diğ., Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001017). Danazolun oral kullanımı yan etki profili, kadınlardan kabul edilebilirliği ve devamlı tedaviye yönelik gereksinim dolayısıyla sürdürülebilmektedir. Danazol ile tedavi, menstrüasyonun süresinin daha kısa olması ve NSAID'lere kıyasla daha fazla yan etkilere neden olmuştur ancak tedavinin kabul edilebilirliğini etkilemiş gibi görünmemiştir.

Steroid olmayan anti inflammatuar ilaçlar (NSAID'ler), menorajiyi tedavi etmede faydalı olduğunu kanıtlamıştır. NSAID'ler, aşırı adet kanamaları olan kadınlarda artmış prostaglandin düzeylerini azaltmaktadır ve ayrıca, ağrı, adet ve baş ağrıları üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabilmektedir (bakınız örneğin Lethaby ve diğ., Cochrane Database Syst Rev.

35

2002;(1):CD000400). Üstelik, sadece mens süresince alınmaktadır ve nispeten ucuzdur. Bir grup olarak NSAID'lerin, traneksamik asit veya danazoldan daha az etkisinin olduğunu göstermiştir.

- 5 Kontraseptif etkilerinin yanı sıra, birleştirilmiş oral kontraseptif haplar da kan kaybında önemli azalmalara yol açabilmektedir. Doğum kontrol hapları ovülasyonu önleyen ve böylelikle, endometriyal gücü veya kalınlığı azaltan östrojenin ve progesteronun sentetik formlarını içermektedir. Sonuç olarak, kontraseptif kullananların çoğu, daha az veya minimal adet kanamasına sahiptir. Birkaç sentetik progestojen, gövde tarafından normal olarak üretilen
- 10 östrojenin etkilerini dengeleyebilmektedir ve endometriyal büyümeyi azaltabilmektedir. Luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) ve gonadotropin-salgılatıcı hormon (GnRH) veya bunların analogları da adet kanı kaybını azalttığı görülmektedir (bakınız örneğin Higham, Br J Hosp Med. 1991 Ocak;45(1):19-21).
- 15 Örneğin rahim içi implantlar veya rahim içi araçlar gibi lokal uygulamaların kullanılması vasıtasıyla jinekolojik kanama düzensizliklerini tedavi etmeye yönelik birkaç çaba gösterilmiştir.

EP 24779 ve EP 24781 sayılı Avrupa patent dokümanları günlük 50 ila 200 µg oranında bir anti-proteolitik, bir anti-fibrinolitik ve bir anti-konseptif etki oluşturmak için amidin türevlerinin veya rahim içi araç ile birlikte amidinlerin bir karışımının bir kullanımı ile ilgili olmaktadır

20

WO 2006028431 sayılı uluslararası patent başvuru dokümanı fibrozis oluşturmaya ve amenoreye neden olmaya yönelik bir rahim içi implant ve kullanımı yöntemleri ile ilgili olmaktadır. Özellikle bu araç, anormal rahim içi kanamayı hafifletir ve devamlı olarak azaltan veya ortadan kaldırarak kolay bir şekilde yerleştirilen bir rahim içi implant ile ilgili olmaktadır. Ayrıca bu araç, endometriyal doku kalınlığını ve potansiyel değişikliklerin göstermesi için bir uterus göstergesi olarak da kullanılabilir. Söz konusu buluşun yöntemleri, tedavi edici

25

30 yaklaşımlar ve ilave kontraseptif etki ile ilgili olmaktadır

WO 98/14169 sayılı uluslararası patent başvuru dokümanı bileşiklerin kendi kendilerine büyüme faktörlerine engel olarak veya uterus epitelyal veya stromal hücrelerde söz konusu büyüme faktörlerine yönelik reseptörleri önleyerek veya bloke ederek anjiyojenik büyüme faktörlerine uterus stromal hücre yanıtını bloke eden bileşiklerin kullanılması vasıtasıyla

35

anormal üterin kanamasının tedavisi için yöntemler ve bileşikler ile ilgili olmaktadır. Bu yanlı blokla ma bileşikleri, ilaçlar rahim içi araçlar aracılığıyla sistematik olarak veya bölgesel olarak bir hastanın vücudunun içine doğru rahme verilmektedir. Ancak bu uygulama, bileşikleri vermek için söz konusu rahim içi araçların kullanılmasıyla yönelik herhangi bir pratik örnek 5 açıklamamaktadır.

CN193113 A yayımlı sayılı patent dokümanı aktif bileşiklerin partiküler malzeme olarak katı karma malzemenin bir rahim içi kontraseptif aracını açıklamaktadır. Söz konusu partiküler karma yapı sayesinde, aşırı ma dolayısıyla sebep olunan bakı yüzeyin pürüzlenmesinden 10 kaçınılmaktadır. Bakı yüzeyin pürüzlenmesi, çökak bakı yapılarına sahip mevcut IUD'larda (rahim içi araç) istenmeyen yan etkiler için tek neden olarak atfedilmektedir. Bakı ek olarak söz konusu cihaz, indometasin ve levonorgestrel gibi bir steroid hormonal kontraseptif de içerebilmektedir.

15 Son olarak, levonorgestrel-salgılatıcı rahim içi sisteminin (LNG-IUS, örneğin Bayer Schering Pharma Oy, Turku, Finlandiya tarafından geliştirilen MIRENA) yoğun adet kan kayıplarının tedavisinde olduğu gibi etkili olduğunu göstermiştir (bakınız örneğin Luukkainen ve diğ., Contraception. 1995 Kasım; 52(5): 269-76; Andersson ve diğ., Br J Obstet Gynaecol. 1990 Ağustos;97(8):690-4; Moller ve diğ., Hum Reprod. 2005 Mayıs; 20(5):1410-7; Lethaby ve 20 diğ., Cochrane Database Syst Rev. 2005 Ekim 19;(4):CD002126 ve Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD002126). Levonorgestrel-salgılatıcı rahim içi sisteminin nitelikleri, Sitruk-Ware ve Inki'nin bir inceleme makalesinde de kapsamlı bir şekilde açıklanmaktadır (Women's Health, 2005, 1(2) 171-182). LNG-IUS, kontrasepsiyon ve tamamen düzelebilirlik için etkili bir yöntem sağlayan ve mükemmel bir tolere edebilir rekora sahiptir. Bu sistem tarafından 25 salınan levonorgestrelin düşük dozajı kullanılarak ilk birkaç ayından sonra kademeli olarak azaltarak minimal hormon ile ilgili sistemik yan etkileri temin etmektedir. Ayrıca, kullanılarak kontraseptif olamayan sağlıklı yardımcıları vermektedir. Levonorgestrelin endometriyal kavite içerisindeki lokal salınım endometriyum ovaryan estradiyola karşı daha duyarsız olduğundan dolayı endometriyal büyümenin güçlü bir şekilde baskılanması neden olmaktadır. 30 Endometriyal supresyon, adet kanamasının süresinde ve miktarında bir azalmanın nedeni olmaktadır ve dismenoreyi hafifletmektedir. Adet kan kaybını azaltarak LNG-IUS, gövde demir deposunu arttırmaktadır ve bundan dolayı menorajiyi etkili bir şekilde tedavi etmede kullanılabilmektedir. Birçok menorajik kadında söz konusu IUS'ların kullanımı histerektomi veya endometriyal rezeksiyon gibi daha invazif ameliyat yöntemlerinin yerini alabilmektedir.

