



Sverige

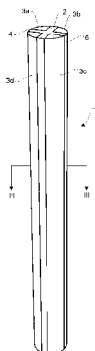
(12) Patentskrift

(10) SE 539 540 C2

(21) Patentansökningsnummer:	1351051-6	(51) Int.Cl.:	
(45) Patent meddelat:	2017-10-10	A61M 31/00	(2006.01)
(41) Ansökan allmänt tillgänglig:	2015-03-13	A61F 6/08	(2006.01)
(22) Ingivningsdag:	2013-09-12	A61K 9/00	(2006.01)
(24) Löpdag:	2013-09-12		
(30) Prioritetsuppgifter:	---		

(73) Patenthavare: Qpharma AB, Agneslundsvägen 27, 212 15 Malmö SE
 (72) Uppfinnare: John Ingvar Feldtblad Kendrup, Oxie SE
 Ian Peter Flawn Orpana, Malmö SE
 Steen Alex Stavnshøj, Simrishamn SE
 (74) Ombud: Holme Patent A/S, Valbygårdsvej 33, 2500, Valby DK
 (54) Benämning: Ett läkemedelsavgivningssystem för en eller flera aktiva beståndsdelar
 (56) Anförda publikationer: US 4012496 A
 (57) Sammandrag:

Ett läkemedelsavgivningssystem (1) innefattar ett långsträckt inert stöd (2) och åtminstone två reservoar (3,8,12,14,17,19,21,23,29) innefattande en farmaceutiskt aktiv beståndsdel. Nämda inerta stöd (2) innefattar ett antal väggsegment (4) definierande åtminstone två fack (5) längs nämnda stöd, nämnda fack är anordnade för att inrymma de åtminstone två reservoarerna. Det inerta stödet (2) är tillverkat av ett material, som förhindrar migrering och/eller diffusion av den aktiva beståndsdel från en reservoar in i stödet (2) och vidare in i åtminstone en angränsande reservoar. Eftersom läkemedelsavgivningssystemet (1) är indelat i fack (5), en för varje reservoar innehållande en aktiv beståndsdel, kan de aktiva beståndsdelarnas frisättningshastigheter styras och/eller ställas in oberoende. Detta beror på det faktum, att det inte finns någon växelverkan mellan de aktiva beståndsdelarna. Följaktligen kommer nämnda aktiva beståndsdelar inte att påverka varandra fysiskt eller kemiskt.



Sammanfattning

Ett läkemedelsavgivningssystem för en eller flera aktiva beståndsdelar.

5

Ett läkemedelsavgivningssystem (1) innefattar en långsträckt inert support (2) och åtminstone två reservoarer (3,8,12,14,17,19,21,23,29) innefattande en farmaceutiskt aktiv beståndsdel. Nämnda inerta support (2) innefattar ett antal väggsegment (4) definierande åtminstone två fack (5) längs nämnda support, nämnda fack är anordnade för att inrymma de åtminstone två reservoarerna. Den inerta supporten (2) är tillverkad av ett material, som förhindrar migrering och/eller diffusion av den aktiva beståndsdel från en reservoar in i supporten (2) och vidare in i åtminstone en angränsande reservoar. Eftersom läkemedelsavgivningssystemet (1) är indelat i fack (5), en för varje reservoar innehållande en aktiv beståndsdel, kan de aktiva beståndsdelarnas frisättningshastigheter styras och/eller ställas in oberoende. Detta beror på det faktum, att det inte finns någon växelverknig mellan de aktiva beståndsdelarna. Följaktligen kommer nämnda aktiva beståndsdelar inte att påverka varandra fysiskt eller kemiskt.

25

Fig. 5 och 6

Ett läkemedelsavgivningssystem för en eller flera aktiva beståndsdelar.

Föreliggande uppfinning avser ett läkemedelsavgivningssystem,
5 ett förfarande för tillverkning av nämnda system och användning
av nämnda system i en läkemedelsavgivningsanordning.

Fördröjd frisättning av läkemedelsformuleringar har länge varit
ett önskvärt mål inom den farmaceutiska industrin. Fördröjda
10 frisättningsanordningar löser många av de problem som är
förknippade med konventionella läkemedelsavgivningsanordningar.
Till exempel vid konventionella läkemedelsavgivningsanordningar
administreras läkemedlet ofta och resulterar i stor variation i
cirkulerande läkemedelsnivåer under behandlingens lopp.
15 Läkemedlets koncentration ökar till terapeutiska
koncentrationer efter administrering, men i vissa fall kan
koncentrationen stiga över den lägsta terapeutiska nivån och nå
det toxiska tröskelvärdet. Efter en relativt kort period
minskar läkemedelskoncentrationen via metabolisering eller
20 utsöndring till nivåer som inte längre är terapeutiska.

För att uppnå konstanta nivåer av läkemedel och undvika
ineffektiviteterna på grund av läkemedelskoncentrationens
toppar och dalar bör läkemedlen frisättas från en
25 avgivningsanordning med en hastighet som inte ändras med tiden,
så kallade nollte ordningens frisättning.

Diverse typer av avgivningsanordningar har utvecklats för den
styrda och fördröjda frisättningen av aktiva beståndsdelar,
30 såsom läkemedel, företrädesvis genom diffusion genom
anordningens yta.

En sådan anordning är det intrauterina inlägget (IUD), Mirena®,
som anses vara ett av de säkraste och mest effektiva
35 preventivmedlen, som används över hela världen. Förutom att
förebygga oönskade graviditeter, ger inlägget ett flertal

fördelar: dess användning styrs av kvinnan; det möjliggör en bättre reglerad dos läkemedel utan att användarens uppmärksamhet krävs; och det undviker nedbrytning (i tarmarna och genom att först passera genom levern) av en märkbar andel
5 av den dagliga läkemedelsdosen jämfört med oralt intagna motsvarigheter.

Andra kommersiellt tillgängliga anordningar idag är intravaginala ringar (IVR), t.ex. Estring®, Femring® och
10 Nuvaring® eller subdermala kontraceptiska implantat, t.ex. Implanon®, vilka alla ger en styrd och fördröjd frisättning av steroidmolekyler under en förlängd period, t.ex. flera veckor/månader.

15 Ett exempel på en vaginalring är beskrivet i WO9804220, varvid en eller flera läkemedelsinnehållande kärnor är placerade i anordningens ihåliga inre kanal. Men eftersom nämnda kärnor måste vara placerade i anordningen omedelbart före användning, tillför detta komplexitet och det är svårt att utföra på ett
20 säkert sätt.

Dessa kommersiellt tillgängliga IVR:er och IUD:er är mycket komplicerade och de kända tillverkningsprocesserna är både arbetskrävande och sålunda kostsamma. Det finns därför ett
25 fortlöpande behov av att åstadkomma nya tillverkningsmetoder av avgivningsanordningar för fördröjd och styrd administration av en eller flera aktiva beståndsdelar.

Vissa behandlingar eller kurer kräver, eller skulle dra nytta
30 av, att mer än ett läkemedel administreras samtidigt. Detta gäller för administrationen av ett antal olika läkemedel, som sträcker sig från veterinärmedicin till läkemedelsadministration till människor. Ett exempel är från området preventivmedel och hormonersättningsterapi.

De två eller flera läkemedlen är i vissa fall mest effektiva när de administreras med specificerade hastigheter i förhållande till varandra. Huruvida dessa specificerade hastigheters förhållande är 1,0 (baserat på mol eller vikt) eller något annat än 1.0, så kan avvikelser från det specificerade förhållandet resultera i en förlust av effektivitet, uppkomsten av oönskade biverkningar, eller i vissa fall toxicitet.

