

(19) **DANMARK**

(10) **DK/EP 1539063 T4**



(12) **Oversættelse af ændret  
europæisk patentskrift**

Patent- og  
Varemærkestyrelsen

- 
- (51) Int.Cl.: **A 61 F 6/14 (2006.01)** **A 61 K 9/00 (2006.01)**
- (45) Oversættelsen bekendtgjort den: **2013-02-04**
- (80) Dato for Den Europæiske Patentmyndigheds bekendtgørelse om opretholdelse af patentet i ændret form: **2012-10-10**
- (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, Ilkka, Huutokiventie 12, 33960 Pirkkala, Finland**
- (74) Fuldmægtig i Danmark: **Awapatent A/S, Rigensgade 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**  
**DD-A1- 146 005**  
**DE-A1- 4 125 575**  
**US-A- 5 443 461**



**OPFINDELSENS OMRÅDE**

Denne opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et leveringssystem, hvilket system omfatter en hovedkonstruktion og mindst én kapsel indeholdende en farmaceutisk sammensætning.

5

**OPFINDELSENS BAGGRUND**

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

10 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  
15 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  
20 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  
25 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  
30 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 hin-

drer 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  
5 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.

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 nedsækning 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.  
15 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 opløses i det anvendte opløsningsmiddel, hvilket således gør, at mængden af  
20 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  
25 som styrelister for kobbertråden og holder den på plads. Ulempen ved denne konstruktion er imidlertid, at den ikke er nyttig til leveringsystemer, 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 aktive midler.

30 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 ifølge krav 1 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.

Leveringssystemet fremstillet 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.
- Holdedelene kan under fremstillingsfremgangsmåden anvendes til at indikerer den optimale position af kapslen på hovedstrukturen af systemet.

Holdedelene er udformet i en sådan facon, at der ikke er nogen skarpe diskontinuiteter i systemets ydre flade, når systemet er klar til anvendelse. 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 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 tværsnit-

tet 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. Tværsnitsdiametere 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 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 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 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. En anden fordel ved anvendelsen af et polymerma-

teriale er, at det kan sprøjttestøbes, 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 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 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), 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), polyanhydrider, polyorthoestere, 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 hærder til elastomerer ved stuetemperatur efter tilsætning af tværbindingsmidler i nærvær af hæringskatalysatorer, 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 elasto-

mersammensætning 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.

5 Kapslen anvendt i leveringsystemet fremstillet 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  
10 enten kernen eller membranen alene eller af dem begge.

Leveringsystemet fremstillet ifølge opfindelsen kan være et intrauterint system, et intracervikalt system eller et intravaginalt system.

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af et leveringsystem ifølge krav 1.

15 Denne fremstillingsfremgangsmåde tillader konstruktion af leveringsystemet 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 fremstillings-  
20 omkostningerne og gør det lettere at styre dens hygiejne.

Hvis kapslen har en kerne-membran-struktur, kan leveringsystemet 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  
25 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 hoved-  
30 konstruktionen. 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 frem-  
35 stilles i overensstemmelse med den foreliggende fremgangsmåde ifølge opfin-

delsen. En fordel ved disse konstruktioner er, at det ikke er nødvendigt at trække kapslen over hovedstrukturen. 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  
5 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 fastklikningsled, med biokompatibelt klæbemiddel eller med modstandstrådsvejsning. Det er naturligvis klart for fagmanden, at hvilke som helst andre fastgørelsesmidler og fremgangsmåder kan anvendes.  
10

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

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

## 20 **KORT BESKRIVELSE AF TEGNINGERNE**

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

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

Fig. 2 illustrerer et leveringssystem ifølge en første udførelsesform.

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

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

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

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

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

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

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

5 Fig. 10 illustrerer en del af et leveringssystem ifølge en niende udførelsesform, som ikke er ifølge opfindelsen.

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

Fig. 12 illustrerer et leveringssystem ifølge en ellefte udførelsesform.

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

Fig. 14 illustrerer et leveringssystem ifølge en trettende udførelsesform.

Fig. 15 illustrerer et leveringssystem ifølge en fjortende udførelsesform.

Fig. 16 illustrerer et leveringssystem ifølge en femtende udførelsesform.

Fig. 17 illustrerer et leveringssystem ifølge en sekstende udførelsesform.