Bir IUS'un ilk birkaç aylık kullanımı süresince vajina kanama şeklindeki düzensizlik, en genel klinik yan etkisi olmaktadır. Düzensizlikler, döngüsel periyotlarda adet kan kaybında bir artış, periyotlardaki kanama süresinin artması ve intermentrül kanamalar ve lekelenmeyi içerebilmektedir. IUS kullanımıdaki kanama bozukluklarının patojenezi çok faktöriyeldir ve farklı türde kanama bozuklukları için farklı etiyolojiler önerilmiştir. Fibrinolitik aktivitede lokal artış, adet kan kaybının artmasına yönelik en kabul edilen neden olmaktadır. Bir rahim içi sisteminin mevcudiyeti vasıtasıyla endometriyal vaskülatörün bozulması, araçla başlıca bozukluğunun ve/veya muhtemel düzensiz kanamanın olduğu aşımalara veya erozyonlara neden olan, muhtemelen endometriyal doku vasıtasıyla iletilen ve endometriyum fonksiyonel bölgede kılınan ve disfonksiyonel kan damarları olan endoteliyan hasarlarla sonuçlanan orta damarlar üzerinde araçla doğrudan etkisi ile açıklanabilmektedir. Damar hasarı düzensiz bir şekilde kanı uterusin kaviteye salması ile interstityal hemoraja yol açacaktır.

Levonorgestrel-salgılatıcı hücre içi sistemlerin (LNG-IUS) önemli sayıdaki kullanıcıların yalnızca kontraseptif korunmayı beklemeyen ayn zamanda daha az adet problemleri beklemektedir. LNG-IUS ile, insersiyon sonrası özellikle ilk altı ila yedi döngü süresince istenmeyen kanamalar olmaktadır. Tam amenore uzun vadeli kullanımı sonrasında bile yalnızca kullanıcıların bir kısmında gerçekleştirilmektedir ve kullanıcılar genellikle, düzensiz olan ve tahmin edilebilir olmayan rastlantısal kanamalarla ilgili rapor vermektedir. Düzensiz kanama, kullanıcılar arasında ortak bir başlangıç şikayeti olmaktadır ve uzun vadeli kanamalar sıklıkla sistemin kullanımı devam etmemesi için bir neden olmaktadır. Bundan dolayı kullanımı gelişmiş ve güvenli bir kontrasepsiyon yöntemi önereceği bir rahim içi uygulama sistemine yönelik ve düzensiz kanamanın baskılanması ve amenoreyinin hızlı bir indüksiyonunun gerçekleştirilmesine yönelik ihtiyaç hala vardır.

Buluşun kısa açıklaması

Mevcut buluşun amacı, uzatılmış bir zaman diliminde İstem 1'e göre bir rahim içi bir uygulama sisteminden levonorgestrel ve indometasinin salındığı kontrasepsiyonun bir yönteminde kullanılması için ve düzensiz kanamanın önlenmesi veya baskılanması ve amenorenin bir indüksiyonunun gerçekleştirilmesi için İstem 4'e göre levonorgestrel ve indometasin sağlamaktadır. İstem 1'e göre rahim içi uygulama sistemi, bir gövde yapısı ve bir çekirdek ve çekirdeği kaplayan bir zar içeren en az bir rezervuar içermektedir, bu çekirdek ve zar esasen bir ayna ve farklı polimer bileşimi içermektedir, burada levonorgestrel ve indometasin, ayrı rezervuarlardadır.

Buluşun amacı ayrıca, istenmeyen rahim içi kanamanın tedavi edilmesine yönelik klinik olarak ilgili gelişmelerin ve bir yöntemin olduğu bir kontraseptif rahim içi sistem sağlamaktır

5 Amaç özellikle, güvenilir stabil amenorenin erken başlangıcının sağlanmasında yüksek bir başarı oranına sahip ve yan etkisinin veya ilgili komplikasyonların minimal olduğu veya hiçbir şekilde olmadığı bir rahim içi sistem sağlamaktır

10 Genel olarak mevcut buluş, sadece sistemin anti-doğurganlık etkisini geliştirmez aynı zamanda uzatılmış bir zaman diliminde lekelenme veya menoraji gibi aşırı kanamanın azaltılmasını veya ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır ve ayrıca dismenore ve premenstrüel semptomlar gibi menstrüel şikayetleri azaltmaktadır. İstenmeyen menstrüel kanamadan kaçınmak daima dismenore ve premenstrüel semptomlar gibi menstrüel kanama ile ilgili semptomlardan kaçınmanın anlamına gelmektedir. Önerilen bileşiklerden birkaçı ayrıca, van Willebrand hastalığı olan kadınlarda kanama sorunlarını azaltabilmektedir.

15

Rahim içi uygulama sisteminin kullanılması ile rahimin endometriyumunda ve/veya kas duvarında prostaglandin aktivitesinin bir düşüşü ve bir anti-proteolitik etkisi atılması riskini azaltabilmektedir.

20 Tedavi edici olarak düzensiz endometriyal kanamayı önleyebilen veya baskılayabilen etken madde, etkililiğini kaybetmeden sistemik tedaviye kıyasla daha az olan dozajlarda kullanılabilmektedir. Levonorgestrel ve söz konusu ilave bileşikler arasında sinerjistik etkiler varsayılabilirdiğinden dolayı sonrasında doz azalmaları muhtemeldir. Bundan dolayı istenmeyen sistemik etkilere dair risk son derece düşük olacaktır. Bir atrofik endometriyum, 25 ileride kontraseptif güvenilirliğini arttırabilmektedir.

Bundan dolayı mevcut buluş, bağın istemde aşağıda açıklandığı üzere bir uygulama sistemi ile ilgili olmaktadır

30 Şekillerin kısaca açıklaması

Buluş, bir rahim içi sistemin bir örneği olarak ortak bir T-şekilli çerçeveyi ve buluşa göre rezervuarın çeşitli yapıları olan aşağıdaki şekiller ile ayrıca açıklanmaktadır

35 Şekil 1, bir gövde (1) ve tedavi edici olarak etken madde(ler) bulunduran bir

rezervuar (2) içeren bir rahim içi sistemi göstermektedir.

Şekil 2, bir gövde (1) ve bir ayırma zarı veya bir metal halka (4) vasıtasıyla ayrılan ve birbiri üzerine konumlandırılan iki rezervuar (2 ve 3) göstermektedir.

5

Şekil 3, bir gövde (1) ve vücudun farklı bölümlerine bağlanan iki rezervuar (2 ve 3) göstermiştir. Rezervuar (2), kilitleme araçları (5a ve 5b) vasıtasıyla doğru konumda tutulmaktadır.

10

Şekil 4, tedavi edici olarak etken madde veya maddeler içeren ve bir zar (7) ile kaplanan bir çekirdek (6) içeren bir rahim içi sistemin (2) bir rezervuarı göstermektedir.

15

Şekil 5, birbirine bağlanan, bir zar (7) ile kaplanan iki çekirdek segment (6a ve 6b) içeren bir rahim içi sistemin (2) bir rezervuarı göstermektedir.

20

Şekil 6, bir zar (7) ile kaplanan iki çekirdek segmenti (6a ve 6b) içeren bir rahim içi sistemin (2) bir rezervuarı göstermektedir. Segmentler, bir ayırma zarı (4) vasıtasıyla birbirinden ayrılmaktadır.