- 10 Placeringen av en blandning av läkemedel i en enskild avgivningsanordning i en proportion som är lika med det önskade avgivningshastighetsförhållandet kommer nästan aldrig att uppnå det önskade resultatet. I många fall kommer läkemedlen inte diffundera tillsammans genom ytan eller membranet i samma förhållande som de existerar i blandningen. Förhållandet är istället beroende av läkemedlens normaliserade permeationshastigheters inneboende förhållande genom t.ex. det hastighetsstyrande membranet. Flexibilitet kommer därför att begränsas till valet av lämpliga polymerkandidater för membranet. Följaktligen är utbudet av och graden av styrning av avgivningshastighetsförhållandet ytterst begränsade.

Behovet av att upprätthålla ett specificerat avgivningshastighetsförhållande kan naturligtvis uppfyllas genom att använda en separat avgivningsanordning för varje läkemedel. Detta är dock helt klart inte önskvärt, eftersom förekomsten av två eller flera avgivningsanordningar kommer att förvärra störningen som till och med en enskild avgivningsanordning kan skapa i ett djurs eller en människas normala fysiologiska aktivitet. Om en avgivningsanordning krånglar, kommer dessutom önskat avgivningsförhållande att förloras. Vidare är komplett behandling i en enskild implanterbar eller införbar avgivningsanordning mer acceptabel för patienterna och mer effektivt att föra in och avlägsna.

Ytterligare ett problem med de kända anordningarna, anordnade för att frigöra mer än ett läkemedel, är att sådana anordningar brukar uppvisa icke helt optimala frisättningsmönster för olika läkemedel, medan det i allmänhet är att föredra att alla
5 läkemedel frisätts i en styrd hastighet under en specificerad varaktighet. Eftersom varje kombination av läkemedel och avgivningsanordning beter sig unikt, är det inte möjligt att helt enkelt byta ut ett läkemedel mot ett annat läkemedel i samma anordning, eftersom det kan ha en betydande inverkan på
10 läkemedlens frisättningssegenskaper.

US 4,012,496 avser en intravaginal ring, som försöker få bukt med dessa problem. I nämnda ring är ringens läkemedelsinnehållande del formad av en eller flera tunna
15 läkemedelsmatrissträngar inneslutna i och sträckande sig från ett spår placerat längs ringens periferi. Beroende på det speciella läkemedlet och dess frisättningskaraktistika kan läkemedelssträngen i vissa fall vara mycket tunn, vilket ger upphov till produktionstekniska problem. Eftersom ett
20 hastighetsstyrande membran inte täcker läkemedelsträngarna är det mycket svårt att styra frisättningshastigheten och läkemedlen kommer att påverka varandra och förändra deras frigivningsprofiler på ett icke önskvärt sätt.

US 4,596,576 avslöjar även samtidig administration av flera läkemedel i en intravaginal ring. Nämnda ring består av två eller flera fack som var och en är separat inpackade eller omgivna av ett membran, som är permeabelt för läkemedlet. De inpackade facken monteras sedan ihop så att en
30 frigörningsanordning (en vaginalring) erhålls. För att åstadkomma en lämplig ring med ett konstant frisättningsförhållande, är det emellertid nödvändigt att sammanfoga fackens ändar med användning av inerta stoppklossar, vilka förhindrar blandning av de aktiva beståndsdelarna. En av
35 nackdelarna med denna anordning är det dyra och komplicerade förfarande för att sammanfoga fackens ändar med stoppklossarna

och som gör det svårt att erhålla en säker och pålitlig produkt.

Sålunda finns det ett behov av ett nytt
5 läkemedelsavgivningssystem, som säkerställer att systemet
frisätter läkemedlet eller läkemedlen på ett kontrollerat sätt
och i rätt förhållande och ett förfarande för att tillverka ett
system som är enkelt, billigt och som företrädesvis eliminerar
behovet av en särskild konstruktion för varje individuell
10 tillämpning.

Således är det ett första ändamål med föreliggande uppfinning
att tillhandahålla ett universellt avgivningssystem, där en
eller flera aktiva beståndsdelar kan tillsättas och där varje
15 aktiv beståndsdel frigöres med en styrd hastighet.

I ett andra ändamål med föreliggande uppfinning tillhandahålls
ett avgivningssystem anordnat för att administrera två eller
flera läkemedel vid specificerade hastigheter och/eller
20 förhållanden i förhållande till varandra.

I ett tredje ändamål med föreliggande uppfinning tillhandahålls
ett avgivningssystem som eliminerar behovet av att tillverka
ett specifikt system för varje individuell tillämpning.

25

I ett fjärde ändamål med föreliggande uppfinning tillhandahålls
ett avgivningssystem som är billigt att tillverka och som är
enkelt och tillförlitligt att använda.

30 I ett femte ändamål med föreliggande uppfinning tillhandahålls
en avgivningsanordning innefattande avgivningssystemet enligt
uppfinningen, för implantering t.ex. subkutan implantering
eller för vaginal eller uterin placering i ett djur eller en
människa.

35

I ett sjätte ändamål med föreliggande uppfinning tillhandahålls ett avgivningssystem, som säkert och effektivt kan införas i och avlägsnas från en patient utan att orsaka obehag.

5 De nya och unika egenskaperna varvid dessa och ytterligare ändamål uppnås enligt föreliggande uppfinning är det faktum att läkemedelsavgivningssystemet omfattar ett långsträckt inert stöd och åtminstone två reservoarer innefattande en farmaceutiskt aktiv beståndsdel. Nämda inerta stöd innefattar
10 ett antal väggsegment, som definierar åtminstone två fack längs nämnda stöd, varvid nämnda fack är anordnade för att inrymma de åtminstone två reservoarerna.

Det inerta stödet är tillverkat av ett material, som förhindrar
15 migrering och/eller diffusion av den aktiva beståndsdelens från en reservoar in i stödet och vidare in i åtminstone en angränsande reservoar.

Eftersom läkemedelsavgivningssystemet är indelat i fack, ett
20 för varje reservoar innehållande en aktiv beståndsdel, så kan varje aktiv beståndsdelens frisättningshastighet styras och/eller ställas in oberoende. Detta beror på det faktum att det inte finns någon växelverkning mellan de aktiva beståndsdelarna och följaktligen kommer inte nämnda aktiva beståndsdelar att
25 påverka varandra fysiskt eller kemiskt. När ett avgivningssystem är konstruerat för en viss behandling, så behöver växelverkningarna mellan de aktiva beståndsdelarna i respektive reservoar inte bedömas, eftersom varje reservoar skall fungera som ett enskilt, separat avgivningssystem.
30 Utvecklingskostnader är följaktligen reducerade.

I en föredragen utföringsform har det inerta stödets material en lägre permeabilitet för den aktiva beståndsdelens än för reservoarernas material. Därigenom förhindras effektivt att de
35 aktiva beståndsdelarna kommer i någon väsentlig grad att

diffundera eller på något annat sätt migrera från den respektive reservoaren in i stödmaterialet.

Uttrycket "inert" i samband med föreliggande uppfinning betyder att materialet är inert i betydelsen att det är icke-reaktivt, dvs. stödets material bryts inte ned eller reagerar inte med antingen de aktiva beståndsdelarna eller reservoarernas material eller läkemedelsavgivningssystemets eller -anordningens andra element.

För att säkerställa att de individuella reservoarerna är separerade från varandra, är det att föredra att stödets fack är anordnade för att inrymma de åtminstone två reservoarerna utan att tillhandahålla ett gränsskikt mellan nämnda reservoarer och därigenom separera reservoarerna kemiskt och fysiskt, både under tillverkning och användning.

Genom att använda ett stöd med flera fack, kan det säkerställas att avgivningssystemet enligt uppfinningen kan innefatta ett flertal reservoarer (en i varje fack) som vardera har åtminstone en aktiv beståndsdel, vilket gör det möjligt för en kombinationsbehandling. I en utföringsform kan samma aktiva beståndsdel tillsättas till varje reservoar. Alternativt kan samma aktiva beståndsdel placeras i åtminstone en första reservoar, medan åtminstone en andra reservoar innehåller en annan aktiv beståndsdel eller ingen aktiv beståndsdel alls.