15 Fig. 18 illustrerer et leveringssystem ifølge en syttende udførelsesform.

Fig. 19 illustrerer et leveringssystem ifølge en attende udførelsesform.

Fig. 20 illustrerer et leveringssystem ifølge en nittende udførelsesform.

Fig. 21 illustrerer et leveringssystem ifølge en tyvende udførelsesform.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### DETALJERET BESKRIVELSE AF TEGNINGERNE

5 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 dan-  
10 ner 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.

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.  
15 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.

Fig. 2 illustrerer et leveringssystem fremstillet ifølge en første udførelsesform af opfindelsen. Systemet omfatter en hovedstruktur 7 og en kapsel 8. Hovedstrukturen 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.  
25

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, hvilken anden ende vender mod kapslen/kapslerne.  
30

Fig. 3 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem fremstillet ifølge en anden udførelsesform af opfindelsen. I denne udførelsesform  
35

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 holdedel 10 ved sin anden ende. Hovedstrukturen produceres for eksempel ved sprøjttestøbning som én del. Det er klart for fagmanden, at

5 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.

Fig. 4 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem fremstillet ifølge en tredje udførelsesform af opfindelsen. I denne udførelsesform

10 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 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

15 en stav med en hage 16 i enden, hvilken hage er identisk med, men spejlvendt af hagen af forlængelsen 13.

Fig. 5 illustrerer en del af en hovedstruktur af et leveringssystem fremstillet ifølge en fjerde udførelsesform af opfindelsen. Denne udførelsesform omfatter også en hovedstruktur 12 bestående af to dele ligesom i udførelses-

20 formen vist i fig. 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 fremstillet ifølge en femte

25 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

30 biokompatibelt klæbemiddel. Det er også muligt at anvende for eksempel modstandstrådsvejsning.

Fig. 7 illustrerer en del af et leveringssystem fremstillet ifølge en sjette udførelsesform af opfindelsen. Figur 7 viser hovedstrukturen 12 bestående af to dele og kapslen 8. Holdedele 9 og 10's anden ende omfatter forlængelser

35 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. Fig. 8 illustrerer en del af et leveringssystem fremstillet 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 5 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 fremstillet ifølge en ottende udførelsesform af opfindelsen. I denne udførelsesform er fladerne af kapslen 10 8's ender mindre end fladerne af holdedelene 9 og 10.

Fig. 10 illustrerer en del af et leveringssystem, som ikke er ifølge 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 fremstillet ifølge en tiende 15 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 20 af kapslen indeholdende en farmaceutisk sammensætning.

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

Fig. 13 illustrerer et leveringssystem fremstillet ifølge en tolvte udførelsesform af opfindelsen, der viser kapslen 33 i form af et "L" og hovedstrukturen 34 bestående af tre dele. 25

Fig. 14 og 15 illustrerer et leveringssystem fremstillet ifølge en trettende og en 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. 30

Fig. 16 til 21 illustrerer leveringssystemer fremstillet ifølge den femtende til tyvende udførelsesform af opfindelsen. Den femtende udførelsesform illustreret i fig. 16 består af hovedstrukturen 7 i en kurvet facon, således at sy- 35

stemet i det væsentlige har form som en cirkel, når kapslen 39 er på plads. Hovedstrukturen af den sekstende og syttende udførelsesform er "7-formet", 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, 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 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 farmaceutisk sammensætning ifølge den enogtyvende til niogtyvende udførelsesform. 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 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 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. Fremgangsmåde til fremstilling af et leveringssystem, hvilket system omfatter 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, 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 kapslen, og hvor diameteren af mindst én af holdedele 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, og ved at holdedele (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).

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at hovedkonstruktionen består af én hoveddel.

