

(19) DANMARK

(10) DK/EP 1539063 T3



Patent- og  
Varemærkestyrelsen

(12) Oversættelse af  
europæisk patentskrift

- 
- (51) Int.Cl.®: **A 61 F 6/14 (2006.01)**                      **A 61 K 9/00 (2006.01)**
- (45) Oversættelsen bekendtgjort den: **2008-06-09**
- (80) Dato for Den Europæiske Patentmyndigheds bekendtgørelse om meddelelse af patentet: **2008-03-05**
- (86) Europæisk ansøgning nr.: **03797325.2**
- (86) Europæisk indleveringsdag: **2003-09-04**
- (87) Den europæiske ansøgnings publiceringsdag: **2005-06-15**
- (86) International ansøgning nr.: **FI2003000647**
- (87) Internationalt publikationsnr.: **WO2004026196**
- (30) Prioritet: **2002-09-18 EP 02020869**
- (84) Designerede stater: **AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR**
- (73) Patenthaver: **Bayer Schering Pharma Oy, P.O. Box 415, 20101 Turku, Finland**
- (72) Opfinder: **HALLINEN, Esa, Schafmattweg 67 C, 4102 Binningen, Schweiz**  
**LYYTIKÄINEN, Heikki, Onkitie 2, FIN-21100 Naantali, Finland**  
**JÄRVELÄ, Pentti, Mestarinkatu 12, FIN-33720 Tampere, Finland**  
**KIVI, Iikka, Huutokiventie 12, 33960 Pirkkala, Finland**
- 
- (74) Fuldmægtig i Danmark: **Internationalt Patent-Bureau A/S, Rigersgade 11, 1316 København K, Danmark**
- (54) Benævnelse: **Leveringssystem og fremgangsmåde til fremstilling af et leveringssystem**
- (56) Fremdragne publikationer:  
**EP-A1- 0 673 629**  
**US-A- 4 341 728**  
**US-A- 4 578 076**  
**US-A- 5 400 804**



### OPFINDELSENS OMRÅDE

Denne opfindelse angår et leveringssystem omfattende en hovedkonstruktion og mindst én kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning, hvilken kapsel har i det mindste en første ende og en anden ende. Denne opfindelse angår yderligere en fremgangsmåde til fremstilling af et leveringssystem, hvilket system omfatter en hovedkonstruktion og mindst én kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning.

### OPFINDELSENS BAGGRUND

10 De publikationer og andre materialer, der anvendes heri til at belyse opfindelsens baggrund, og især sagerne, som giver yderligere detaljer med hensyn til udøvelsen, kan være nyttige for forståelse af opfindelsen.

Leveringssystemet diskuteret i denne ansøgning dækker hovedsageligt intrauterine systemer (IUS), intracervikale systemer og intravaginale systemer. Systemerne består sædvanligvis af en hovedstruktur og en kapsel indeholdende ét eller flere farmaceutisk aktive midler. Et almindeligt anvendt intrauterint system er et T-formet objekt fremstillet af plastmateriale, hvilket objekt består af et langstrakt element, der i den ene ende har et tværgående element omfattende to vinger, hvor det langstrakte element og det tværgående element danner et i det væsentlige T-formet emne, når systemet er anbragt i livmoderen. Det langstrakte element har for eksempel en kobbertråd viklet delvist omkring sig, hvilken tråd er i stand til at frigive kobberioner (og svarer til den ovennævnte kapsel indeholdende det farmaceutisk aktive middel). Der findes også IUS'er, der er i stand til at frigive hormoner eller andre aktive midler, og de anvendes enten til svangerskabsforebyggelse eller til behandling af hormonale lidelser. Foruden T-formede IUS'er kendes der også systemer med facon som for eksempel en ring, et "7" eller et "S". Lignende konstruktioner anvendes til de intracervikale og intravaginale systemer.

Fremgangsmåden til fremstilling af disse systemer består sædvanligvis af separat fremstilling af hovedstrukturen og kapslen efterfulgt af samling deraf. Samlingen udføres sædvanligvis ved blot at trække kapslen over hovedstrukturen, for eksempel over én af vingerne. I begyndelsen af systemets anvendelse sidder kapslen stramt på hovedstrukturen. I slutningen af anvendelsesperioden, typisk når kapslen har frigivet 30 - 60 % af sit indhold af det aktive middel, løsner den imidlertid op og kan løsrive sig fra hovedstrukturen

enten under anvendelsen eller på tidspunktet for fjernelse af systemet fra legemshulen.

Systemerne indføres sædvanligvis i den hensigtsmæssige legemshule ved hjælp af en indføringsindretning. Der findes flere typer indføringsindretninger til anbringelse af intrauterine systemer. Den mest almindelige indføringsindretning til T-formede IUS'er består af et beskyttende rør, som har en skyder med et håndtag indeni. Ved forberedelse af anbringelse af systemet i livmoderen, trækkes det IUS, som er placeret i enden af skyderen, tilbage mod håndtaget, således at systemet kommer ind i røret, og vingerne af det tværgående element af systemet bøjer mod hinanden. Derefter indføres det beskyttende rør med sit indeholdte IUS gennem cervikalkanalen. Når systemet er korrekt anbragt, frigives det ved at trække det beskyttende rør tilbage i retningen udad. Vingerne af det tværgående element folder sig derefter ud, og systemet antager "T"-facon.

Der er et problem med indføringsindretningerne af T-formede systemer og andre systemer som beskrevet ovenfor med hensyn til placeringen af kapslen over hovedstrukturen, når det beskyttende rør trækkes tilbage i retningen udad. Den indre diameter af indføringsindretningen bør være tilstrækkeligt større end den ydre diameter af systemet, der skal indsættes, for at undgå forskydning eller fuldstændig løsrivelse af kapslen. Der skal imidlertid tages højde for, at de halvkugleformede endestykker af det tværgående elements vinger er små i forhold til diameteren af det beskyttende rør. Det er derfor ekstremt vigtigt, at disse endestykker er i den helt korrekte position i forhold til kanten af det beskyttende rør på tidspunktet for indføring af systemet i livmoderen, og derfor kan den indre diameter af det beskyttende rør ikke være væsentligt større end den ydre diameter af systemet. Forskellen mellem diametrene er typisk 0,05 - 0,1 mm. Systemet sælges sædvanligvis anbragt i indføringsindretningen, men hvis lægen ved en fejl frigiver systemet for tidligt, kan det være meget vanskeligt igen at anbringe det korrekt i indføringsindretningen.

Ukorrekt anbringelse af systemet i indføringsindretningen kan forårsage forskellige problemer, såsom forskydning af kapslen på hovedstrukturen, deformation af kapslen, svækkelse af kapslen eller løsrivning af kapslen.