Föreliggande uppfinning tillhandahåller därmed en unik möjlighet att samtidigt avge en och företrädesvis mer än en aktiv beståndsdel till en omgivning vid ett specificerat förhållande av avgivningshastigheter. Förhållandet av avgivningshastigheterna från systemet är företrädesvis anordnad så att den förblir konstant under användningen.

Sålunda kan ett avgivningssystem som har till exempel fyra fack innefatta fyra olika aktiva beståndsdelar, en aktiv beståndsdel

i varje reservoar. I en annan utföringsform kan två av nämnda fack innehålla samma aktiva beståndsdel och de återstående två facken två olika aktiva beståndsdelar. Alternativt och valfritt kan ett eller flera av facken vara fyllda med ett inert medel i syfte att på detta sätt ändra frisättningsprofilen.

I ytterligare en utföringsform kan ett eller flera fack innefatta mer än en aktiv beståndsdel. Detta är t.ex. att föredra, när de aktiva beståndsdelarna inte påverkar varandra negativt, eller om växelverknningen mellan nämnda aktiva beståndsdelar är känd, kan förutsägas och/eller om växelverkningarna inte är relevanta för frisättningsprofilen.

I de föredragna utföringsformerna kommer det inerta stödet att fungera som ett skelett, som har ett antal fack för att inrymma individuella och oberoende reservoarer. Denna lösning är fördelaktig ur ett produktionsperspektiv, eftersom användningen av ett universellt skelett kommer att eliminera behovet av att tillverka ett särskilt stöd för varje individuell användning. Det betyder att liknande stöd kan användas för olika ändamål och därmed minskas tillverkningskostnaderna avsevärt. Vidare är det möjligt, eftersom reservoarerna kan placeras oberoende av de andra reservoarerna i varje fack, att ställa in frisättningsprofilen för de respektive aktiva beståndsdelarna helt enkelt genom att ställa in frisättningsprofilen för de relevanta reservoarerna, med användning av samma inerta stöd/skelett.

Oberoende placering av respektive reservoarer är också fördelaktigt, om reservoarerna påverkar varandra negativt under tillverkningen. Detta skulle kunna vara fallet om någon reservoar innehåller en beståndsdel som skulle förändra effekten av eller beteendet hos en beståndsdel i en annan reservoar, t.ex. eftersom en beståndsdel skulle förgifta den andra, innan respektive reservoarer är t.ex. härdade/kylda. Sålunda är det möjligt, genom användning av systemet enligt

föreliggande uppfinning, att använda material i reservoarerna, som annars skulle anses vara oförenliga i ett produktionsperspektiv och som fram till nu har varit mycket svårt om inte omöjligt att inkludera i ett enskilt
5 avgivningssystem, utan omfattande tillverkningskostnader och utan att äventyra säkerheten i systemet.

I en föredragen utföringsform är väggsegmenten i allt väsentligt plattliknande strukturer, som var och en sträcker
10 sig periferiskt från stödets longitudinella axel och företrädesvis i stödets axels fullständiga längd. Eftersom väggsegmenten är åtskilda, är facken axiellt förskjutna och i huvudsak anordnade i längdled längs axeln, dvs. runt axelns periferi, sträckande sig i stödets längd. I en utföringsform är
15 väggsegmenten jämnt fördelade längs stödets längdaxel och i en annan utföringsform är segmenten ojämnt fördelade.

På detta sätt kan ett mycket enkelt och billigt stöd erhållas, varvid det säkerställs att de olika reservoarerna är fysiskt
20 åtskilda från varandra, så att de aktiva beståndsdelarna placerade i reservoarerna inte kan växelverka med varandra under tillverkning och/eller användning. Följaktligen kommer frisättningsprofilen för en aktiv beståndsdel inte att påverkas av närvaron av andra aktiva beståndsdelar och varje reservoar
25 kommer i praktiken att fungera som ett enskilt, separat avgivningssystem. Detta kommer också att minska problemen i samband med växelverkningar mellan de aktiva beståndsdelarna under t.ex. förvaring. Följaktligen har systemet enligt uppfinningen ett egensäkert utförande, eftersom varken de
30 aktiva beståndsdelarna eller andra material i reservoarerna kan påverka varandra negativt, t.ex. genom att förändra de önskade frisättningsprofilerna.

I en föredragen utföringsform har det inerta stödet ett
35 tvärsnitt i form av ett I, T, Y eller X, som tillhandahåller olika skelett för stödet. Emellertid kommer en fackman att

förstå att stödet i princip kan ha vilken som helst tvärsnittsdesign och vilket som helst önskat antal fack. Det enda kravet är att det inerta stödet är anordnat för att förhindra varje fysikalisk eller kemisk växelverknings mellan
5 reservoarerna.

Valet av antalet fack och det inerta stödets önskade tvärsnitt kommer i varje givet fall att bero på antalet aktiva beståndsdelar som avses för en specifik behandling, tillsammans
10 med de i reservoarerna aktiva beståndsdelarnas avgivningshastigheters önskade förhållande. På detta sätt består föreliggande uppfinning av ett unikt medel till att samtidigt avge en och företrädesvis två eller flera aktiva beståndsdelar till en omgivning vid ett specificerat
15 förhållande av avgivningshastigheter.

Företrädesvis kommer antalet fack att motsvara antalet väggsegment. Det är att föredra att stödet består av två, tre, fyra eller fem väggsegment och därigenom definierar två till
20 fem fack eftersom det har visat sig tillhandahålla ett mycket fördelaktigt antal fack uppfyllande kraven för kombinerad administrering av mer än en aktiv beståndsdel. Inom ramen för föreliggande uppfinning avses emellertid också flera fack, om detta anses fördelaktigt för andra tillämpningar.

25 I en föredragen utföringsform fylls en eller flera av reservoarerna med samma material som det inerta stödet. Det betyder att reservoarerna utan en farmaceutiskt aktiv beståndsdel blir en integrerad del av det inerta stödet, så att
30 ett eller flera av facken för att inrymma en reservoar i verkligheten inte tillhandahålls under tillverkningsprocessen. Eftersom det inerta stödet i en föredragen utföringsform är tillverkat av ett material som är billigare än reservoarernas material, kommer en sådan lösning att ge ett mycket enkelt och
35 billigt sätt att tillhandahålla ett system som har en eller flera reservoarer utan någon aktiv beståndsdel.

Lämpliga material för det inerta stödet - som säkerställer att de aktiva beståndsdelarna inte i någon väsentlig grad kan diffundera eller på något annat sätt migrera från en reservoaren in i stödmaterialet och vidare in i de intilliggande reservoarerna - är företrädesvis ett första polymermaterial t.ex. ett inert värmehärdat eller termoplastiskt polymermaterial.

10 Det är emellertid föredraget att det första polymermaterialet till det inerta stödet är valt från den grupp som innefattar eten-vinylacetat (EVA), termoplastiska polyuretaner (TPU), polyeten (PE), polypropen (PP), polyamid-imid (PAI), polyamid (PA), tvärbunden polyeten (PEX), termoplastiska elastomerer
15 (TPE), termoplastiska vulkanisater (TPV), polybutylentereftalat (PBT), polyester, polyetentereftalat (PET) och sampolymerer tillverkade med en eller flera av de ovannämnda materialen. Dessutom är andra inerta material som har förmågan att förhindra migrering och/eller diffusion av den aktiva
20 beståndsdel genom stödet också avsedda för det inerta stödet enligt uppfinningen. Det inerta stödet är företrädesvis inte tillverkat av silikon (polydimetylsiloxan), eftersom nämnda material inte är i stånd att effektivt förhindra migrering och/eller diffusion.

25 Det skall förstås att stödmaterialens permeabilitet kan ställas in på kända sätt, t.ex. genom att variera graden av tvärbindning och/eller genom att använda blocksampolymerer och/eller genom att variera de relativa mängderna av de olika
30 blocken och/eller genom tillsats av andra material/föreningar, så att stödmaterialet kan anordnas för att förhindra migrering och/eller diffusion av den aktiva beståndsdel genom stödet.