3. Fremgangsmåde 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.

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

5. Fremgangsmåde 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.

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

7. Fremgangsmåde 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.

8. Fremgangsmåde 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.

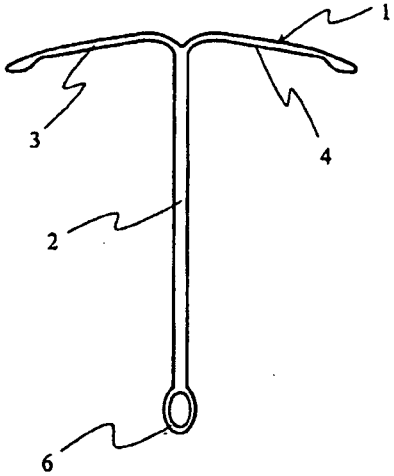


Fig. 1a

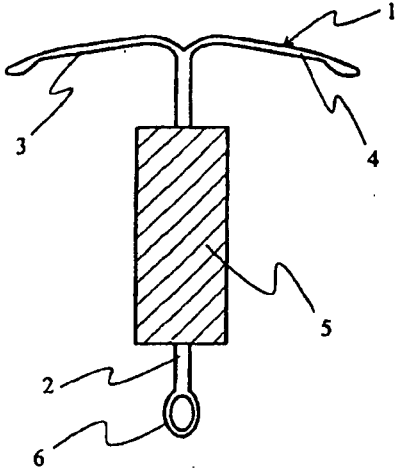


Fig. 1b

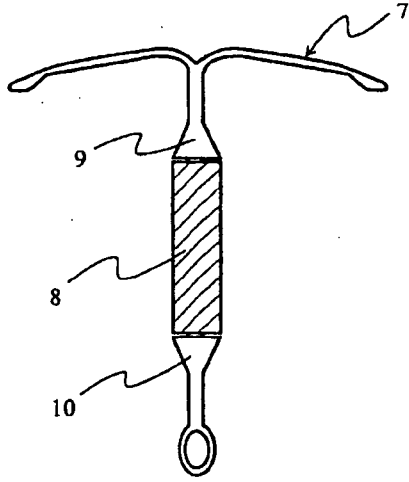


Fig. 2

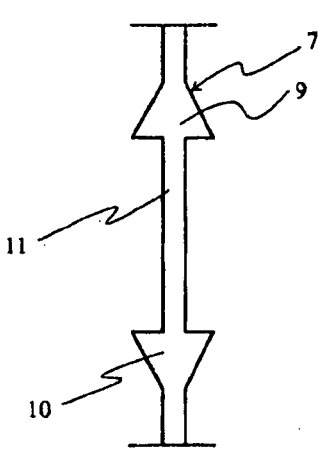
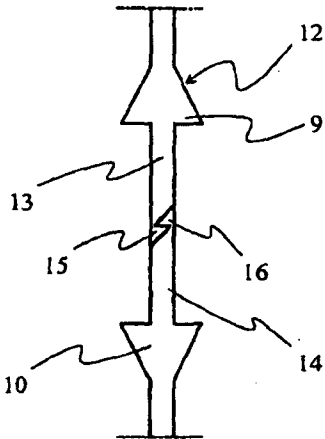
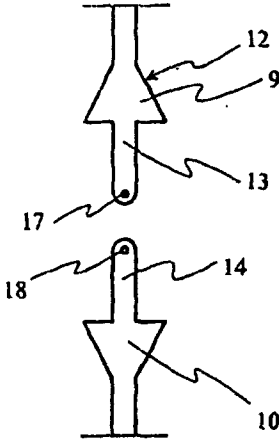