25

Şekil 7, bir zar (7) ile kaplanan iki çekirdek segmenti (6a ve 6b) içeren bir rahim içi sistemin (2) bir rezervuarı göstermektedir. Segmentler, etkisiz plasebo segment (8) vasıtasıyla birbirinden ayrılmaktadır.

Şekil 8, iki rezervuar (2 ve 3) birbirinin içine yerleştirildiği bir düzeneğin çapraz bir kesitini göstermektedir, düzenek bir zar (7) vasıtasıyla kaplanmaktadır.

Ayrıntı Açıklama

30

Mevcut buluşun amacı, kontrasepsiyon için gerekli bir düzeyde ve uzatılmış bir zaman diliminde kontrollü salınım için levonorgestrel ve düzensiz endometriyal kanamayı baskılayabilen tedavi edici olarak etken madde olarak yeterli bir miktarda indometasin içeren bir rahim içi uygulama sisteminin kullanılmasıyla düzensiz endometriyal kanamanın önlenmesine veya baskılanmasına veya amenorenin hızlı bir indüksiyonunun gerçekleştirilmesine yönelik kontrasepsiyon yöntemi sağlamaktır.

35

Buluşun bir yapılandırılmasına göre rahim içi uygulama sistemi, bir gövde yapısından ve bir çekirdek ve tercihen çekirdeği kaplayan zar içeren en az bir rezervuar içermektedir, söz konusu çekirdek ve zar esasen aynı veya bir polimer bileşimi içermektedir, burada en az bir rezervuar levonorgestrel içermektedir ve bir rezervuar endometriyal kanamayı bastırabilen tedavi edici olarak etken madde veya maddeler olarak indometasin içermektedir. Rahim içi uygulama sistemi karmaşık olmayan bir tasarıma sahiptir ve ekonomik olarak cazip üretim prosesi ile hazırlanabilmektedir.

- 10 Başka bir yapılandırılmaya göre rahim içi uygulama sistemi, bir gövde yapısından ve bir çekirdek ve tercihen çekirdeği kaplayan bir zar içeren en az iki rezervuardan oluşmaktadır söz konusu çekirdek ve zar esasen aynı veya farklı bir polimer bileşimden oluşmaktadır burada bir rezervuar levonorgestrel içermektedir ve diğer rezervuar, düzensiz endometriyal kanamayı bastırabilen tedavi edici olarak bir etken madde veya maddeler olarak indometasin içermektedir.
- 15

Bu çekirdek, esasen polimer bir bileşim içermektedir, yani çekirdek, tedavi edici olarak etken madde veya maddelerin dağıtıldığı bir polimer matris olmaktadır. Bu polimer bileşimler, istenilen salınım oranlarına göre seçilmektedir. Salınım oranları zar vasıtasıyla veya çekirdek ile birlikte zar vasıtasıyla kontrol edilebilmektedir ancak salınım oranı sadece çekirdek vasıtasıyla da kontrol edilebilmektedir. Bundan dolayı öncelikle tedavi edici olarak etken maddenin salınımını düzenleyen zarın hasar alması durumunda bile madde veya maddeler, tamamıyla kontrolsüz bir şekilde salınamayacaktır böylelikle hasta için yan etkilere neden olacaktır

- 25 Çekirdeğin ve/veya zarın polimer bileşimi, rahim içi sistemin düzensiz endometriyal kanamayı bastırabilen ve/veya önleyebilen tedavi edici olarak bir etken madde olarak önceden belirlenmiş yeterli bir miktarda levonorgestrel ve indometasin salması için seçilebilmektedir.

- 30 Uygulama sisteminin iki rezervuardan oluştuğu yapılandırılmaya göre söz konusu rezervuarlar, rahim içi sistemin gövdesi üzerine ayrı bir şekilde konumlandırılabilir. Ayrıca, diğerinin içine biri veya diğerinin üzerine biri olarak da konumlandırılabilir, burada birbirlerinin yanına bağlanabilmektedir veya bir aynaya zar vasıtasıyla veya etkisiz bir plasebo kompartıman vasıtasıyla birbirinden ayrılabilir.

Bir ayırma zarı veya etkisiz bir plasebo segmentinin rezervuarlar veya çekirdek segmentlerini ayırmak için kullanılması bir avantaj, salınım oranlarının daha kolay bir şekilde kontrol edilebilir olması, çünkü etken maddeler arasında hiçbir etkileşim bulunmamaktadır veya sadece minimal bir etkileşim bulunmaktadır. Bir ayırma zarı ve bir plasebo segmentinin malzemesi ve kalınlığı, etken maddelerin permeasyonunu önlemek için malzemenin kapasitesine dayanmaktadır. En ideal şekilde ayırma zarı veya plasebo segmenti tamamıyla etken maddelerin karışmasını önlemektedir, aksi takdirde salınım şeklini bozabilmektedir. Herhangi bir yapı kombinasyonu doğal olarak ve buluşun kapsamı dahilinde muhtemeldir.

10

Bu zar, örneğin çekirdeğin bir segmenti gibi sistemin sadece bir kısmını kapsayabilmektedir veya tamamıyla rezervuarı kapsayabilmektedir, böylelikle yayılma derecesi, örneğin malzemelerin seçimi ve etken maddelerin seçimi gibi çok sayıda etkenlere dayanarak değişiklik göstermektedir. Zarda kullanılan polimer bileşim, tedavi edici şekilde etken maddelerin önceden belirlenmiş, sabit salınım oranlarına izin verecek şekilde olmaktadır. Zarın kalınlığı, kullanılan malzemelere ve etken maddeler ve ayrıca istenilen salınım profillerine dayanmaktadır ancak genellikle kalınlık çekirdek üyenin kalınlığından daha küçüktür.

15

Bu zar, birden fazla tabaka içerebilmektedir. Her bir tabaka, belirli bir kalınlığa sahiptir ve tabakaların kalınlığı aynı veya farklı olabilir. Farklı zar tabakalarının kalınlıkları olarak veya malzeme olarak veya her ikisi olarak kombinasyonu, etken maddelerin salınım oranlarının kontrol edilmesine dair bir olanağa sahiptir.

20

Polimer bileşimler, yani çekirdeğin polimer bileşimleri, zar ve muhtemel plasebo segmenti veya etkisiz plasebo segmenti aynı veya farklı olabilir ve tek bir polimer olarak kalabilmektedir veya polimer bileşim, iki veya daha fazla polimerden oluşabilmektedir.

25

Prensipte biyobozunur veya biyobozunmayan herhangi bir polimer, biyo-uyumlu olduğu sürece açılabilir. Teknikte bilindiği üzere tedavi edici olarak etken maddenin uygulama sistemine dayanan bir polimerden salınım kinetikleri; moleküler ağırlığı, çözünürlüğüne, yayılma gücüne ve tedavi edici olarak etken maddenin yüküne ve ayrıca polimerin özelliklerine, tedavi edici olarak etken maddenin yüklenme yüzdesine, tedavi edici olarak etken maddenin yüzeyine ulaşmak için araç gövdesi boyunca yayılması gerektiği uzaklığı ve herhangi bir matrisin veya zarın özelliklerine dayanmaktadır.