Forskydningen af kapslen kan for eksempel ske på en sådan måde, at kapslen forskubbes mod vingen af det T-formede system, således at faconen

ændres til Y og korrekt placering af vingerne forhindres, hvilket således hindrer anvendelse af systemet. Svækkelsen eller deformationen af kapslen kan ændre frigivelsen af det aktive middel fra kapslen.

Som diskuteret ovenfor kan der forekomme i det væsentlige to problemer under fremstilling af systemerne, deres indføring i den hensigtsmæssige legemshule af en patient og deres anvendelse. Disse problemer er, hvordan hovedstrukturen og kapslen kan samles, og hvordan hovedstrukturen og kapslen kan holdes sammen under indføringen og anvendelsesperioden af systemet, som kan være flere år, typisk op til fem år.

10 Nogle løsninger på disse problemer er anført i den kendte teknik. For eksempel beskriver US patent 4,341,728 en fremgangsmåde til fremstilling af et IUS med påkrympning af en medicinpræpareret fastgørelse på en bærer. I denne fremgangsmåde sprøjtestøbes en blanding af silikone og et lægemiddel til dannelse af en muffe, som derefter kvældes ved nedsænkning i et opløsningsmiddel og efterfølgende påføres et skaft af det IUS for at krympe omkring skaftet. Et ydre dække kan anbringes over muffen på en lignende måde. Ulempen ved denne fremgangsmåde er anvendelsen af et opløsningsmiddel. Rester af opløsningsmiddel kan forblive i mufferne og forårsage irritation, når det IUS anbringes i patientens livmoder. Derudover kan en del af lægemidlet  
15 opløses i det anvendte opløsningsmiddel, hvilket således gør, at mængden af lægemiddel i det endelige IUS er mindre end forventet. Denne fremgangsmåde løser heller ikke problemet med at holde kapslen på hovedstrukturen gennem hele systemets anvendelsesperiode.

US patent 3,973,560 beskriver et IUS bestående af en hovedstruktur og en kobbertråd, hvor hovedstrukturens overflade omfatter takker, der virker som styrelister for kobbertråden og holder den på plads. Ulempen ved denne konstruktion er imidlertid, at den ikke er nyttig til leveringssystemer, som frigiver hormoner, eftersom disse systemer ikke omfatter en tråd, men snarere et rør, der i det væsentlige består af en elastomer omfattende ét eller flere  
25 aktive midler.

US-patent 3,656,483 beskriver et IUS, der består af et perforeret rør indeholdende en forsyning af medicin. Medicinen holdes tilstødende perforeringerne ved hjælp af et fjederarrangement.

**FORMÅL MED OG KORT BESKRIVELSE AF OPFINDELSEN**

Formålet med denne opfindelse er at tilvejebringe et leveringssystem ifølge krav 1, hvilket system omfatter en hovedkonstruktion og mindst én kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning, hvor kapslen har i det mindste en første ende og en anden ende, og hvilket system er let at samle og sikrer korrekt placering af kapslen på hovedstrukturen under indføring af systemet i patientens legemshule, under anvendelsesperioden af systemet og under fjernelse af systemet fra legemshulen.

Et yderligere formål med denne opfindelse er ifølge krav 10 at tilvejebringe en økonomisk og hygiejnisk fremgangsmåde til fremstilling af et leveringssystem, hvilket leveringssystem omfatter en hovedkonstruktion og mindst én kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning.

**DETALJERET BESKRIVELSE AF OPFINDELSEN**

Opfindelsen er beskrevet i de vedhæftede krav.

Systemet ifølge opfindelsen er karakteriseret ved, at hovedkonstruktionen har mindst to holdedele, hvor hver holdedel har i det mindste en første ende og en anden ende, hvor den første ende af hver holdedel har en flade, der er indrettet til at vende mod og dække én af de mindst første og anden ender af kapslen, og hvor diameteren af mindst én af holdedele varierer langs dens længde mellem den første ende og den anden ende, og ved, at kapslen er monteret mellem de mindst to holdedele.

Leveringssystemet ifølge opfindelsen har således følgende fordele i forhold til systemerne ifølge den kendte teknik:

- Systemet er lettere at anbringe i indføringsindretningen, for selv hvis kapslen sidder lidt fast i indføringsindretningen, kan kapslen ikke forskydes på hovedstrukturen af systemet.
- Kapslen er fastgjort mellem de mindst to holdedele, således at selv hvis kapslen løsnes under anvendelsen, kan den ikke løsrive sig fra hovedstrukturen af systemet.
- Holdedele kan under fremstillingsfremgangsmåden anvendes til at indikerer den optimale position af kapslen på hovedstrukturen af systemet.

Holdedele er med fordel udformet i en sådan facon, at der ikke er nogen skarpe diskontinuiteter i systemets ydre flade, når systemet er klar til an-

vendelse. En sådan jævn facon muliggør også en lettere fjernelse af systemet fra legemshulen.

I det følgende diskuteres nogle dele af systemet i ental. Det er imidlertid klart for fagmanden, at de samme principper gælder, selv hvis der er mere end én af disse dele i systemet ifølge opfindelsen.

Tværsnitsfaconen og størrelsen af kapslens ender og holdedelens flader kan vælges frit. Den eneste begrænsning er, at holdedelens flade skal dække den ende af kapslen, der vender mod den, som beskrevet ovenfor. Enderne af én kapsel kan have forskellige faconer og størrelser, og holdedelens flader kan også variere fra den ene til den anden. Ifølge en foretrukket udførelsesform af opfindelsen er tværsnitsprofilen af den mindst første eller anden ende af kapslen imidlertid i det væsentlige identisk i størrelse og facon med den flade af holdedelen, som vender mod enden. Ifølge en anden udførelsesform af opfindelsen er tværsnittet af den mindst første eller anden ende af kapslen i det væsentlige mindre end den flade af holdedelen, som vender mod enden.

Ifølge opfindelsen er det også muligt frit at vælge den ydre form af kapslen. Kapslen kan faktisk være enten symmetrisk eller asymmetrisk i forhold til en hvilken som helst akse af kapslen, og den kan have en hvilken som helst ydre form, såsom for eksempel sinusformet eller konisk. Tværsnitsdiameteren af kapslen kan også være konstant eller variabel over de forskellige dimensioner af kapslen. Ifølge én af de foretrukne udførelsesformer ifølge opfindelsen er den ydre form af kapslen således, at den tillader dannelse af et system, hvor der ikke er nogen skarpe diskontinuiteter i den ydre form, som forklaret ovenfor.

Ifølge endnu en anden foretrukket udførelsesform af opfindelsen har holdedelene facon som en keglestub, og den ende af keglestubben, der har den største diameter, er den ende med fladen, som vender mod en ende af kapslen.