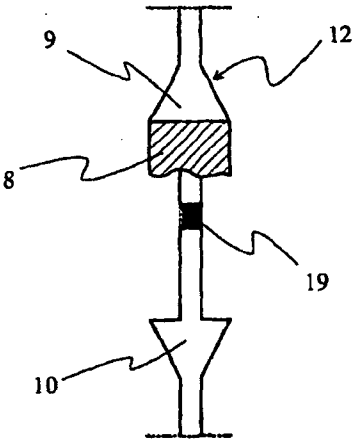
Fig. 3



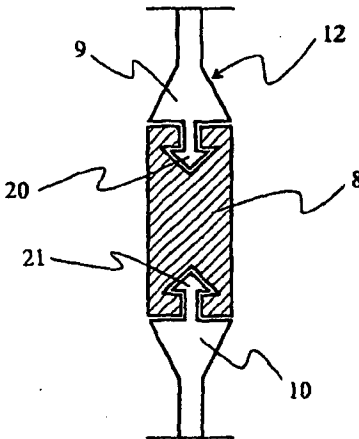
**Fig. 4**



**Fig. 5**



**Fig. 6**



**Fig. 7**

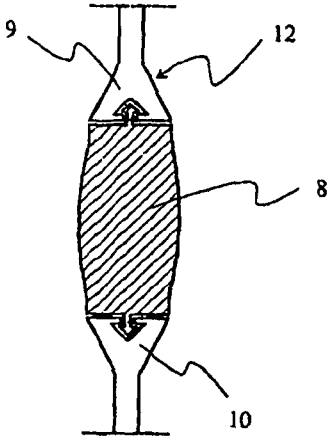


Fig. 8

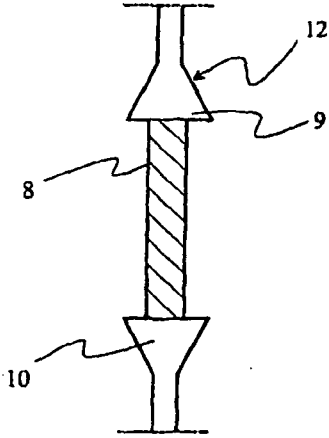


Fig. 9

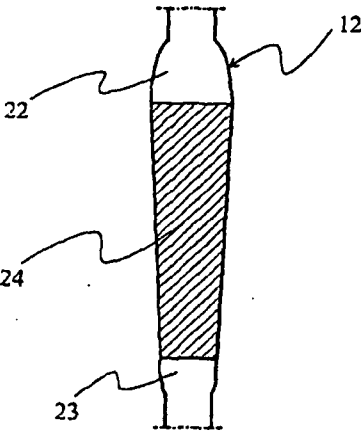


Fig. 10

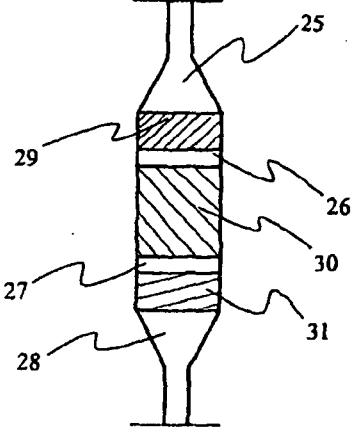
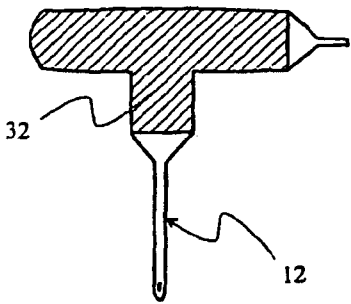
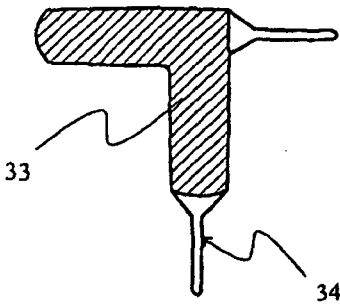