Avgivningssystemet enligt uppfinningen har företrädesvis
35 vinkelrätt mot den längsgående axeln ett i allt väsentligt ringformigt tvärsnitt t.ex. ett cirkulärt, ovalt eller

elliptiskt tvärsnitt även om andra tvärsnitt också är avsedda. Medan diametern, eller annan lämplig dimension för tvärsnittet än ringformig, kan variera längs systemets längd, är det i allmänhet mest lämpligt att använda en likformig yttre diameter
5 eller åtminstone en i allt väsentligt likformig yttre diameter för hela systemets längd.

Det är dessutom fördelaktigt att avgivningssystemet har en relativt slät utsida utan några tillägg eller kanter, som kan
10 orsaka obehag, när en avgivningsanordning innefattande systemet enligt uppfinningen sätts in i eller tas ut ur en patient.

Varje reservoar placerad i ett motsvarande fack kommer att definiera en "ytarea", dvs. en yttre yta genom vilken de aktiva
15 beståndsdelarna kan diffundera/migrera in i omgivningen. Följaktligen kommer nämnda ytareas storlek att påverka en aktiv beståndsdel's frisättningsprofil. Ytarean kan varieras genom t.ex. att variera fackets längd längs det inerta stödets longitudinella axel och/eller genom att ställa in reservoarens
20 storlek i tvärsnittsplanet.

Det är att föredra, att ytarean motsvarar storleken av de respektive reservoarerna, som är placerade i ett fack i stödet. När systemet har ett tvärsnitt i form av en cirkel, kommer
25 alltså ytarean av de reservoarerna, som ej är i kontakt med väggsegmenten, också att ha ett tvärsnitt som motsvarar en del av en cirkel.

De olika reservoarerna kan i en utföringsform ha i allt
30 väsentligt identiska ytareor för diffusion av de aktiva beståndsdelarna. Men i en annan utföringsform kan en reservoars ytarea vara mindre eller större än en eller flera av de andra reservoarerna. På detta sätt blir det möjligt att ytterligare ställa in frisättningsprofilen, så att det är möjligt att
35 frigöra t.ex. en aktiv beståndsdel till omgivningen i en ännu mindre koncentration än de andra aktiva beståndsdelarna.

Motsatsen är givetvis också möjlig. Det enklaste sättet att få mindre eller större ytor, är helt enkelt att ställa in storleken på facket, som rymmer reservoaren, t.ex. genom att lägga till ett väggsegment, genom att placera två väggsegment
5 närmare varandra, eller genom att ställa in reservoarens storlek.

Reservoarerna, som används i föreliggande uppfinning, kan vara varje typ av system i stånd att frigöra en aktiv beståndsdel,
10 men det är att föredra att reservoarerna bildas av en biokompatibel polymer och att de aktiva beståndsdelarna frigörs genom diffusion genom polymeren.

I en föredragen utföringsform enligt uppfinningen är den aktiva
15 beståndsdel t.ex. likformigt dispergerad eller löst genom en polymermatris (monolitiskt system). I en annan utföringsform kan den aktiva beståndsdel vara begränsad till en inre kärna (core-systemet). Båda systemen är välkända och kommer inte att diskuteras ytterligare i denna ansökan, men det är att föredra
20 att reservoarerna enligt föreliggande uppfinning är anordnade för att tillhandahålla fördröjd avgivning av en aktiv beståndsdel i en i huvudsak nollte ordningens frisättningsprofil.

25 Med i huvudsak nollte ordningen menas att en i allt väsentligt konstant mängd av aktiv beståndsdel frigörs under en given tidsperiod. Företrädesvis är ett läkemedels initiala dos den terapeutiska dosen, som upprätthålls av avgivningssystemet. Detta ger en mer tillförlitlig frisättningshastighet och en
30 lägre initial burst, än hittills känt.

I vissa utföringsformer uppvisar avgivningssystemet en i allt väsentligt nollte ordningens frisättningsprofil av den aktiva beståndsdel under åtminstone en vecka, under åtminstone en
35 månad, under mer än en månad eller under mer än ett år.

Oavsett typen av reservoar som används för avgivningssystemet kan de aktiva beståndsdelarnas frisättningsprofil ställas in ytterligare om läkemedelsavgivningssystemet innefattar minst ett hastighetsstyrande membran. Nämda membran kan täcka hela eller en del av systemet. I en föredragen utföringsform innefattar varje reservoar ett individuellt membran, speciellt konstruerat för att möta kraven för en önskad frisättningsprofil.

- 10 På detta sätt är frisättningen av de aktiva beståndsdelarna till omgivningen beroende av de aktiva beståndsdelarnas permeation (dvs. molekylopplösning och efterföljande diffusion) inte endast genom reservoarernas ytarea men även genom det hastighetsstyrande membranet, som företrädesvis tillhandahåller
- 15 en mer tillförlitlig frisättningsprofil med lägre eller ingen initial burst.

- Det är att föredra att membranets permeabilitet kan ställas in, t.ex. genom att använda olika material för membranet, genom att
- 20 variera graden av tvärbinding, eller genom att använda blocksampolymerer och/eller genom att variera de relativa mängderna av de olika blocken.

- Uttrycket "permeabilitet" hänvisar till den hastighet med vilken permeerande beståndsdelar (t.ex. aktiv beståndsdel) passerar genom ett elements material - där elementet är t.ex. ett membran, en reservoar eller ett inert stöd - oberoende av tjocklek eller ytarea. Permeabilitet i denna mening mäts således per volymenhet av det material elementet är konstruerat
- 25 av.
- 30

- För att förhindra de aktiva beståndsdelarna från att diffundera och/eller migrera genom membranet in i en eller flera av de andra reservoarerna kan en förlängning, som har samma tjocklek som membranet, placeras på det inerta stödets väggsegments
- 35 ändyta, för att fysiskt separera membranen från varandra. Detta

kan t.ex. vara relevant om ett visst membran har en hög permeabilitet och därför tillåter diffusion/migrering av den aktiva beståndsdelen genom membranen och in i de angränsande reservoarerna.

5

Det är känt att den aktiva beståndsdelens frisättningshastighet minskar, eftersom den har en längre resa, då de aktiva beståndsdelarna, som är djupare inuti reservoaren, måste diffundera till ytan och det kvadratiska förhållandet mellan
10 avstånd och tid därför blir viktigt. Med hjälp av ett hastighetsstyrande membran med en lägre permeabilitet minskar effekten av det längre rörelsesavståndet. Därigenom erhålls ett läkemedelsavgivningssystem, där frisättningshastigheten vid jämviktstillstånd avtar mycket långsammare än med
15 konventionella anordningar inom tekniken. Detta kan erhållas i en ännu högre grad om individuella membran används för de respektive reservoarerna.

Föredragna exempel på att ställa in membranets permeabilitet är
20 beskrivna i sökandens egen patentansökan nr. SE 1350155-6 (icke publicerad).

Det hastighetsstyrande membranets tjocklek kan också varieras för att ytterligare styra den aktiva beståndsdelens
25 frisättningshastighet, t.ex. genom att minska den aktiva beståndsdelens frisättningshastighet. Uttrycket "membrantjocklek" hänför sig till det hastighetsstyrande membranets tjocklek, som medelvärde över hela membranet, som hör till vilken som helst enskild reservoar. Om
30 membrantjockleken är likformig för en enskild reservoar, betecknar uttrycket tjockleken vid vilken som helst punkt. Om tjockleken varierar, exempelvis genom att öka från en ände av reservoaren till den andra, betecknar uttrycket tjocklekens medelvärde över reservoarens hastighetsstyrande membrans hela
35 permeabla yta.