Ifølge en udførelsesform af opfindelsen består hovedkonstruktionen af én hoveddel. Ifølge en anden udførelsesform af opfindelsen består hovedkonstruktionen af mindst to hoveddele, såsom to, tre, fire eller fem dele. Det er klart for fagmanden, at der kan anvendes et hvilket som helst antal hoveddele.

Ifølge en yderligere udførelsesform af opfindelsen kan systemet omfatte to eller flere kapsler indeholdende en farmaceutisk sammensætning, typisk to,

tre, fire eller fem kapsler. Det er igen klart for fagmanden, at der kan anvendes et hvilket som helst antal kapsler. Kapslerne indeholder med fordel forskellige farmaceutisk aktive midler. Det er naturligvis også muligt at fremstille et system, hvor alle kapslerne indeholder det samme aktive middel, samt at

5 fremstille et system, hvor mindst én af kapslerne indeholder flere aktive midler. I et sådant tilfælde er det muligt, at alle kapslerne har forskellige frigivelseshastigheder, eller at den anden kapsel først begynder at frigive det aktive middel, når den første kapsels frigivelseshastighed er faldet til under en vis tærskelværdi, og så videre. Sådanne frigivelsesprofiler kan opnås ved at anvende

10 hensigtsmæssige matrixer i kapslerne.

Ifølge endnu en anden udførelsesform af opfindelsen består kapslen indeholdende en farmaceutisk sammensætning i det væsentlige af en biokompatibel polymer og mindst ét farmaceutisk aktivt middel. Polymeren kan med fordel være en elastomer. Når kapslen er fremstillet af en elastomer, som er

15 et elastisk materiale, kan den let trækkes over fastgørelsesmidlet under fremstilling af systemet. En andet fordel ved anvendelsen af et polymermateriale er, at det kan sprøjtetøbes, hvilket således gør fremstillingsfremgangsmåden ifølge denne opfindelse lettere som forklaret nedenfor.

Den biokompatible polymer anvendt i kapslen kan være en hvilken som helst egnet polymer kendt inden for fagområdet, såsom copolymerer af ethen

20 og vinylacetat, polyestere og silikoneelastomerer og deres derivater samt hvilke som helst blandinger deraf. Hovedkonstruktionen er også fremstillet af et egnet polymermateriale, såsom polyethen eller polypropen. Det er naturligvis også muligt at danne hovedstrukturen af et andet materiale end polymer, såsom

25 metal.

Yderligere eksempler på egnede materialer indbefatter polyethylen, polypropylen, polymethylpenten ethylen/propylen-copolymerer, ethylen/ethylacrylat-copolymerer, ethylen/vinylacetat-copolymerer, polycarbonat, polytetrafluorethylen (PTFE), fluorethylenpropylen (FEP), polyvinylidenfluorid (PVDF),

30 polyvinylacetat, polystyren, polyamider, polyurethan, polybutadien, polyisopren, chloreret polyethylen, polyvinylchlorid, vinylchloridcopolymerer med vinylacetat, poly(methacrylat), polymethyl(meth)acrylat, poly(vinyliden)chlorid, poly(vinyliden)ethylen, poly(vinyliden)propylen, polyethylenterephthalat, ethylenvinylacetat, en polyhydroxyalkoanat poly(mælkesyre), poly(glycolsyre), poly(alkyl 2-cyanoacrylater), polyanhydrid, polyorthoestere,

35

ethylen/vinylalkohol-copolymer, ethylen/vinylacetat/vinylalkohol-terpolymer; ethylen/vinyloxyethanol-copolymer, hydrofile polymerer, såsom de hydrofile hydrogeler af estere af acryl- og methacrylsyrer, modificeret kollagen, tværbundet polyvinylalkohol, tværbundet, delvist hydrolyseret polyvinylacetat, silikoneelastomerer, især medicinsk kvalitet- polydimethylsiloxaner, polyvinylmethylsiloxaner, andre organopolysiloxaner, polysiloxan, neoprengummi, butylgummi, epichlorhydringummier, hydroxylterminerede organopolysiloxaner af den vulkaniserende stuetemperaturstype, som hælder til elastomerer ved stuetemperatur efter tilsætning af tværbindingmidler i nærvær af hærdningskatalysatorer, to-komponent-dimethylpolysiloxansammensætninger, som er platinkatalyseret ved stuetemperatur eller under forhøjet temperatur og er i stand til yderligere tværbinding, samt blandinger deraf.

Særligt egnede materialer til kapslen og den mulige membran er en elastomersammensætning omfattende poly(dimethylsiloxan), en elastomersammensætning omfattende en siloxanbaseret elastomer omfattende 3,3,3-trifluorpropylgrupper knyttet til Si-atomerne af siloxanenhederne, en elastomersammensætning omfattende poly(alkylenoxid)grupper, hvilke poly(alkylenoxid)grupper er til stede som alkoxyterminerede grafts eller blokke, der er forbundet til polysiloxanenhederne ved silicium-carbon-bindinger, eller som en blanding af disse former og en kombination af mindst to deraf.

Kapslen anvendt i leveringssystemet ifølge opfindelsen kan være af en hvilken som helst ønsket konstruktion. Et eksempel på en egnet konstruktion er en kombination af en kerne og en membran, hvor kernen omfatter den farmaceutiske sammensætning og er indkapslet i en membran. Leveringshastigheden af den farmaceutiske sammensætning kan så styres af enten kernen eller membranen alene eller af dem begge.

Leveringssystemet ifølge opfindelsen kan være et intrauterint system, et intracervikalt system eller et intravaginalt system, og det kan fremstilles på flere forskellige måder. Den traditionelle fremgangsmåde, som er, at hovedstrukturen og kapslen formes eller sprøjtestøbes, og delene derefter samles manuelt ved at trække kapslen over hovedstrukturen, kan anvendes. Det er også muligt at anvende den fremstillingsfremgangsmåde, hvor kapslen trækkes over hovedstrukturen, og kapslen yderligere overtrækkes med en membran, for eksempel ved at trække et tyndt rør over den som beskrevet i for

eksempel patenterne US 5,400,804 og US 5,369,943. En yderligere fremstillingsfremgangsmåde er beskrevet nedenfor.

Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af et leveringssystem, hvilket system omfatter en hovedkonstruktion og mindst én kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning, hvilken fremgangsmåde er karakteriseret ved, at hovedkonstruktionen sprøjtestøbes, og ved, at kapslen sprøjtestøbes på hovedkonstruktionen i et yderligere trin.

Denne fremstillingsfremgangsmåde tillader konstruktion af leveringssystemet i to trin i stedet for de tre trin af den konventionelle fremstillingsfremgangsmåde (dannelse af hovedstrukturen, dannelse af kapslen og samling deraf enten manuelt eller mekanisk). Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan endvidere være fuldt automatiseret, hvilket yderligere reducerer fremstillingsomkostningerne og gør det lettere at styre dens hygiejne.