30

35

Polisiloksanlar, özellikle poli(dimetil siloksan) (PDMS), ilaçların permeasyon oranını düzenleyen bir zar veya matris olarak kullanılmak için yüksek derecede uygundur. Polisiloksanlar fizyolojik olarak inertlerdir ve tedavi edici olarak etken maddenin geniş bir grubu, gerekli güç özelliklerine sahip olan polisiloksan zarların içine girebilmektedir. Tedavi edici olarak etken maddelerin permeasyon oranı polimerik malzemenin uygun bir şekilde değiştirilmesi vasıtasıyla, örneğin malzemenin hidrofilik veya hidrofobik özelliklerinin ayarlanması vasıtasıyla istenilen bir düzeyde ayarlanabilmektedir. Literatürden bilinen örnek olarak poli(etilen oksit) grupları veya trifloropil grupları bir PDMS polimere eklenmesi, tedavi edici olarak etken maddelerin permeasyon oranını değiştirmektedir.

10

Dimetilsiloksanlar ve metilvinilsiloksanlar kopolimerleri, etilen/vinil asetat kopolimerleri (EVA), polietilen, polipropilen, etilen/propilen kopolimerleri, akrilik asit polimerleri, etilen/etil akrilat kopolimerleri, politetrefloroetilen (PTFE), poliüretanlar, termoplastik poliüretanlar ve poliüretan elastomerleri, polibutadien, poliizopren, poli(metakrilat), polimetil metakrilat, stiren-butadien-stiren blok kopolimerleri, poli(hidroksietil-metakrilat) (pHEMA), polivinil klorür, poliviniy asetat, polieterler, poliakrilo-nitriller, polietilen glikoller, polimetilpenten, polibutadien, polihidroksi alkanoatlar, poli(laktik asit), poli(glikolik asit), polianhidritler, poliortoesterler, hidrofilik hidrojel gibi hidrofilik polimerler, çapraz bağlı polivinil alkol, neopren kauçuk, butil kauçuk, kür katalistleri mevcudiyetinde çapraz bağlama maddelerinin eklenmesini takiben oda sıcaklığında elastomerlere sertleştiren oda sıcaklığında sertleştirici tipte hidroksil-uçlu organopolisiloksanlar, oda sıcaklığında veya yüksek sıcaklıklarda hidrosililasyon vasıtasıyla kür yapılan bir- veya iki-bileşenli dimetilpolisiloksan bileşimleri ve ayrıca bunların karışımları açılanmaktadır. Uygun malzemelerin yukarıda belirtilen homopolimerlerin kopolimerlerinden oluşturulabileceği teknikte uzman kişiler için barizdir.

25

Malzemenin yapısal bütünlüğü, silika veya diatomik toprak gibi bir parçacık malzemenin eklenmesiyle geliştirilebilmektedir. Bu elastomerler, ayrıca, tüm katkı maddelerinin hastaya biyouyumlu ve zararsız olması gerektiğini göz önünde bulundurarak elastomerin hidrofilik veya hidrofobik özelliklerini ayarlamak için başka katkı maddeleri ile karıştırılabilmektedir.

30

Çekirdek ve zar, ayrıca, örneğin maddenin başlangıç büstünü kabul edilen veya istenen düzeye ayarlamak için siklodekstrin türevler gibi kompleks oluşturma maddeleri gibi tedavi edici maddelerin bir veya birkaçının salınım oranını daha da ayarlamak için ilave malzeme içerebilmektedir. Yüzey aktif maddeler, köpük önleyici maddeler, çözündürücüler veya absorpsiyon geciktiriciler veya söz konusu maddelerin herhangi ikisi veya daha fazlasının bir karışımı gibi yardımcı maddeler, uygulama sisteminin gövdesine istenilen fiziksel özellikleri

35

uygulamak için eklenebilmektedir.

Bir yapılandırılmaya göre çekirdek ve zar, en az bir elastomer ve muhtemelen çapraz bağlanmayan bir polimer içeren bir siloksan bazlı elastomer bileşiminden yapılmaktadır.

5

“Elastomer bileşimi” terimi, zorlama dolayısıyla neden olunan deformasyonunun, elastomerin şeklinin zorlama sonrasında belirli bir düzeye kadar düzelmesi için geri döndürülebilir olan bir tekli elastomer anlamına gelmektedir. Elastomer bileşimi, ayrıca, birbiriyle karıştırılmış iki veya daha fazla elastomerden yapılabilmektedir.

10

“Siloksan bazlı elastomer” terimi, ikamelerin çoğunlukla düşük alkil, tercihen 1 ila 6 karbon atoma sahip alkil gruplar veya fenil gruplar olduğu poli (iki ikameli siloksanlardan) yapılan elastomerleri kapsadığını anlaşılabacaktır burada söz konusu alkil veya fenil ikameli veya ikamesiz olabilmektedir. Bu türün geniş çapta kullanılan ve tercih edilen polimeri, poli(dimetilsiloksan) (PDMS) olmaktadır

15

Elastomer bileşimi aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmektedir

- poli(dimetilsiloksan) (PDMS) içeren bir elastomer bileşim,
- 20 - siloksan ünitelerin silikon atomlarına bağlanan 3,3,3-trifloropropil grupları içeren bir siloksan bazlı elastomer içeren bir elastomer bileşim,
- poli(alkilen oksit) grupları içeren bir elastomer bileşim, poli(alkilen oksit)’de silikon-karbon bağları ile polisiloksan ünitelerine bağlanan alkoksi-uçlu greftler veya bloklar olarak veya söz konusu formları bir karışım olarak mevcuttur,
- 25 - ve bunları en az ikisinin bir kombinasyonu

Buluşun tercih edilen bir yapılandırılmasına göre, siloksan bazlı elastomerde siloksan ünitelerinin silikon atomlarına bağlanan 1 ila yaklaşık %50 ikameler, 3,3,3-trifloropropil gruplar olmaktadır 3,3,3-trifloropropil gruplar olan ikamelerin yüzdesi, örneğin %5 ila 40 , %10 ila 35, %1 ila 29 veya %15 ila 49.5 olabilmektedir. “Yaklaşık %50” terimi, 3,3,3-trifloropropil ikamenin aslında bir şekilde %50’nin altında olduğu anlamına gelmektedir, çünkü polimer, vinil veya vinil-uçlu gruplar gibi çapraz bağlanabilir grupları belirli bir miktarda (ikamelerin yaklaşık %0.15’i) içermelidir.

35 Buluşun başka bir tercih edilen yapılandırılmasına göre siloksan bazlı elastomer, poli(alkilen

oksit) grupları söz konusu elastomerde polisiloksan ünitelerin alkoksi-uçlu greftleri olarak veya bloklar olarak mevcut bulunması için poli(alkilen oksit) içermektedir, söz konusu greftler veya bloklar, silikon-karbon bağları ile polisiloksan ünitelere bağlanmaktadır. Yukarıda belirtilen poli(alkilen oksitler) tercihen poli(etilen oksit) (PEO) grupları olmaktadır.

5

Uygun polimerlerin hazırlanmasıyla yönelik yöntemler, örneğin WO 00/00550, WO 00/29464 ve WO 99/10412 sayılı uluslararası patent başvuru belgelerinde (her biri Leiras Oy'a tahsis edilmektedir) verilmektedir.

10 Tedavi edici olarak etken madde.

Progestojenik bileşik, levonorgestrel olmaktadır.

15 Buluşla birlikte endometriyal kanamayı önlemek veya baskılamak için kullanılabilen tedavi edici olarak etken madde indometasin olmaktadır.