Avgivningssystemet enligt uppfinningen är i stånd att frisätta en eller flera aktiva beståndsdelar på ett kontrollerat sätt och i korrekt inbördes förhållande. Detta uppnås eftersom varje reservoar liknar ett oberoende avgivningssystem. Varje
5 reservoars frisättningsprofil kan ställas in eller styras oberoende genom att variera en eller flera av följande parametrar:

- mängd/koncentration av aktiv beståndsdel i en reservoar,
- 10 - antal reservoarer som innehåller samma eller annan aktiv beståndsdel,
- användning av reservoarer med ingen aktiv beståndsdel,
- varje reservoars ytarea och volym,
- reservoarens permeabilitet,
- 15 - användning av hastighetsstyrande membran,
- det inerta stödets t.ex. väggsegmentens, storlek, tjocklek och form
- membranets permeabilitet, och
- det individuella membranets tjocklek.

20

Parametrarna kan varieras var för sig eller i kombination och ytterligare varianter kan också införlivas, såsom de respektive reservoarernas längd och storleken på avgivningssystemet, som används i den slutliga avgivningsanordningen.

25

Styrning av avgivningshastigheterna överförs således till ett antal lätt inställbara parametrar, som tillhandahåller total flexibilitet och variation, snarare än att enbart förlita sig på de aktiva beståndsdelarnas kvantiteter, koncentrationer och
30 förhållanden. Därigenom erhålles ett mycket effektivt och billigt läkemedelsavgivningssystem, i vilket de aktiva beståndsdelarna frisätts på ett mer kontrollerat sätt än hittills känt.

35

På detta sätt har uppfinningen ett egensäkert utförande, eftersom det är möjligt att administrera två eller flera aktiva

beståndsdelar, t.ex. läkemedel, med specificerade hastigheter i förhållande till varandra och därigenom förhindra effektivitetsförlust och uppkomsten av oönskade bieffekter, som är känt med de kommersiellt kända anordningarna.

5

Såsom specificerat ovan är det möjligt att också införliva en reservoar utan aktiv beståndsdel i ett eller flera av facken i avgivningsanordningen. Följaktligen är frisättning av aktivt material från sådana reservoarer inte möjlig och systemets frisättningsprofil kan ställas in ytterligare.

10

I en fördelaktig utföringsform innefattar åtminstone ett av väggsegmenten minst ett första fasthållningsmedel för att säkra åtminstone en reservoar i motsvarande fack. Att lägga till ett sådant fasthållningsmedel är att föredra när reservoaren och det inerta stödet inte är omedelbart förenliga eller när det är problematiskt att upprätthålla reservoaren i rätt läge i facket, exempelvis eftersom reservoaren inte vidhäftar säkert till stödet.

20

Det första fasthållningsmedlet placeras företrädesvis på väggsegmentens sidoytor, som vetter mot reservoaren. Vilken som helst sorts fasthållningsmedel, som är i stånd till att säkra reservoaren till det inerta stödet, är avsedda inom ramen för föreliggande uppfinning, men i en föredragen utföringsform har de första fasthållningsmedlen formen av långsträckta hakar och/eller hullingar och/eller oregelbundna ytor.

25

I en annan utföringsform innefattar det inerta stödet åtminstone ett andra fasthållningsmedel, för att säkra reservoaren och/eller ett hastighetsstyrande membran till det inerta stödet. Den andra fasthållningsmedlet är företrädesvis en utstående del placerad på åtminstone ett av väggsegmentens ändytor. För att avgivningssystemet skall ha ett i allt väsentligt ringformigt tvärsnitt, så har nämnda utstående del företrädesvis en tvärsnittsform som en del av en cirkel,

30

35

motsvarande dimensionerna hos det inerta stödet, reservoarerna och eventuellt membranen. På detta sätt kommer den utstående delen att delvis täcka reservoarerna och eventuellt ett eller flera membran, på ett sådant sätt att alla elementen säkert

5 hålls på plats. Det är att föredra att den utskjutande delen kan täcka reservoarerna/membranen i varierande grad, varigenom tillhandahålles ytterligare ett sätt att ställa in de olika aktiva beståndsdelarnas frisättningshastigheter i de respektive reservoarerna.

10

De första och andra fasthållningsmedlen är företrädesvis en integrerad del av väggsegmenten, tillverkade av samma material som det inerta stödet och företrädesvis samtidigt med nämnda stöd, varigenom en mycket enkel och billig konstruktion

15 tillhandahålls. Men fasthållningsmedlen kan även läggas till i efterhand, till exempel genom limning eller smältning.

20

Alternativt kan det hastighetsstyrande membranet anordnas för att inneslutas i väggsegmentens ändytor, genom åtminstone ett

20 tredje fasthållningsmedel och därigenom säkra åtminstone en reservoar och åtminstone ett membran till det inerta stödet. Om emellertid ett membran täcker avgivningssystemets hela längsgående yta, då kommer nämnda membran att hålla reservoarerna på plats och behovet av fasthållningsmedel är av

25 mindre betydelse, men kan fortfarande vara relevant för att säkra reservoarerna och membranen till stödet under tillverkningsprocessen.

30

Det är att föredra att avgivningssystemet enligt föreliggande uppfinning införlivas i en läkemedelsavgivningsanordning. En sådan anordning kan ha vitt skilda former, storlekar och utformningar för avgivning av de aktiva beståndsdelarna/läkemedlen till olika användningsmiljöer. Men

35 det är att föredra att systemet är införlivat i en läkemedelsavgivningsanordning, i form av ett implantat, ett intrauterint inlägg (IUD), eller en intravaginal ring (IVR).

Sådana avgivningssystem skulle kunna bestå antingen helt (t.ex. en IVR eller ett implantat) eller delvis (t.ex. en IUD eller ett implantat) av avgivningssystemet enligt uppfinningen.

5 De polymera material som används för reservoarer och membran, när avgivningssystemet används i en IUD, IVR eller ett implantat enligt föreliggande uppfinning, är företrädesvis lämpliga för placering i kroppen. Det betyder att de är icke-toxiska och kan inte absorberas i patienten. I detta avseende
10 avses en mängd inerta hårdplastmaterial eller termoplastiska material.

Det är emellertid att föredra att reservoarernas och membranens polymermaterial är en hårdplastelastomer, i synnerhet en
15 silikonpolymer, eftersom försök har visat att dessa material på ett speciellt fördelaktigt sätt tillhandahåller minskade frisättningshastigheter och i allt väsentligt ingen initial burst. Vidare har silikonelastomerer, såsom polydimetylsiloxan, visat sig vara mycket lämpliga för att tillhandahålla avgivning
20 av en aktiv beståndsdel i en i huvudsak nollte ordningens frisättningsprofil. Sådana silikoner används redan konventionellt för IVR. Inom ramen för föreliggande uppfinning avses emellertid också silikonpolymerer med funktionella grupper av fenyl-, fluor-, klor-, butylgrupper och liknande.

25 Men i andra utföringsformer kan membranens och reservoarernas polymerer vara en andra termoplastisk polymer som är lämplig för farmaceutisk användning, såsom cellulosaacetatbutyrat, cellulosaacetatpropionat, cellulosaacetat, etylcellulosa,
30 polyvinylacetat (PVA), poly(etylen-co-metyl-akrylat), eten-vinylacetat (EVA), polymetylmetakrylat, termoplastiska vulkanisater (TPV) och termoplastiska polyuretaner (TPU), inklusive sampolymerer av dem.

35 I en föredragen utföringsform tillverkas det inerta stödet av ett första termoplastiskt material, reservoarerna av en

hårdplastsilikon och membranen av en hårdplastsilikon eller ett andra termoplastiskt material. I en annan utföringsform är det inerta stödet, reservoaren och de en eller flera membranerna alla tillverkade av ett termoplastiskt material, företrädesvis olika material.

Det skall förstås att det inerta stödet, reservoaren och membranerna kan tillverkas av samma eller av olika material, så länge som det inerta stödet i allt väsentligt förhindrar migrering och/eller diffusion av aktiv beståndsdel från en reservoar in i stödet och vidare in i åtminstone en angränsande reservoar. I en föredragen utföringsform uppnås detta genom att säkerställa att det inerta stödets permeabilitet är lägre än den för reservoarerna, t.ex. genom att variera graden av tvärbindning, genom att använda blocksampolymerer och/eller genom att variera de relativa mängderna av de olika blockmaterialerna i respektive material.