Hvis kapslen har en kerne-membran-struktur, kan leveringssystemet ifølge opfindelsen fremstilles på følgende måde: først dannes hovedstrukturen. Dernæst sprøjtestøbes kernen på hovedstrukturen og endelig sprøjtestøbes membranen på kernen. I denne fremstillingsfremgangsmåde er korrekt placering af kernen på hovedstrukturen og stabiliteten af den på hovedstrukturen under den efterfølgende sprøjtestøbning af membranen af yderste vigtighed og ville være vanskelig at opnå uden den foreliggende opfindelse.

I denne fremstillingsfremgangsmåde er kapslen fortrinsvis symmetrisk i forhold til sin akse, der er i det væsentlige den samme som akse af hovedkonstruktionen. En symmetrisk konstruktion påvirker ikke strømmen af materialet under sprøjtestøbningen, hvilket således muliggør fremstilling af en kapsel, som er i det væsentlige fri for indre spændinger.

De andre udførelsesformer af opfindelsen, nemlig dem, hvor hovedstrukturen består af to eller flere hoveddele (typisk tre, fire eller fem), kan fremstilles i overensstemmelse med den traditionelle fremgangsmåde eller i overensstemmelse med den foreliggende fremgangsmåde ifølge opfindelsen. Hoveddelene kan formes eller støbes i et første trin, kapslen i et andet trin, og et tredje trin består af at samle delene. En fordel ved disse konstruktioner er, at det ikke er nødvendigt at trække kapslen over hovedstrukturen, men at det er muligt at samle kapslen og en første hoveddel og i et efterfølgende trin at binde den anden hoveddel til den første hoveddel eller til kapslen. Forskellige udførelsesformer af opfindelsen er beskrevet i forbindelse med tegningerne,

og for fagmanden vil det være klart ud fra tegningerne og deres forklaringer, hvordan systemet ifølge opfindelsen fremstilles og samles.

De to (eller flere) hoveddele kan fastgøres til hinanden med for eksempel mekaniske led (såsom hager eller en tap og hul-struktur), med fastkvik-  
5 ningsled, med biokompatibelt klæbemiddel eller med modstandstrådsvejsning. Det er naturligvis klart for fagmanden, at hvilke som helst andre fastgørelsesmidler og fremgangsmåder kan anvendes.

I denne beskrivelse betyder ordene "omfatte", "omfatter" og "omfattende" henholdsvis "indbefatte", "indbefatter" og "indbefattende", medmindre  
10 konteksten kræver noget andet. Det vil sige, at når opfindelsen beskrives eller defineres som omfattende specifikke træk, kan forskellige udførelsesformer af den samme opfindelse også indbefatte yderligere træk. Henvi-  
ningstallene skal desuden ikke opfattes som en begrænsning af kravene.

Opfindelsen er beskrevet mere detaljeret nedenfor ved hjælp af de føl-  
15 gende, ikke-begrænsende tegninger.

#### **KORT BESKRIVELSE AF TEGNINGERNE**

Fig. 1a illustrerer en hovedstruktur af et leveringssystem ifølge den kendte teknik.

20 Fig. 1b illustrerer et leveringssystem ifølge den kendte teknik.

Fig. 2 illustrerer et leveringssystem ifølge en første udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 3 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem ifølge en anden udførelsesform af opfindelsen.

25 Fig. 4 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem ifølge en tredje udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 5 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem ifølge en fjerde udførelsesform af opfindelsen.

30 Fig. 6 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en femte udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 7 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en sjette udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 8 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en syvende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 9 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en ottende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 10 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en niende udførelsesform af opfindelsen.

5 Fig. 11 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en tiende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 12 illustrerer et leveringssystem ifølge en ellefte udførelsesform af opfindelsen.

10 Fig. 13 illustrerer et leveringssystem ifølge en tolvte udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 14 illustrerer et leveringssystem ifølge en trettende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 15 illustrerer et leveringssystem ifølge en fjortende udførelsesform af opfindelsen.

15 Fig. 16 illustrerer et leveringssystem ifølge en femtende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 17 illustrerer et leveringssystem ifølge en sekstende udførelsesform af opfindelsen.

20 Fig. 18 illustrerer et leveringssystem ifølge en syttende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 19 illustrerer et leveringssystem ifølge en attende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 20 illustrerer et leveringssystem ifølge en nittende udførelsesform af opfindelsen.

25 Fig. 21 illustrerer et leveringssystem ifølge en tyvende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 22 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en enogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

30 Fig. 23 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en toogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 24 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en treogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

35 Fig. 25 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en fireogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 26 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en femogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

5 Fig. 27 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en seksogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 28 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en syvogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

10 Fig. 29 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en otteogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

Fig. 30 illustrerer en tværsnitsprofil af en kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning ifølge en niogtyvende udførelsesform af opfindelsen.

15

#### **DETALJERET BESKRIVELSE AF TEGNINGERNE**

Fig. 1a og 1b illustrerer en hovedstruktur af et leveringssystem og et leveringssystem ifølge den kendte teknik. Fig. 1a viser hovedstrukturen 1 af et kendt T-formet intrauterint system. Hovedstrukturen 1 består af et langstrakt element 2, som i den ene ende har et tværgående element omfattende to vinger 3 og 4, hvor det langstrakte element og det tværgående element danner et i det væsentlige T-formet emne, når systemet er anbragt i livmoderen. Hovedstrukturen 1 er sædvanligvis fremstillet af et plastmateriale, for eksempel polyethen og består af én del.

25 Fig. 1b illustrerer et leveringssystem ifølge den kendte teknik, hvilket system omfatter en hovedstruktur 1 og en kapsel 5 indeholdende en farmaceutisk sammensætning. Kapslen 5 indeholdende en farmaceutisk sammensætning (i det følgende kaldet "kapslen") er sædvanligvis et emne fremstillet af et elastomert materiale omfattende en farmaceutisk sammensætning. Kapslen har langs sin lodrette akse en kanal, hvori det langstrakte element passer. Kapslen anbringes på hovedstrukturen ved at forstørre kanalen og derefter trække kapslen over enden 6 af hovedstrukturen. Som det kan ses på figuren, er der diskontinuiteter i faconen af systemets yderflade.

35 Fig. 2 illustrerer et leveringssystem ifølge en første udførelsesform af opfindelsen. Systemet omfatter en hovedstruktur 7 og en kapsel 8. Hovedstruk-

turen 7 har to holdedele 9 og 10. Holdedelene er en udvidelse af hovedstrukturen 7 på en sådan måde, at når kapslen 8 er i sin endelige position, er der ingen diskontinuiteter i det langstrakte elements ydre facon. Leveringssystemet ifølge fig. 2 er fortrinsvis et intrauterint system.