Levonorgestrel'in salınımı, tercihen, bir ila on yıl veya bir ila beş yıl veya tercihen üç ila beş yıl sürmelidir, ve ilave ilaçların salınımından en az bir hafta ila en fazla beş yıl veya bir hafta ila bir yıl veya tercihen bir hafta ila altı ay sürmelidir.

20

Uygulama sistemine dahil edilen tedavi edici olarak etken maddelerin miktarı, yani levonorgestrel ve indometasin, belirli tedavi edici olarak etken maddeye ve rahim içi sisteminin terapiyi sağlamasını beklediği süreye göre değişiklik göstermektedir. Araca dahil edilen tedavi edici olarak etken maddenin miktarı ile ilgili herhangi bir kritik üst sınır bulunmamaktadır, çünkü dozajların uygulanması için rezervuarların seçilen gövde yapısına, boyutuna, şekline ve sayısına dayanarak değişiklik gösterebilmektedir ve modifiye edilebilmektedir. Alt sınır, tedavi edici olarak etken ajanın etkililiğine ve beklenen salınım süresine dayanmaktadır.

25

30 Buluşa göre uygulama sistemi, kontrasepsiyon ve/veya hormon terapisinde kullanılmak için ve endometriyal kanamanın baskılanması veya önlenmesi için söz konusu tedavi edici etken bileşik ile ilgili salınım hızları ve yeterli miktarları sağlamaktadır. Salınıma yönelik söz konusu yeterli miktarlar ve hızlardan, gerekli salınım süresi boyunca süredeki herhangi bir noktada bileşiklerin güvenli ve yeterli derecede etkili bir miktarı salınmaktadır. Özellikle
35 levonorgestrel'in salınım profili, çok aşırı olamaz. Gerekli ortalama salınım, kullanıma

dayanmaktadır. Kontrasepsiyonda kullanılmı için sonraki bir yapılandırılmada bile ortalama salınım çok düşük olamaz. Teknikte uzman bir kişi, uygulama sisteminin her bir spesifik uygulaması için gerekli tedavi edici olarak etken maddenin miktarını kolaylıkla belirleyebilmektedir.

5

Tedavi edici indometasin dozajı endometriyumdaki lokal aktiviteler dolayısıyla ayarlanmaktadır. Sistemik uygulama için gerekende önemli derecede daha az dozajlar, rahim içi sistem tarafından salındığı takdirde yeterli olmaktadır. Düşük dozaj, günlük oral olarak verilen toplam 4 ila 6 g dozajlardaki traneksamik asidin farmakolojik eşdeğerliği aralığında olmalıdır.

10

Tercihen, levonorgestrelin miktarı ve ayrıca endometriyal kanamayı önleyebilen veya baskılabilen indometasinin miktarı ağrıya yaklaşık %50 ila %60 arasında değişmektedir, çekirdek matris ile karşılaştırıldığında tercih edilen miktar ağrıya %5 ila 50 olmaktadır. Tedavi edici olarak etken maddenin miktarıyla ilgili diğer muhtemel aralıklar, ağrıya %0.5 ila 60, ağrıya %5 ila 55, ağrıya %10 ila 50, ağrıya %25 ila 60, ağrıya %40 ila 50 ve ağrıya %5 ila 40'tır.

15

Rahim içi uygulama sistemlerinin üretimi

20

Söz konusu başvuruda belirtilen uygulama sisteminin şekli ve boyutu, uterusun kavitesinin boyutları dahilinde teknikte uzman kişi tarafından seçilebilmektedir. Buluşa göre sistemlerin insanlara ve memeli hayvanlara uygulanmak üzere tasarlanabildiğinin kanıtlanmaktadır.

25

Bir rahim içi uygulama sistemi tercihen sistemin çerçevesini oluşturan bir gövde ve gövdeye bağlanan tedavi edici olarak etken maddeler barındıran bir rezervuar veya rezervuarlar içermektedir. Genelde kullanılan bir rahim içi sistemi, herhangi bir biyouyumlu malzemeden üretilmiş bir T şekilli nesne olmaktadır ve bir ucunda iki kol içeren enine elemana sahip bir dikine elemandan oluşmaktadır. Bu dikine eleman ve enine eleman, sistem rahimde konumlandırıldıkça büyük ölçüde T şekilli bir parça oluşturmaktadır. Bu ilaç rezervuar veya rezervuarlar, dikine elemana veya enine elemana veya elemanların veya her ikisi dikine elemana ve enine eleman(lar)a bağlanabilmektedir. Rahim içi sistemin gövdesi, doğal olarak, şekilleri ve boyutları endometriyal kavitenin boyutuna ve geometrisine uyduğu takdirde devamlı eğimli şekiller, dairemsi, açılmış oval şekilli, kalkan şekilli veya poligonal gibi çeşitli formlara sahip olabilmektedir.

30

35

Söz konusu sistemlerin üretilmesi, teknikte iyi bilinmesine rağmen aşağıda açıklanmaktadır

5 Bu gövde ve rezervuar(lar), montajlarını takiben aynı anda veya ayrı olarak üretilebilmektedir. Gövde, tercihen enjeksiyon veya basınçla kalıplama vasıtasıyla üretilebilmektedir. İlaç içeren çekirdekler, örneğin yukarıda belirtildiği üzere polidimetilsiloksan (PMDS) veya polimer bileşim oluşturan bileşenler gibi çekirdek matris malzemesi içerisinde tedavi edici etken maddenin veya maddelerin karıştırılmasıyla üretilebilmektedir; kaplama, dökme, ekstrüzyon vasıtasıyla veya teknikte bilinen diğer uygun yöntemler vasıtasıyla istenilen şekle işlenebilmektedir.

Eğer varsa, zar tabakası basma veya enjeksiyon ile kaplama yöntemlerinin kullanılması, spreyleme veya daldırma gibi bilinen yöntemlere göre çekirdek üzerine uygulanabilmektedir. Bir alternatif olarak, önceden üretilmiş zar tüpü, örneğin uygun bir araç ile veya örneğin hava gibi basınçlı gazın kullanılmasıyla veya kabarması sonrasında zar tüpünün çekirdek üzerine yerleştirildiği sikloheksan, diglim, izopropanol gibi uygun bir çözeltide veya çözeltilerin bir karışımında bunun kabartılması ile mekanik olarak genişletilebilmektedir. Çözelti buharlaştığında zar, çekirdekte sıkışmaktadır

20 Rezervuar, farklı yöntemlerin kullanılmasıyla çerçeve üzerine takılabilmektedir. Bu çerçeve, içi boş tüp gibi bir rezervuarı, tercihen öncelikle örneğin basıncın kullanılmasıyla veya çözeltilerin kabarmasıyla rezervuar tüpünün çapını belli bir dereceye kadar genişletilmesi ve sonrasında rezervuarı basit bir şekilde uzatma bölümüne kaydırılması veya uzatma bölümünün içi boş rezervuara eklenmesi vasıtasıyla üzerine kurulduğu uygun bir noktada bir metal veya polimer şaft, çekirdek, rot, pim veya benzeri bir formda dikine bir uzatma bölümü içermektedir. Öncelikle içi boş tüp benzeri çekirdeğin gövdeye birleştirilmesi ve sonrasında zarın çekirdek üzerine birleştirilmesi de mümkün olmaktadır. Rezervuarı çerçeveye bağlanmasında yönelik diğer yöntemler, örneğin bilinen kaynak tekniklerini, bir yapıştırıcı kullanılması veya özel metal veya polimer eklerin, klipslerin, bağlantı elemanlarını, adaptörlerinin, mandal tipi araçları veya kışkaçları ve benzerinin kullanılması içermektedir.