IUD:n, implantatet och IVR:n kan enligt uppfinningen ha vilken som helst konventionell form. Det enda kravet är att IUD:n och IVR:n bör vara tillräckligt flexibla för att möjliggöra böjning och införing inuti livmodern eller den vaginala håligheten och tillräckligt styva för att motstå muskulaturens utdrivande kraft utan att orsaka nötning på epitelet.

En kraftbalans råder således mellan den elastiska rekylen för t.ex. IVR:n och muskulaturen i vaginalväggen, med mått och materialelasticitetsmodul som bestämmer den slutliga anpassningen och fasthållandet av IVR:n. Detta innebär också att en IVR tillverkad av material med låg elasticitetsmodul kräver en större tvärsnittsdiаметer för att uppnå önskad ringstyvhet.

I en föredragen utföringsform enligt den föreliggande uppfinningen, definieras systemets elasticitetsmodul av det inerta stödets elasticitetsmodul. Elasticitetsmodulen, dvs. det

elastiska materialets styvhet även känd som Youngs modul, är i allt väsentligt definierad av det inerta stödet. Följaktligen är reservoarernas och membranens elasticitetsmodul av mindre betydelse, varvid materialen i reservoarer och membran kan
 5 väljas enbart baserat på t.ex. önskade frisättningsmönster. Liksom det inerta stödets styvhet kan väljas baserat på önskade parametrar i avgivningssystemet, så kan anordningens dimensioner också väljas för att uppnå optimal användaracceptans. Sålunda kan man bortse från reservoarernas
 10 och membranens elasticitetsmodulparameter i utvecklingsprocessen när systemets styvhet/stelhet allokeras i allt väsentligt till det inerta stödet, vilket minskar utvecklingskomplexitet och tillverkningskostnader.

15 Dimensionerna för IVR:n kan variera beroende på individens anatomi, mängden läkemedel som skall avges till patienten, den tid under vilken läkemedlen skall avges, läkemedlets diffusionsegenskaper och andra tillverkningsöverväganden. I föreliggande uppfinnings kontext avser termen intravaginal ring
 20 även ringmönster eller -strukturer, som har andra former, t.ex. polygonala former och/eller vågiga former eller varvid strukturen inte är en komplett och/eller sluten cirkel/form.

Systemet enligt den föreliggande uppfinningen är företrädesvis
 25 arrangerat för att administrera en eller flera aktiva beståndsdelar. Nämnade aktiva beståndsdelar föreligger företrädesvis i en kristallin, upplöst eller amorf form i nämnda reservoar och kan i princip vara vilken som helst typ av lokalt eller systematiskt aktivt medikament/läkemedel.

30 Det är emellertid att föredra att de aktiva beståndsdelarna är åtminstone en steroid, t.ex. preventivmedel såsom en östrogen steroid och en progestationell steroid, varvid den östrogena steroiden placeras i en reservoar och den östrogena
 35 progestationella steroiden i en annan reservoar. I en föredragen utföringsform är den aktiva beståndsdelan en

kombination av östradiol med progestagen vald från gruppen bestående av etonogestrel, nestoron, levonorgestrel, d-1-norgestrel och noretindron, företrädesvis levonorgestrel. Men steroiderna kan också väljas för att behandla andra tillstånd, t.ex. vaginal atrofi och symptom i samband med klimakteriet, t.ex. värmevallningar.

Som ett exempel kan nämnas, att om t.ex. östradiol kombineras med etonogestrel eller nestoron är det att föredra att östradiol frigörs från sin reservoar i en koncentration som är ca 10 gånger lägre än den koncentration som frigörs från reservoaren innehållande etonogestrel respektive nestoron.

I en annan utföringsform kan den aktiva beståndsdelen vara ett spermiedödande medel, ett antimikrobiellt medel, ett antiviralt medel eller ett anti-HIV-medel. Sådana medel är välkända inom tekniken och kommer inte att diskuteras närmare i denna ansökan.

Det är dock att föredra att tillhandahålla en kombinationsprodukt i enlighet med "Multipurpose Prevention Technology" innefattande både preventivmedel och aktiva ämnen som har ett annat syfte, t.ex. anti-HIV-medel. En sådan produkt skulle vara mycket relevant i utvecklingsländer, som har problem med både oönskade graviditeter och HIV-infektioner.

Oavsett den aktiva beståndsdelen eller den avsedda användningen av systemet är avgivningssystemet enligt uppfinningen anpassat för att avge farmaceutiskt effektiva mängder av aktiva beståndsdelar. Med "farmaceutiskt effektiv" menas en mängd, som är tillräcklig för att åstadkomma den önskade fysiologiska eller farmakologiska ändringen i individen. Denna mängd kommer att variera beroende på sådana faktorer som den speciella beståndsdelens styrka, den önskade fysiologiska eller farmakologiska effekten och tidsspannet för den avsedda behandlingen. Fackmannen kommer att kunna bestämma den

farmaceutiskt effektiva mängden för vilken som helst given aktiv beståndsdel enligt standardförfaranden.

5 Föreliggande uppfinning avser även ett förfarande för att tillverka avgivningssystemet enligt föreliggande uppfinning.

Nämnda tillverkningsförfarande innefattar följande steg:

- 10 a) att tillhandahålla ett inert stöd med två eller flera väggsegment, som definierar åtminstone två fack längs nämnda stöd och
- b) att placera en reservoar i varje fack, utan att tillhandahålla ett gränsskikt mellan nämnda reservoarer.

15 Helst är alla reservoarerna samtidigt placerade på stödet. Om läkemedelsavgivningssystemet också innefattar ett eller flera hastighetsstyrande membran placeras därefter nämnda membran på stöd-/reservoarstrukturen, företrädesvis samtidigt.

20 De respektive stegen i förfarandet enligt uppfinningen kan erhållas genom vilket som helst känt sätt, t.ex. sträng- eller formsprutning.

25 I en föredragen utföringsform strängsprutas det inerta stödet, reservoarerna och nämnda åtminstone ett membran genom att använda "sekventiell strängsprutning". Däremot kan reservoarerna och membranerna också göras i samma steg, det vill säga de kan samsträngsprutas. Detta är speciellt att föredra, när reservoarerna och membranerna är gjorda av samma typ av material.

30 Beroende på de material som används för det inerta stödet, reservoarerna och membranerna, kan härdnings- eller kylningssteg tillhandahållas mellan varje steg. Som ett exempel kan nämnas, att det inerta stödet kan kylas innan reservoarerna placeras i
35 stödet t.ex. med kall luft eller i ett kylbad för att säkerställa att stödet har önskad styvhet för att fullt ut

stötta reservoarerna. Detta är speciellt relevant när reservoarerna är tillverkade av en silikonpolymer, eftersom nämnda polymer härdar långsamt och saknar hållfasthet före härdning/kylning. När reservoarerna är tillverkade av silikon kan nämnda reservoar värmas lätt för att uppnå en snabbare härdning. Detsamma är fallet när membranen är tillverkade av silikon. Om membranen i stället är tillverkade av termoplast kan membranet företrädesvis kylas i syfte att uppnå önskad hållfasthet och därmed styrka.

10

Det inerta stödet/skelettet tillhandahåller företrädesvis ett fundament för fastsättning av reservoarerna under tillverkningen och det är därför att föredra att det inerta stödet/skelettet har en tillräcklig elasticitetsmodul dvs. styvhet, för att stötta reservoarerna tills de har härdat. Vidare är det också möjligt att säkerställa att systemets slutliga styvhet uppfyller användarens krav, genom att ändra elasticitetsmodulen för det inerta stödet. En ändring av stödets elasticitetsmodul kan t.ex. uppnås genom att ställa in stödets dimensioner t.ex. stödets axels och/eller väggsegments tjocklek, genom att använda polymerer, som har en högre elasticitetsmodul, eller på något annat för fackmannen känt sätt.