5 I fig. 2 er konstruktionen af hovedstrukturen 7 ikke specificeret. Nogle eksempler på denne konstruktion er anført i fig. 3 til 8. I disse figurer har holdedelene 9 og 10 begge en første ende, der er i kontakt med den del af hovedstrukturen, som ikke er i kontakt med kapslen, når leveringssystemet er i sin endelige position i kroppen, og en anden ende modsat denne første ende,  
10 hvilken anden ende vender mod kapslen/kapslerne.

Fig. 3 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem ifølge en anden udførelsesform af opfindelsen. I denne udførelsesform består leveringssystemets hovedstruktur 7 af én del, hvor den anden ende af den første holdedel 9 fortsætter som en stav 11, hvilken stav fortsætter som den anden  
15 holdedel 10 ved sin anden ende. Hovedstrukturen produceres for eksempel ved sprøjtestøbning som én del. Det er klart for fagmanden, at tværsnitsprofilen af staven 11 kan have en hvilken som helst ønsket form, såsom en cirkel, et kvadrat, en trekant eller en polygon. Staven 11 kan naturligvis også have facon som for eksempel en kegle, afskåret eller ikke-afskåret.

20 Fig. 4 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem ifølge en tredje udførelsesform af opfindelsen. I denne udførelsesform består hovedstrukturen 12 af to dele, hvor den første del omfatter den første holdedel 9, og den anden del omfatter den anden holdedel 10. Den første del omfatter *endvidere i den anden ende af holdedelen 9 en forlængelse 13 i form af en*  
25 *stav med en hage 15 i enden.* Den anden del af hovedstrukturen 12 omfatter desuden i den anden ende af holdedelen 10 en forlængelse 14 i form af en stav med en hage 16 i enden, hvilken hage er identisk med, men spejlvendt af hagen af forlængelsen 13. Forlængelserne 13 og 14 er konstrueret på en sådan måde, at når kapslen anbringes over én af forlængelserne, føres den  
30 anden forlængelse inden i kapslen, og hagerne forbindes for således at danne en kontinuert stav.

Fig. 5 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem ifølge en fjerde udførelsesform af opfindelsen. Denne udførelsesform omfatter også en hovedstruktur 12 bestående af to dele ligesom i udførelsesformen vist i fig.  
35 4. Forskellen fra den tredje udførelsesform er, at i stedet for hagerne omfatter

forlængelsen 13 en tap 17, mens forlængelsen 14 omfatter et hul 18, hvis diameter er i det væsentlige identisk med den ydre diameter af tappen 17.

Fig. 6 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en femte udførelsesform af opfindelsen. I denne udførelsesform består hovedstrukturen 12 af to dele ligesom i den tredje og fjerde udførelsesform, men her dannes forbindelsen af de to dele med et klæbemiddel. Figuren viser hovedstrukturen 12 og en del af kapslen 8 samt forbindelsen 19 bestående af et klæbemiddel. Det er klart for fagmanden, at det er muligt at anvende et hvilket som helst biokompatibelt klæbemiddel. Det er også muligt at anvende for eksempel modstandstrådsvejsning.

Fig. 7 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en sjette udførelsesform af opfindelsen. Figur 7 viser hovedstrukturen 12 bestående af to dele og kapslen 8. Holdedelene 9 og 10's anden ende omfatter forlængelser 20 og 21 i form af en pil. Enderne af kapslen 8 omfatter hulheder, der har i det væsentlige samme form og størrelse som pilene af forlængelserne 20 og 21. Kapslen 8 er således fastgjort mellem holdedelene med fastklikningsled.

Fig. 8 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en syvende udførelsesform af opfindelsen. Denne udførelsesform ligner den sjette udførelsesform, men forskellen består i, at hulhederne er i holdedelene 9 og 10, og forlængelserne er i kapslen 8. I denne udførelsesform er det også vist, at diameteren af kapslen 8's tværsnit ikke nødvendigvis er konstant over kapslens længde.

Fig. 9 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en ottende udførelsesform af opfindelsen. I denne udførelsesform er fladerne af kapslen 8's ender mindre end fladerne af holdedelene 9 og 10.

Fig. 10 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en niende udførelsesform af opfindelsen. I denne udførelsesform har holdedelene 22 og 23 en afrundet facon, og tværsnitsdiameteren af kapslen 24 er ikke konstant over kapslens længde.

Fig. 11 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en tiende udførelsesform af opfindelsen. Systemet ifølge denne udførelsesform omfatter tre kapsler 29, 30 og 31, som er adskilt fra hinanden ved holdedel 25, 26, 27 og 28. I denne udførelsesform varierer diameteren af holdedelene langs deres længde for holdedel 25 og 28, men ikke for holdedel 26 og 27.

Fig. 12 til 22 illustrerer forskellige former af det intrauterine system og af kapslen indeholdende en farmaceutisk sammensætning.

Fig. 12 illustrerer et leveringssystem ifølge en ellefte udførelsesform af opfindelsen. Figuren viser kapslen 32 havende tre ender og hovedstrukturen 5 12 bestående af to dele.

Fig. 13 illustrerer et leveringssystem ifølge en tolvte udførelsesform af opfindelsen, der viser kapslen 33 i form af et "L" og hovedstrukturen 34 bestående af tre dele.

Fig. 14 og 15 illustrerer et leveringssystem ifølge en trettende og en 10 fjortende udførelsesform af opfindelsen. I den trettende udførelsesform omfatter den T-formede hovedstruktur 7 én kapsel 36 i den ene af hovedstrukturens vinger. I den fjortende udførelsesform omfatter den T-formede hovedstruktur 7 yderligere en anden og en tredje kapsel 37 og 38 i den anden vinge af hovedstrukturen.

Fig. 16 til 21 illustrerer leveringssystemer ifølge den femtende til tyvende udførelsesform af opfindelsen. Den femtende udførelsesform af opfindelsen illustreret i fig. 16 består af hovedstrukturen 7 i en kurvet facon, således at systemet i det væsentlige har form som en cirkel, når kapslen 39 er på plads. Hovedstrukturen af den sekstende og syttende udførelsesform er "7-formet", 20 og i den sekstende udførelsesform illustreret i fig. 17 omfatter systemet én kapsel 40 i hovedstrukturens lange del. I den syttende udførelsesform illustreret i fig. 18 omfatter systemet tre kapsler 41, 42 og 43 i hovedstrukturens korte del. Fig. 19, 20 og 21 illustrerer den attende, nittende og tyvende udførelsesform af opfindelsen, hvor hovedstrukturen er "S-formet". I udførelsesformen illustreret i fig. 19 omfatter systemet én kapsel 44, og i udførelsesformen illustreret i fig. 20 omfatter systemet tre kapsler 45, 46 og 47, hvoraf 25 én er anbragt på et andet sted end de to andre kapsler. I udførelsesformen vist i fig. 21 omfatter systemet én kapsel 48 nær enden af systemet.