Gerekli görüldüğü takdirde, bu şekilde elde edilen rezervuarları biri veya her biri, örneğin bir yapıştırıcı veya silikon zamlı damlasının uygulanması gibi bilinen tekniklerin kullanılmasıyla sızdırmaz hale getirilebilmektedir.

Uygulama sistemi, daldırma, spreyleme, enjeksiyon kaplama ve benzeri gibi bilinen teknolojilerin kullanılmasıyla gövdenin çekirdek malzeme içeren ilaç ile kaplanmasıyla üretilebilmektedir. Rezervuarların birbirinin içinde olduğu yapılandırılmaya göre uygulama sistemi, örneğin öncelikle gövdenin tercihen bir zar tabakasıyla takiben polimer tabaka içeren bir progestojen ile kaplanması ve sonrasında sistemin endometrial kanamayı önleyebilen veya baskılabilen tedavi edici etken bir madde içeren polimer tabaka ile ve gerektiğinde sonrasında dış zar tabakasıyla kaplanmasıyla üretilebilmektedir.

Çekirdekleri birkaç kısımdan veya segmentten oluşan rezervuarlar da örneğin FI 97947 sayılı Finlandiya patent dokümanında tanımlanan ortak ekstrüzyon yönteminin kullanılmasıyla hazırlanabilmektedir. Tedavi edici bir etken madde, çekirdek matrisi polimer bileşimi içerisinde karıştırılmaktadır ve bilinen ekstrüzyon yöntemlerinin kullanılmasıyla istenilen şekle ve boyuta işlenmektedir. Sonrasında zar tabakası, çekirdek segmentlerinin her birinin herhangi bir etken madde olmadan başka bir segment ile takip edildiği ekstrüdere beslenmesi ile veya ekstrüzyon prosesi boyunca bir ağızla zar oluşturmak için zar malzemesi ile doldurulacak olan, segmentler arasında hava ile dolu olan boş bir alanın bırakılmasıyla önceden üretilmiş çekirdekler üzerine uygulanabilmektedir.

Sistemin gövdesi, ayrıca, ekleme adımı boyunca, aracın kullanımı boyunca veya aracın kaldırılması boyunca çekirdekleri ve rezervuarların yerinde tutacak spesifik kilitleme vasıtaları içerebilmektedir. Örneğin X ışığında veya ultrason muayenesinde rahim içi sistemin görselleştirilmesini ve tespitini geliştirmek için bu sistem, gövdede veya rezervuarda inert metal klipler, halkalar veya kollar veya gövdenin en az bir kısmında bir inert metal kaplama, veya gövdenin ham maddeleri ile karıştırılan metal toz, metal partikülleri veya X-ışın kontrast maddeleri, bileştirme adımı boyunca sistemin çekirdek matrisi veya zarı veya bir IUS'nin gövdesine metalik bir lupun bağlanması içerebilmektedir.

Buluşa göre bu uygulama sistemi, istenildiği gibi herhangi bir boyutta üretilebilmektedir, tam boyutu memeliye ve belirli bir uygulamaya dayanmaktadır. Pratikte uygulama sisteminin boyutları uterusin kavitesinin boyutuna yakın olmalıdır. Kadınlar için IUS gövdesinin uzunluğu normalde 20 ila 40 mm, tercihen 25 ila 38 mm aralığında olmaktadır ve gövdenin genişliği, endometrial kavitenin fundus bölümünün genişliğine genellikle denk gelecek şekilde 20 ila 32 mm aralığında olmaktadır. Gövdenin çapraz kesitsel çapı 1 ila 4 mm, tercihen 1.5 ila 3 mm aralığında olmaktadır.

İlaç uygulama sisteminin çekirdeklerinin uzunlukları istenilen performansa verilmek üzere seçilmektedir. Çekirdek uzunlukları oranları verilecek her bir ilacın istenilen oran ve dozajı dahil olmak üzere belirli tedavi edici uygulamaya dayanacaktır. Rezervuar ve ayrı bir çekirdek segmentinin uzunluğu, örneğin 1 ila 35 mm olabilmektedir. Rezervuarlar veya çekirdek segmentlerini ayrı bir plasebo segmentinin uzunluğu genellikle 1 ila 5 mm arasında değişiklik göstermektedir ve etken malzemelerin permeasyonunu önlemeye yönelik kapasitesine ve malzemenin niteliğine dayanmaktadır.

Bir ayırma zarfının kalınlığı yaklaşık 0.2 ila 5 mm olabilmektedir. Kalınlık, yani çekirdeğin veya çekirdek segmentinin dışı çapı 0.1 ila 5.0 mm, tercihen 0.2 ila 3.5 mm olabilmektedir. Çekirdeği veya çekirdek segmentini kaplayan zarfın kalınlığı 0.1 ila 1.0 mm, tercihen 0.2 ila 0.6 mm olmaktadır.

DeneySEL KİSİM

Aşağıda açıklanmaktadır.

Referans Örneği 1

Çekirdek hazırlama

Ağırlıkça 45 ölçek levonorgestrel, ağırlıkça 10 ölçek traneksamik asit ve ağırlıkça 50 ölçek poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan) ve ağırlıkça 1.2 ölçek diklorobenzoilperoksit-polidimetilsiloksan pastası (diklorobenzoilperoksidin %50'si), bir 2 merdaneli hadde ile karıştırılmıştır. Karışım, kalınlığı 0.8 mm ve dışı çapı 2.8 mm olan bir duvar ile tüp benzeri bir şekle ekstrüde edilmiştir, çapraz bağlanmanın gerçekleştiği 15 dakika boyunca + 150°C'de 15'a kurlenmiştir. Çapraz bağlanan çekirdek, 24 mm uzunluğunda kesilmiştir.

Uygulama sisteminin hazırlanması

Çekirdek, sikloheksanda kabartılmıştır ve IUS gövdesi üzerine çekilmiştir. Sikloheksanın buharlaşması olarak sağlanmıştır.

Referans Örneği 2

Çekirdek hazırlama

- Ağırlıkça 50 ölçek levonorgestrel, ağırlıkça 50 ölçek poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan) ve ağırlıkça 1.2 ölçek diklorobenzoilperoksitpolidimetilsiloksan pastası (diklorobenzoilperoksidin %50'si), bir 2 merdaneli hadde ile karıştırılmıştır. Karışım, duvar kalınlığı 0.8 mm ve dış çap 2.8 mm olan tüp benzeri bir forma ekstrüde edilmiştir, çapraz bağlanmanın gerçekleştiği 15 dakika boyunca + 150°C'de ısıyla kür yapılmıştır. Çapraz bağlanan çekirdek, 15 mm uzunluğunda kesilmiştir.
- 10 İkinci çekirdek, levonorgestrel yerine ağırlıkça 10 ölçek danazol kullanılarak benzer bir şekilde hazırlanmıştır. Çapraz bağlanan çekirdek, 8 mm uzunluğunda kesilmiştir.