15

20

25

30

35

Att använda ett inert stöd, som inte tillhandahåller ett gränsskikt mellan nämnda reservoar, är fördelaktigt om reservoarerna annars skulle påverka varandra negativt under tillverkningsprocessen. Detta kan t.ex. vara fallet om någon reservoar innehåller platinakatalyserat silikon och en andra reservoar innehåller tennkatalyserat silikon. I denna situation skulle tennet förgifta platinakatalysatorn, om reservoarerna kom i kontakt innan reservoarerna har härdat. Följaktligen säkerställer tillverkningsprocessen enligt föreliggande uppfinning att det är möjligt att inkludera ett flertal reservoar med material som annars skulle anses vara

oförenliga och som fram till nu skulle ha varit mycket svårt, om inte omöjligt, att tillverka i ett enskilt avgivningssystem.

Formsprutnings- och strängsprutningsteknologierna är välkända
5 och kommer inte att diskuteras ytterligare i denna ansökan. Detsamma är situationen med härdningsegenskaperna för de material som används i föreliggande uppfinning.

När avgivningsanordningen är en IVR är avgivningssystemet
10 enligt uppfinningen företrädesvis först tillverkat i långa stavar. Det är då möjligt att skära en önskad längd av nämnda stav, böja det därigenom erhållna segmentet till en ring och ansluta de två ändarna till varandra på känt sätt, t.ex. genom att limma eller smälta samman ändarna.

När avgivningsanordningen är en IUD kan avgivningssystemet
tillverkas genom att initialt forma de övre och undre delarna av en konventionell T-ram, t.ex. genom att använda formsprutning. Avgivningssystemet enligt uppfinningen fästs
20 sedan ordentligt i T-ramens övre och nedre delar t.ex. genom limning eller smältning, så att T-ramens mittstapel utgörs av nämnda avgivningssystem. Om systemet innefattar ett membran, så kan nämnda membran strängsprutas i en separat process och härdas på känt sätt. Därefter skärs membranet i önskade längder
25 och placeras på avgivningssystemet och eventuellt på en del av T-ramens övre och undre delar. Membranet kan i en föredragen utföringsform placeras på systemet genom att sträcka membranet samtidigt som det sätts på plats. Membranet hålls sedan på plats eftersom det stramar åt runt avgivningssystemet.

30 I det följande kommer uppfinningen att närmare förklaras, varvid endast exemplifierande utföringsformer av avgivningssystemet enligt uppfinningen beskrivs, varvid

35 Fig. 1 visar i perspektiv ett långsträckt, inert stöd enligt föreliggande uppfinning,

Fig. 2 visar en sektion av en intravaginal ring enligt ett avgivningssystemets första utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

5

Fig. 3 är ett tvärsnitt av utföringsformen, som visas i fig. 2, taget längs linjen III-III,

Fig. 4 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets andra utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

10

Fig. 5 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets tredje utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

Fig. 6 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets fjärde utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

15

Fig. 7 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets femte utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

20

Fig. 8 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets sjätte utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

Fig. 9 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets sjunde utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

25

Fig. 10 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets åttonde utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

Fig. 11 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets nionde utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

30

Fig. 12 visar ett tvärsnitt av ett avgivningssystemets tionde utföringsform enligt föreliggande uppfinning,

35

Fig. 13a, 13b, 13c, 13d visar schematiskt olika tvärsnitt av det inerta stödet,

Fig. 14 visar en avgivningsanordnings första utföringsform enligt föreliggande uppfinning i form av en sektion av en intravaginal ring och

Fig. 15 visar en avgivningsanordnings andra utföringsform enligt föreliggande uppfinning i form av ett intrauterint inlägg.

Föreliggande uppfinning avser en läkemedelsavgivningsanordning, t.ex. i form av en intravaginal ring eller en hormonspiral innefattande ett avgivningssystem 1, som har ett långsträckt inert stöd och ett antal reservoarer innefattande en farmaceutiskt aktiv beståndsdel.

Fig. 1 visar i perspektiv ett långsträckt inert stöd 2, för användning i föreliggande uppfinning. Nämda stöd har formen av ett "X" och omfattar följaktligen fyra väggsegment 4, som definierar fyra fack 5 längs stödet. Nämda fack är anordnade för att inrymma fyra reservoarer, som har en aktiv beståndsdel, utan att tillhandahålla ett gränsskikt mellan nämnda reservoarer.

Väggsegmenten 4 är i allt väsentligt plattliknande strukturer 6, som vardera sträcker sig periferiskt från stödets longitudinella axel 7 och i stödets axels fullständiga längd. Eftersom väggsegmenten 4 är åtskilda, är facken 5 axiellt förskjutna och i allt väsentligt anordnade i längdled längs axeln, dvs. runt axelns 7 periferi och som sträcker sig i stödets längd.

Fig. 2 visar ett avgivningssystem 1 första utföringsform enligt föreliggande uppfinning innefattande det inerta stödet i fig. 1 och fyra reservoarer 3; 3a, 3b, 3c, 3d. Fig. 3 är ett

tvärsnitt av samma utföringsform taget längs linjen III-III i fig. 2. I nämnda utföringsform har fyra reservoarer 3a, 3b, 3c, 3d, fästs vid stödet 2, som fig. 1 visar, en reservoar i varje fack 5. Reservoarerna 3a och 3c innefattar identiska aktiva beståndsdelar, medan reservoarerna 3b och 3d innehåller en individuell, aktiv beståndsdel, dvs. de aktiva beståndsdelarna i reservoarerna 3b och 3d är inte identiska med varandra eller med de aktiva beståndsdelarna i reservoarerna 3a och 3c.

10 Som framgår av fig. 2 och 3, så är reservoarerna 3a, 3b, 3c, 3d fysiskt separerade från varandra, med hjälp av det inerta stödet 2, dvs. de aktiva beståndsdelarna placerade i reservoarerna kan inte växelverka med varandra, eftersom stödet förhindrar kontakt mellan reservoarerna. Följaktligen kommer
15 frisättningsprofilen för den aktiva beståndsdel i reservoaren 3a inte att påverkas av närvaron av de aktiva beståndsdelarna i reservoarerna 3b, 3c och 3d och vice versa. Varje reservoar 3a, 3b, 3c, 3d kommer därför i praktiken fungera som ett enskilt, separat avgivningssystem. Följaktligen kan
20 frisättningshastigheterna för varje aktiv beståndsdel styras och/eller ställas in oberoende.

I det följande kommer andra föredragna tvärsnitten, som kan användas i ett avgivningssystem 1 enligt uppfinningen, att
25 diskuteras. Samma hänvisningssiffror kommer att användas för identiska delar.

Fig. 4 visar ett avgivningssystem's andra utföringsforms tvärsnitt enligt föreliggande uppfinning. Nämnda utföringsform
30 innefattar också fyra reservoarer 8; 8a, 8b, 8c, 8d men varje reservoar innehåller en individuell, aktiv beståndsdel. Ett hastighetsstyrande membran 9 täcker dessutom varje reservoar. I den visade utföringsformen är det hastighetsstyrande membranet identiskt för alla reservoarerna 8a, 8b, 8c, 8d, men varje
35 membran 9 är åtskild från angränsande membran och reservoarer genom en liten förlängning 10 gjord i varje väggsegments 4

ändyta 4'. Nämnade förlängningar 10 har en tjocklek motsvarande membranens 9 tjocklek i syfte att tillhandahålla systemet en jämn yta. Förlängningarna 10 är företrädesvis tillverkade samtidigt med det inerta stödet och är därför en integrerad del av det inerta stödet 2.

Genom att använda ett hastighetsstyrande membran 9 är frisättningen av de aktiva beståndsdelarna till omgivningen beroende av de aktiva beståndsdelarnas permeation (dvs. molekyilupplösning och efterföljande diffusion) ej endast genom reservoaren 8 men också genom det hastighetsstyrande membranet 9. Åtskiljandet av membranen genom förlängningen 10 är vidare fördelaktigt för att förhindra den aktiva beståndsdelens från att diffundera och/eller migrera genom membranet in i en eller flera av de andra reservoarerna, t.ex. om membranet har en hög permeabilitet för en eller flera av de aktiva beståndsdelarna.