Fig. 22 til 30 illustrerer tværsnitsprofiler af en kapsel indeholdende en 30 farmaceutisk sammensætning ifølge den enogtyvende til niogtyvende udførelsesform af opfindelsen. Tværsnitsprofilen kan således være en cirkel, en ellipse, en polygon (femkant, sekskant, syvkant, ottekant osv.), et rektangel, en trekant, et kvadrat eller en kombination af regulære eller irregulære former. Når der anvendes regulære former, såsom rektangler eller trekanter, kan 35 hjørnerne være afrundede eller ikke-afrundede. Tværsnitsprofilen kan også

have en hvilken som helst arbitrær form. Det er klart for fagmanden, at formerne givet i fig. 22 til 30 er ikke-begrænsende eksempler.

Det vil være klart, at fremgangsmåderne ifølge den foreliggende opfindelse kan være inkorporeret i form af en række udførelsesformer, hvoraf kun 5 nogle få er beskrevet heri. Det vil være tydeligt for fagmanden, at andre udførelsesformer eksisterer og ikke afviger fra opfindelsen. De beskrevne udførelsesformer er således illustrative og bør ikke anses som begrænsende.

## P A T E N T K R A V

1. Leveringssystem omfattende en hovedkonstruktion og mindst én kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning, hvilken kapsel har i det mindste en første ende og en anden ende, k e n d e t e g n e t ved, at hovedkonstruktionen (7, 12, 34) har mindst to holdedele (9, 10), hvor hver holdedel (9, 10) har i det mindste en første ende og en anden ende, hvor den første ende af hver holdedel (9, 10) har en flade, der er indrettet til at vende mod og dække én af de mindst første og anden ender af kapslen (8), og hvor diameteren af mindst én af holdedelene varierer langs dens længde mellem den første ende og den anden ende, og ved, at kapslen (8) er monteret mellem de mindst to holdedele (9, 10).

2. System ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at tværsnitsprofilen af den mindst første eller anden ende af kapslen (8) i størrelse og facon er i det væsentlige identisk med den flade af holdedelen (9, 10), som vender mod den pågældende ende af kapslen.

3. System ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at hovedkonstruktionen (7) består af én hoveddel.

4. System ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at hovedkonstruktionen (12, 34) består af mindst to hoveddele.

5. System ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at holdedelene (9, 10) har facon som en keglestub, og ved, at den ende af keglestubben, der har den største diameter, er den ende med fladen, som vender mod enden af kapslen (8).

6. System ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at fladen af tværsnittet af den mindst første eller anden ende af kapslen (8) er i det væsentlige mindre end fladen af holdedelen (9, 10), som vender mod denne ende.

7. System ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at det har to eller flere kapsler (8) indeholdende en farmaceutisk sammensætning.

8. System ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at kapslen (8) indeholdende en farmaceutisk sammensætning består i det væsentlige af en biokompatibel polymer og mindst ét farmaceutisk aktivt middel.

9. System ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e - t e g n e t ved, at systemet er et intrauterint system.

10. Fremgangsmåde til fremstilling af et leveringssystem, hvilket system omfatter en hovedkonstruktion og mindst én kapsel indeholdende en farma-  
5 ceutisk sammensætning, hvilken kapsel har i det mindste en første ende og en anden ende, k e n d e t e g n e t ved, at hovedkonstruktionen, som har mindst to holdedele, hvor hver holdedel har i det mindste en første ende og en anden ende, hvor den første ende af hver holdedel har en flade, der er indrettet til at vende mod og dække én af de mindst første og anden ender af  
10 kapslen, og hvor diameteren af mindst én af holdedelene varierer langs dens længde mellem den første ende og den anden ende, sprøjtestøbes, og ved, at kapslen sprøjtestøbes på hovedkonstruktionen mellem de mindst to holdedele i et yderligere trin.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t ved, at hoved-  
15 konstruktionen består af én hoveddel.