Zar hazırlama

- 15 99 ölçek silika dolgulu poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan), 10 ppm Pt-katalizörü (reaksiyonun türüne göre) ve 0.03 ölçek inhibitör (etinil sikloheksanol) ve yaklaşık 0.6 ölçek poli(hidrojenmetilsiloksan-ko-dimetilsiloksan) çapraz bağlayıcı, bir 2 merdaneli hadde ile karıştırılmıştır. FI 97947 sayılı patent dokümanında açıklanan yöntemle dayanarak zar malzemesi, çekirdekler arasında zar malzemesi tarafından doldurulacak boş alan bırakarak
- 20 yukarıda hazırlanan iki çekirdeğin iç nozül aracılığıyla kalıba aynı anda eklenmesi vasıtasıyla bir tüp benzeri şekle birlikte ekstrüde edilmiştir. Zarın duvar kalınlığı 0.23 mm olmuştur. Çekirdekler arasında oluşturulan ayırma zarının kalınlığı 0.8 mm olmuştur.

Referans Örneği 3

25

Çekirdek hazırlama

- Vinil-metil-silaksonda 54 ölçek ticari poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan), ağırlıkça 45.5 ölçek levonorgestrel, 0.4 ölçek poli(hidrojenmetilsiloksan-ko-dimetilsiloksan) çapraz
- 30 bağlayıcı, 0.02 ölçek etinil sikloheksanal inhibitör ve 10 ppm Pt-katalizörü (reaksiyon türlerine göre), bir yoğurma haddesinde karıştırılmıştır. Karışım, duvar kalınlığı 0.7 mm olan bir tüp benzeri forma ekstrüde edilmiştir ve 30 dakikalığına +115°C'de ısıyla kürlenmiştir ve soğutulmuştur.

- 35 İkinci çekirdek, 79.5 ölçek ticari poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan) kullanılarak benzer

bir şekilde ve mefenamik asidin ağırlıkça 20 ölçek levonorgestreli yerine hazırlanmıştır

Zar hazırlama

- 5 9 ölçek α,ω -divinileter uçlu poli(etilen oksit)-b-poli(dimetilsiloksan) çoklubluk kopolimer (PEO-b-PDMS), 89 ölçek silika dolgulu poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan), 10 ppm Pt-katalizör (reaksiyon türüne göre), 0.03 ölçek inhibitör (etinil sikloheksanol) ve yaklaşık 2 ölçek poli(hidrojenmetilsiloksan-ko-dimetilsiloksan) çapraz bağlayıcı, iki merdaneli bir haddede karıştırılmıştır. Karışım, duvar kalınlığı 0.2 mm olan bir tüp benzeri forma ekstrüde edilmiştir ve 150°C'de 24 saat kürlenmiştir.

Uygulama sisteminin hazırlanması

- 15 Çekirdek, izopropanolda kabartılmıştır ve her iki çekirdek üzerine çekilmiştir. İzopropanolun buharlaşmasıyla olarak sağlanmıştır. Rezervuar barındıran levonorgestrel 22 mm uzunluğunda kesilmiştir ve rezervuar barındıran mefenamik asit 4 mm uzunluğunda kesilmiştir. Sonrasında tüp benzeri rezervuarlar, sikloheksanda kabartılmıştır ve esasen dik saplı iç çap ve dış çaplı rezervuarların dış çapından biraz daha az sahip olduğu bir gümüş halka ile rezervuarların birbirinden ayrılmasını sağlayarak bir T şekilli gövdenin dikey sapı üzerine birleştirilmektedir. Sikloheksan tekrar buharlaşmasıyla sağlanmıştır.

Referans Örneği 4

Çekirdek hazırlama

- 25 29 ölçek PEO-b-PDMS, 29 ölçek poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan), 10 ppm Pt-katalizörü (reaksiyon türlerine göre), 0.02 ölçek inhibitör (etinil sikloheksanol) ve yaklaşık 2.4 ölçek poli(hidrojenmetilsiloksan-ko-dimetilsiloksan) çapraz bağlayıcı, bir iki merdaneli hadde ile karıştırılmıştır ve 39 ölçek levonorgestrel eklenmiştir. Karışım, duvar kalınlığı 0.8 mm ve dış çap 2.8 mm olan tüp benzeri bir forma ekstrüde edilmiştir, çapraz bağlanmanın gerçekleştiği 15 dakika boyunca + 150°C'de 24 saat kür yapılmıştır. Çapraz bağlanan çekirdek, 12 mm uzunluğunda kesilmiştir.

- 35 İkinci çekirdek, levonorgestrel yerine ağırlıkça 20 ölçek mefenamik asidin kullanılarak benzer bir şekilde hazırlanmıştır. Çapraz bağlanan çekirdek, 10 mm uzunluğunda kesilmiştir. Üçüncü

çekirdek, bir plasebo segmenti, benzer bir şekilde hazırlanmıştır ancak herhangi bir etken madde eklenmemiştir. Çapraz bağlanan çekirdek, 3 mm uzunluğunda kesilmiştir.

Zar hazırlama

5

9 ölçek PEO-b-PDMS, 89 ölçek silika dolgulu poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan), 10 ppm Pt-katalizörü (reaksiyon türüne göre), 0.03 ölçek inhibitör (etinil sikloheksanol) ve yaklaşık 2 ölçek poli-(hidrojenmetilsiloksan-ko-dimetilsiloksan) çapraz bağlayıcı, iki merdaneli bir haddede karıştırılmıştır. Zar malzemesi, üçüncü çekirdeklerin iç nozül vasıtasıyla (sırasıyla levonorgestrel çekirdek, plasebo, mefenamik asit çekirdeği) art arda kaba eklenmesi ile yukarıda hazırlanan üçüncü çekirdekler ekstrüde edilerek kaplanmıştır. Oluşturulan duvar kalınlığı 0.22 mm olmuştur.

10

Referans Örneği 5

15

Çekirdek hazırlama

24 ölçek PEO-b-PDMS, 24 ölçek poli(dimetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan), 10 ppm Pt-katalizörü (reaksiyon türüne göre), 0.02 ölçek inhibitör (etinil sikloheksanol) ve yaklaşık 2.4 ölçek poli-(hidrojenmetilsiloksan-ko-dimetilsiloksan) çapraz bağlayıcı, bir iki merdaneli hadde ile karıştırılmıştır ve 35 ölçek levonorgestrel ve 14.5 ölçek mefenamik asit eklenmiştir. Karışım, duvar kalınlığı 0.8 mm ve dışı çap 2.8 mm olan tüp benzeri bir forma ekstrüde edilmiştir, çapraz bağlanmanın gerçekleştiği 15 dakika boyunca + 150°C'de ısıyla kür yapılmıştır. Çapraz bağlanan çekirdek, 24 mm uzunluğunda kesilmiştir.

20

25

Zar hazırlama

Trifloropropil-metilsiloksan ünitelerinin %99 mol olduğu; yani trifloropropil ikame derecesinin %49.5 olduğu, yaklaşık 100 ölçek silika dolgulu poli(trifloropropilmetilsiloksan-ko-vinilmetilsiloksan) ve yaklaşık 1.2 ölçek diklorobenzoilperoksit-polidimetilsiloksan pastası (diklorobenzoilperoksitin %50'si), bir 2 merdaneli haddede karıştırılmıştır. Karışım, duvar kalınlığı 0.22 mm olan bir tüp benzeri forma ekstrüde edilmiştir ve ısıyla kürlenmiştir.