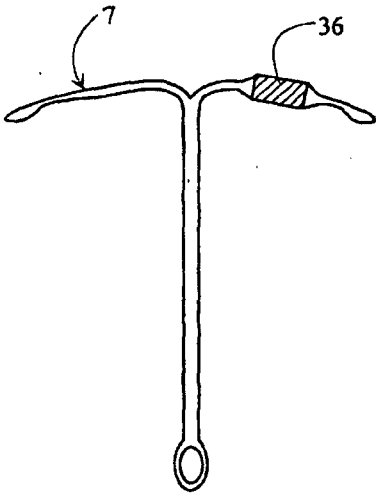
Fig. 11



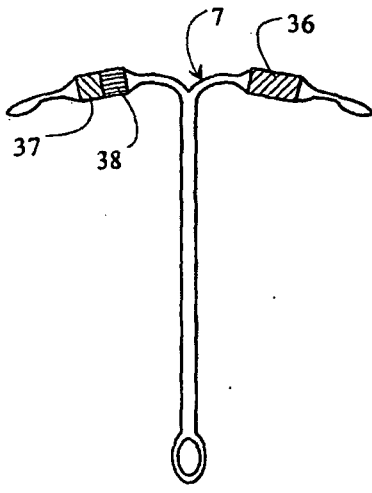
**Fig. 12**



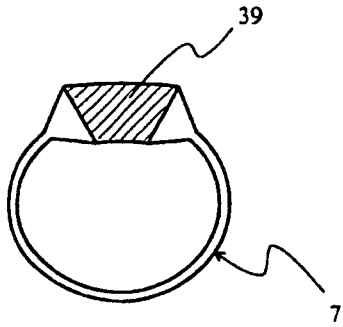
**Fig. 13**



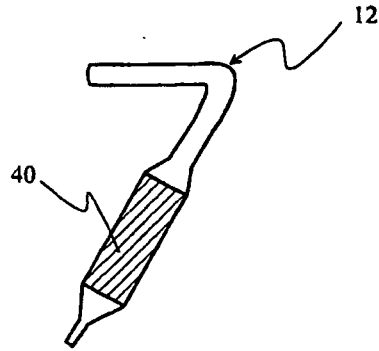
**Fig. 14**



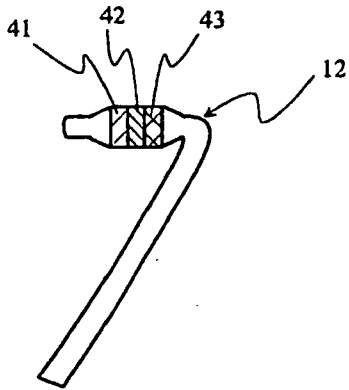
**Fig. 15**



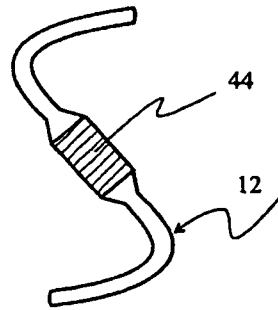
**Fig. 16**



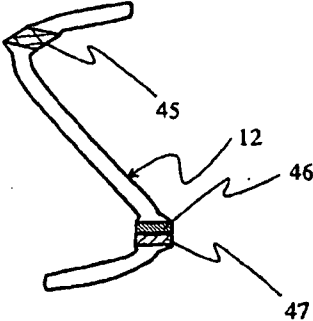
**Fig. 17**



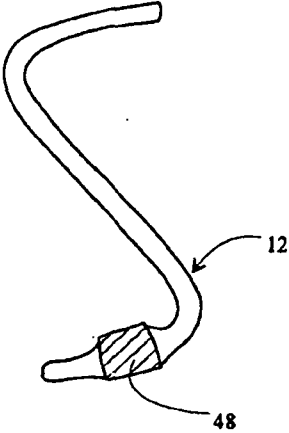
**Fig. 18**



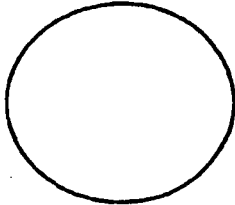
**Fig. 19**



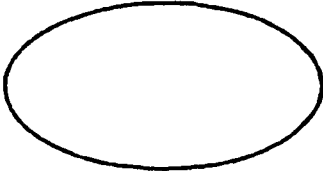
**Fig. 20**



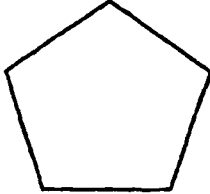
**Fig. 21**



**Fig. 22**



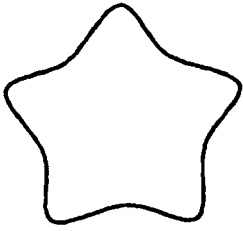
**Fig. 23**



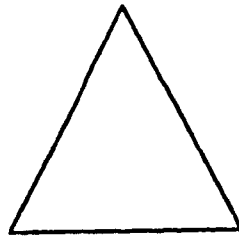
**Fig. 24**



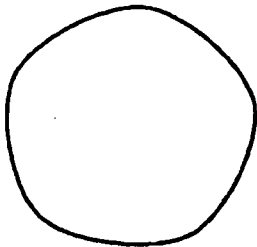
**Fig. 25**



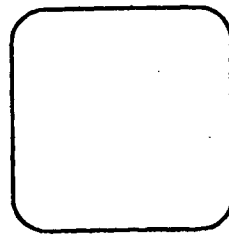
**Fig. 26**



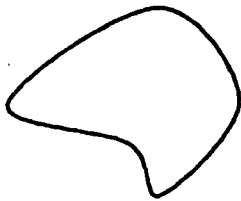
**Fig. 27**



**Fig. 28**



**Fig. 29**



**Fig. 30**