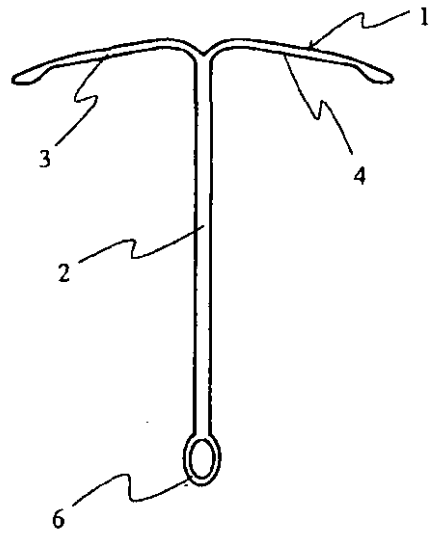


Fig. 1a

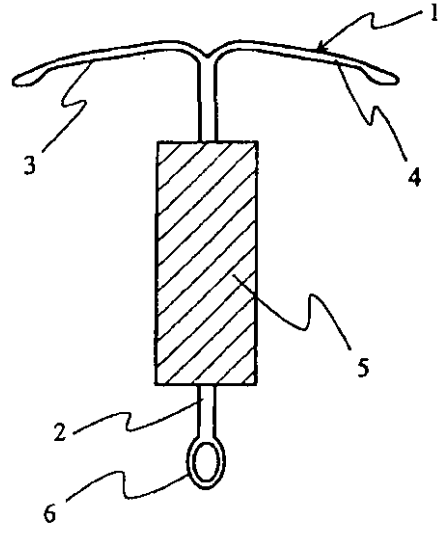


Fig. 1b

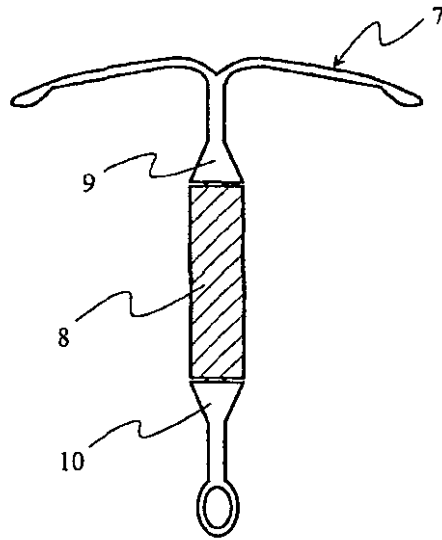


Fig. 2

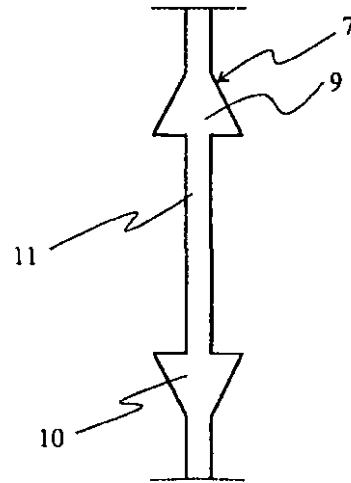


Fig. 3

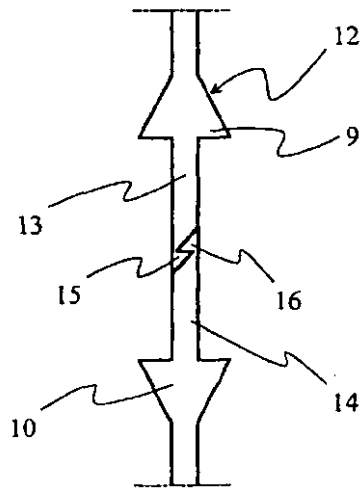


Fig. 4

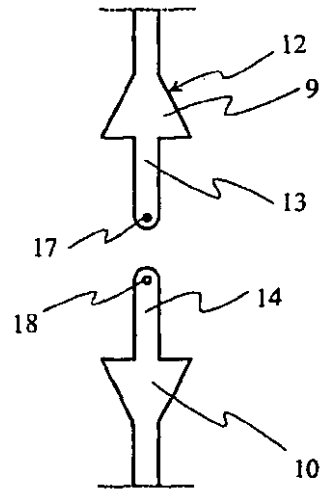


Fig. 5

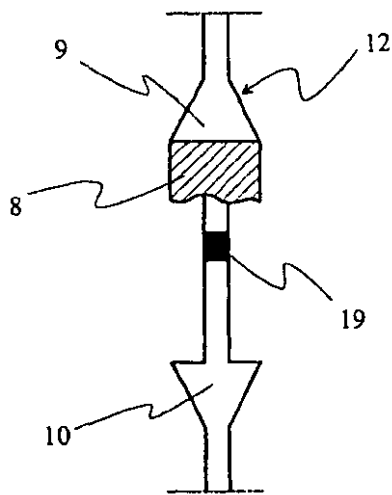


Fig. 6

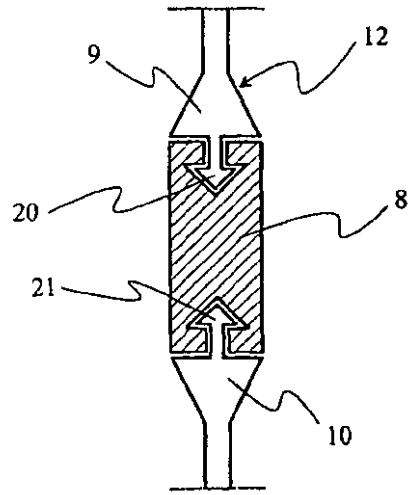


Fig. 7

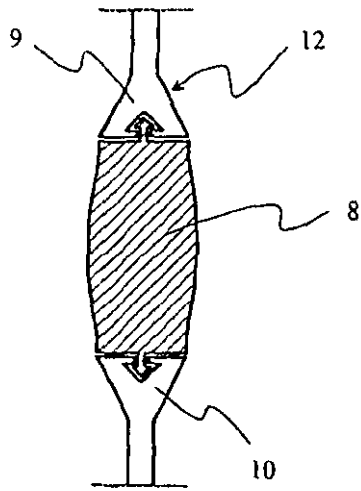


Fig. 8

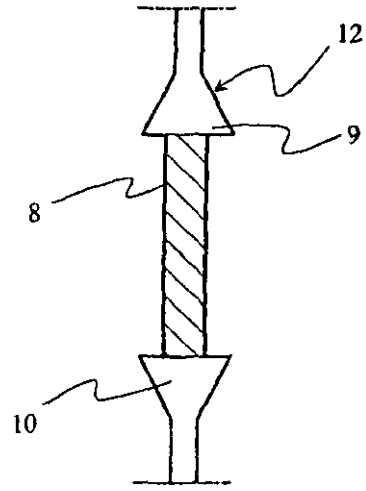


Fig. 9

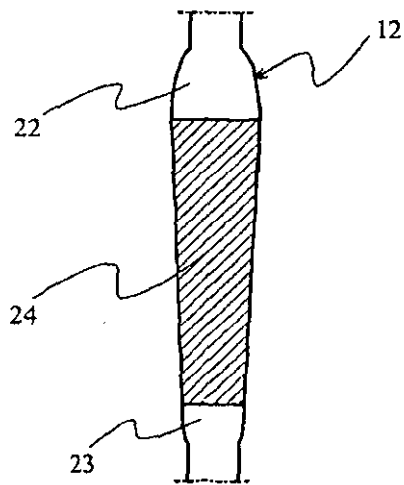


Fig. 10

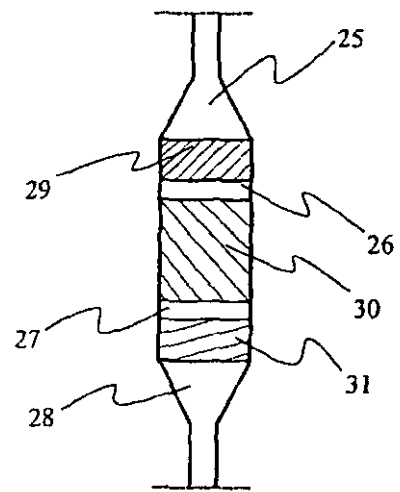


Fig. 11

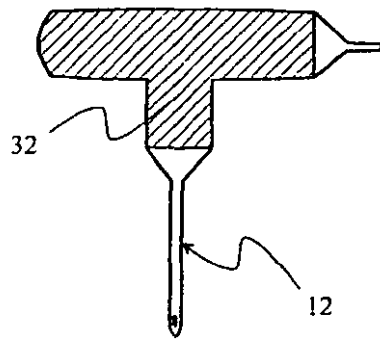


Fig. 12

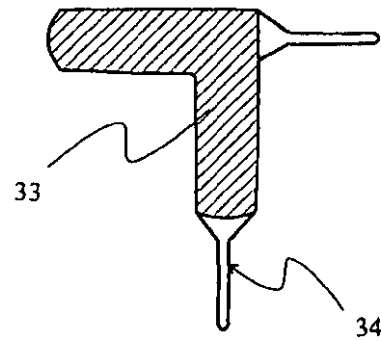


Fig. 13

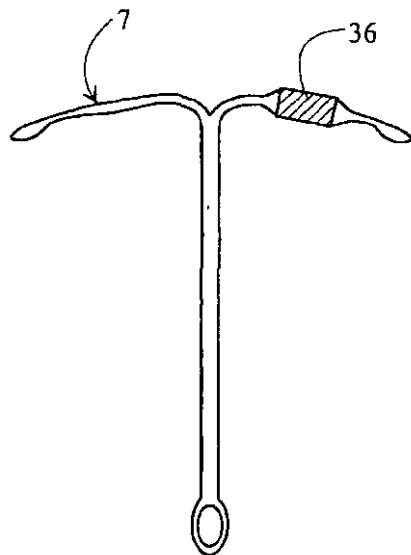


Fig. 14

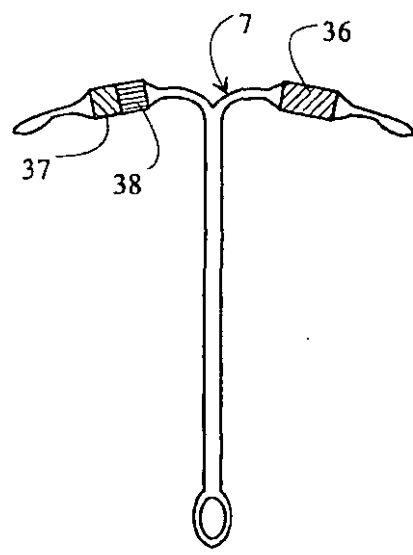