30

Uygulama sisteminin hazırlanması

35

Çekirdek, izopropanolda kabartılmıştır ve çekirdek üzerine çekilmiştir. Çözeltinin buharlaşması olanak sağlanmıştır. Sonrasında tüp benzeri rezervuar, siklohekzan ile kabartılmış ve T şekilli bir IUS gövdesi üzerine kurulmuştur. Siklohekzanın buharlaşması tekrar olanak sağlanmıştır. Rezervuarın uçları silikon zambak kullanılarak sızdırmaz hale getirilmiştir.

Uygulama sisteminin hazırlanması Örnekler 2 ve 4

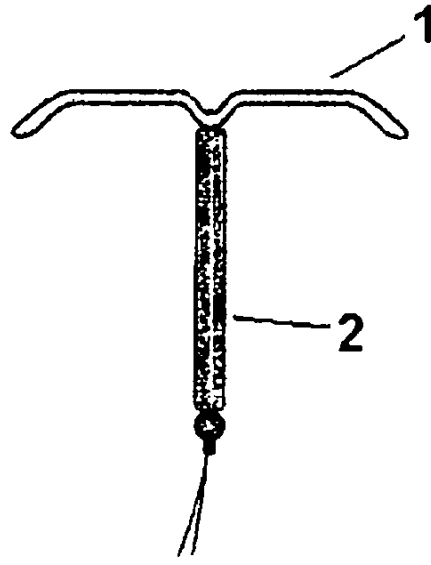
Çekirdek-zar rezervuarı siklohekzanda kabartılmış ve gövdenin sapı içi boş rezervuara eklenmiştir. Siklohekzanın buharlaşması tekrar olanak sağlanmıştır.

İlaç salınım testi

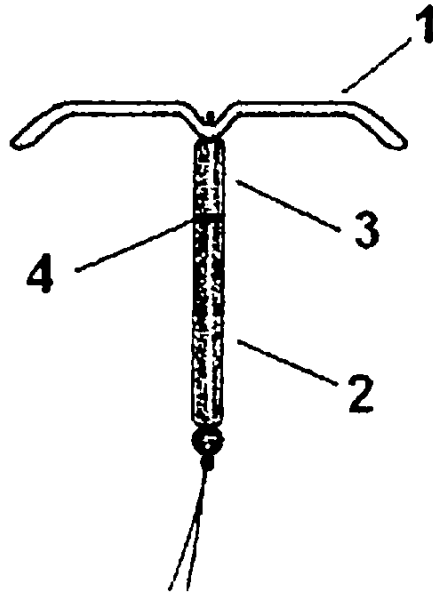
İlacın implanttan salınım oranı aşağıdaki gibi in vitro ölçülmüştür:

Hücre içi uygulama sistemleri, dikey pozisyonda paslanmaz bir çelik tutacı içine bağlanmıştır ve araçları olan tutaçlar, 250 ml'lik dissolüsyon medyumuna barındıran cam şişelere yerleştirilmiştir. Cam şişeler, 37°C'de 100 rpm çalkalamalı su banyosunda çalkalanmıştır. Dissolüsyon medyumuna geri çekilmiştir ve önceden belirlenmiş zaman aralıklarında yeni bir dissolüsyon medyum ile değiştirilmiştir ve salınan ilaç, standart HPLC yöntemleri kullanılarak vasıtasıyla analiz edilmiştir. Dissolüsyon medyumunun konsantrasyonu ve medyumun değişim momenti (çekilme ve yer değiştirme), çökme koşullarının test süresince korunması için seçilmiştir.

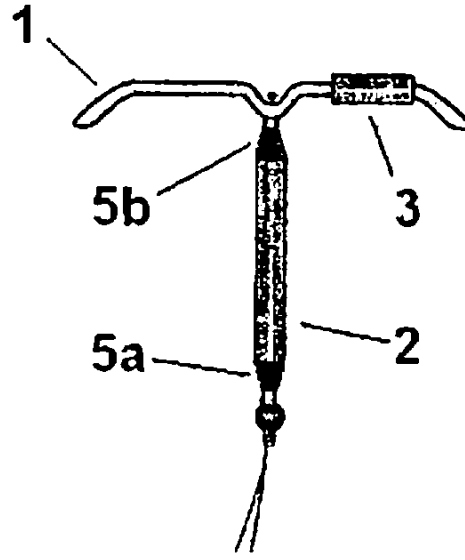
Buluş, belirli yapılandırmalar ve uygulamalar bakımından açıklanmış olsa da teknikte uzman birisi, söz konusu ilke doğrultusunda belirtilen buluşun kapsamını aşmadan ilave yapılandırmalar ve değişiklikler yapabilmektedir. Bu doğrultuda, buradaki şekillerin ve açıklamaların buluşun anlaşılmasını kolaylaştırmak için örnek olarak sunulduğu anlaşılmaktadır.



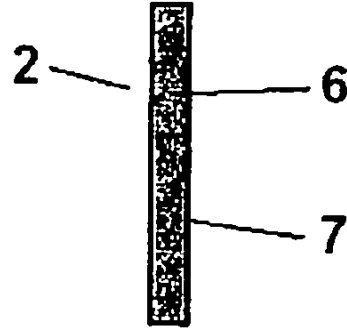
ŞEKİL 1



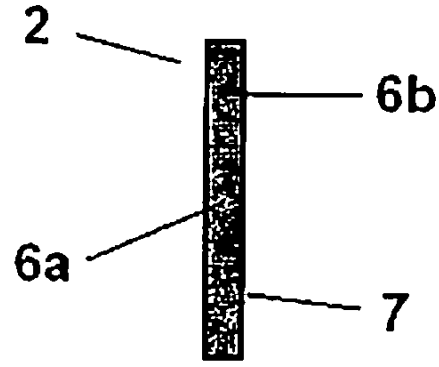
ŞEKİL 2



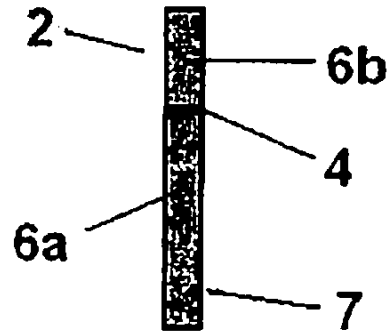
ŞEKİL 3



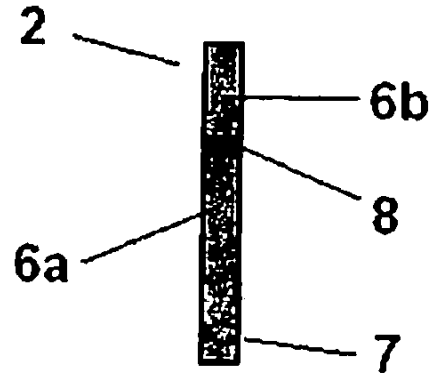
ŞEKİL 4



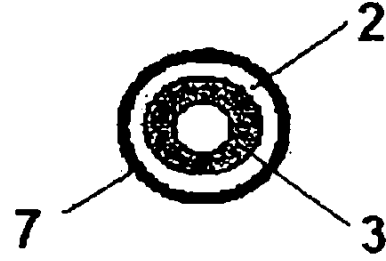
ŞEKİL 5



ŞEKİL 6



ŞEKİL 7



ŞEKİL 8