Fig. 15

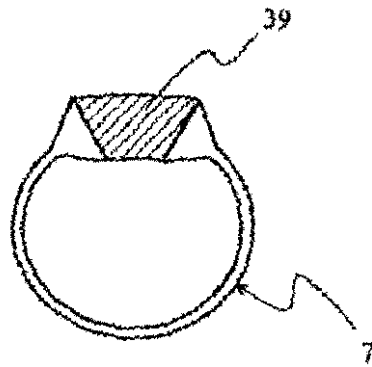


Fig. 16

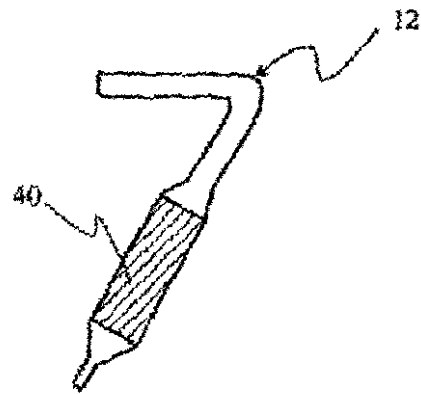


Fig. 17

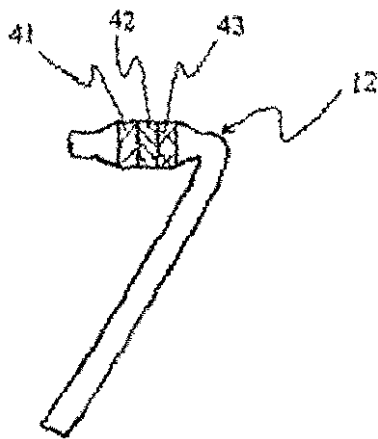


Fig. 18

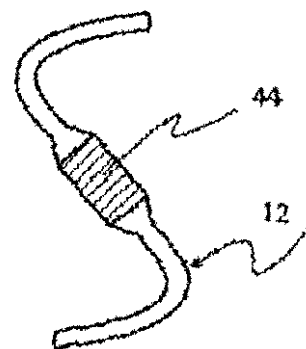


Fig. 19

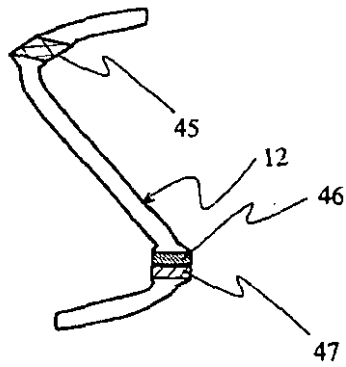


Fig. 20

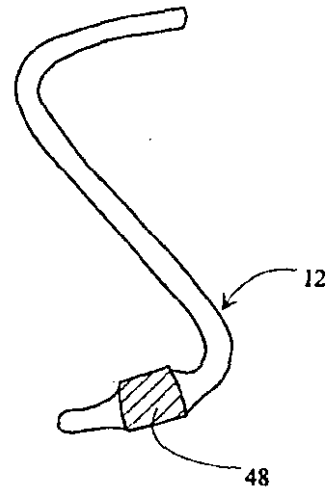


Fig. 21

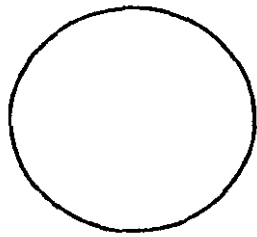


Fig. 22

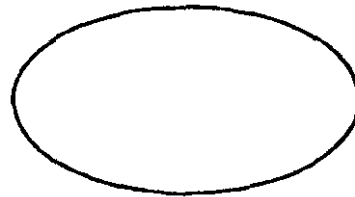


Fig. 23

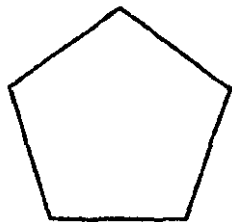


Fig. 24

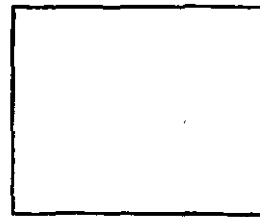
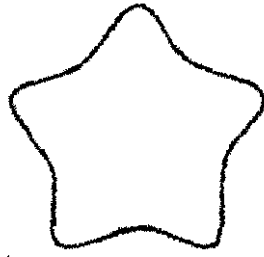
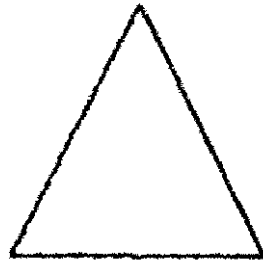


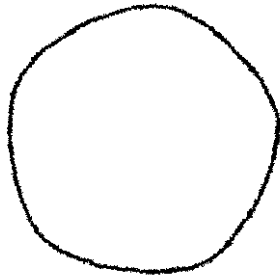
Fig. 25



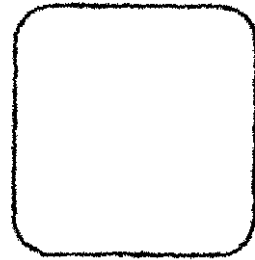
**Fig. 26**



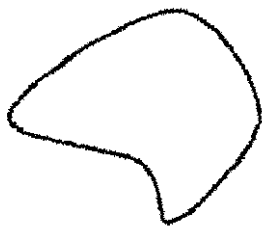
**Fig. 27**



**Fig. 28**



**Fig. 29**



**Fig. 30**