Fig. 5 visar ett avgivningssystemets tredje utföringsforms tvärsnitt enligt föreliggande uppfinning. I denna utföringsform motsvarar de respektive reservoarerna 3 reservoarerna visade i fig. 2 och 3, dvs. reservoarer 3a och 3c innefattar identiska aktiva beståndsdelar, medan reservoar 3b och 3d innehåller en individuell, aktiv beståndsdel. Om däremot reservoarerna i fig. 2 och 3 har ytor som tillåter direkt diffusion av de aktiva beståndsdelarna till omgivningen, täcker de hastighetsstyrande membranerna 11b, 11d reservoarna 3b respektive 3d. Därigenom tillhandahålles ett helt annat frisättningsmönster för desamma aktiva beståndsdelarna, än för utföringsformen, som visas i fig. 2 och 3. Följaktligen kan frisättningsprofilen ställas in eller styrras genom att helt enkelt ändra några få parametrar, dvs. genom att införa hastighetsstyrande membran 11b, 11d för två reservoarer. Det är uppenbart utifrån föreliggande ansökan att ytterligare kombinationer lätt kan göras, till exempel genom att använda flera membran, genom att använda membran för andra reservoarer, etc.

Små förlängningar 10 görs på varje väggsegments 4 ändyta 4', vilket förhindrar de aktiva beståndsdelarna från att diffundera och/eller migrera genom respektive membran in i de andra reservoarerna.

5

Fig. 6 visar ett avgivningssystems fjärde utföringsforms tvärsnitt enligt föreliggande uppfinning. I denna utföringsform innefattar de två reservoarerna 12a och 12d identiska aktiva beståndsdelar, medan reservoarerna 12b och 12c innehåller
10 individuella, aktiva beståndsdelar. Ett hastighetsstyrande membran 13 täcker avgivningssystemets hela längsgående yta, men det hastighetsstyrande membranets 13b tjocklek för reservoaren 12b är större än för de andra tre reservoarerna i syfte att minska den aktiva beståndsdelens frisättningshastighet i
15 reservoar 12b.

En liknande situation visas för den femte utföringsformen i fig. 7. I nämnda utföringsform innefattar vardera av de fyra reservoarerna 14, det vill säga 14a, 14b, 14c och 14d en
20 individuell, aktiv beståndsdel och varje reservoar är vidare täckt av ett individuellt, hastighetsstyrande membran 15a, 15b, 15c och 15d. Varje hastighetsstyrande membran har en individuell permeabilitet, som kan erhållas t.ex. genom att använda olika material för membranet, genom att variera graden
25 av tvärbindning, genom att använda blocksampolymerer och/eller genom att variera de relativa mängderna av de olika blockmaterialen.

Ett annat alternativ är att ställa in tjockleken på de
30 respektive membranen, antingen var för sig eller i kombination med ovanstående. Som kan ses i fig. 7 är membranet 15c tjockare än membranen 15a och 15b, som har en identisk tjocklek, men likväl tunnare än membranet 15d, som är det tjockaste membranet i föreliggande utföringsform. En fackman vill förstå att
35 membran med olika tjocklek kan styra frisättningshastigheterna,

eftersom den aktiva beståndsdelen måste färdas en längre sträcka i ett tjockt membran än i ett tunnare membran.

Varje reservoar kommer att definiera en "ytarea", dvs. en yttre yta 16, genom vilken de aktiva beståndsdelarna kan diffundera/migrera in i membranet och vidare in i den omgivande miljön. Följaktligen kommer nämnda ytareas storlek att påverka frisättningsprofilen för en aktiv beståndsdel.

10 Som kan ses i fig. 7, är reservoarernas 14c och 14d ytarea 16c och 16d mindre än ytarean 16a och 16b, där reservoarerna 14c och 14d har "tjocka" membran och reservoarerna 14a och 14b har tunnare membran. Eftersom det i allmänhet är önskvärt att tillhandahålla ett cirkulärt tvärsnitt med en relativt slät yta, så betyder det att ju tjockare membranet är, desto mindre kommer ytarean att vara i praktiken. Följaktligen blir det enkelt att ställa in frisättningsprofilen, så att en aktiv beståndsdel t.ex. den aktiva beståndsdelen i reservoaren 14d kan frigöras till omgivningen i en ännu mindre koncentration än de andra aktiva beståndsdelarna i reservoarerna 14a, 14b och 14c. Återigen så vill mindre eller små justeringar av det totala systemet avsevärt förändra frisättningsprofilen.

Fig. 8 visar ett avgivningssystems sjätte utföringsforms tvärsnitt enligt föreliggande uppfinning. Strukturen motsvarar i verkligheten utföringsformen visad i fig. 4 med den ändringen att alla fyra reservoarerna 17 är identiska och innehåller den samma/identiska aktiva beståndsdelen. Denna lösning är fördelaktig från en produktionssynpunkt, eftersom samma stöd kan användas för flera utföringsformer. På så sätt fungerar stödet som ett universellt stöd, som kan tillsättas med en eller flera aktiva beståndsdelar och varvid varje aktiv beståndsdel frisätts med en styrd hastighet. Därför är behovet av att tillhandahålla ett individuellt, inert stöd avsett för en specifik tillämpning eliminerat.

En sjunde utföringsforms tvärsnitt enligt föreliggande uppfinning visas i fig. 9. Nämda utföringsform skiljer sig från de ovanstående utföringsformerna i det att ett enskilt, enhetligt membran 18 täcker det inerta stödet 2 och i det att en av reservoarerna 19c inte innehåller några aktiva beståndsdelar. I den föreliggande utföringsformen har reservoaren 19c utan aktiv beståndsdel lagts till det inerta stödet när det inerta stödet tillverkades, dvs. ett av facken fylldes under strängsprutningen med samma material som det inerta stödets resterande del, så att reservoaren i verkligheten blev en del av det inerta stödet. Det betyder att endast tre fack (5) tillhandahölls för mottagande reservoarer. Men detta kan naturligtvis också åstadkommas genom att senare placera en reservoar utan aktiva beståndsdelar i nämnda fack. Dessutom kan mer än ett fack fyllas med samma material som det inerta stödet.

Syftet med att införliva en eller flera reservoarer utan aktiv beståndsdel i avgivningssystemet enligt uppfinningen är att tillhandahålla ytterligare alternativ för att ändra och/eller ställa in systemets frisättningsprofil ytterligare. Emellertid kan detta också vara relevant om de aktiva beståndsdelarnas specifika förhållanden kan uppnås på ett mera ekonomiskt sätt, eller om det krävs en högre grad av styvhet/stelhet hos det inerta stödet.

Ett enskilt membran 18 som har enhetlig tjocklek täcker det inerta stödets 2 och reservoarernas 19a, 19b, 19c hela periferi. Följaktligen kommer membranet 18 att hålla alla reservoarerna säkert på plats. En sådan utföringsform är mycket enkel och billig och kan också vara relevant, när den aktiva beståndsdelens i t.ex. reservoarna 19a och 19d inte kan diffundera i väsentlig grad via membranet in i reservoaren 19b, som innehåller en annan aktiv beståndsdel.

I vissa situationer kan det vara problematiskt att bihålla reservoarerna i rätt läge i facket 5, helt enkelt därför att materialen inte fäster ordentligt på varandra under tillverkning eller vid användning. Ett sätt att tillhandahålla en säker och effektiv vidhäftning av reservoarerna på stödet visas i fig. 10, där väggsegmentens 4 sidoytor 20, som vetter mot reservoaren 21a, 21b, 21c och 21d, innefattar ett antal första fasthållningsmedel 22, i form av hullingar 22' och cirkulära utsprång 22''. Nämda första fasthållningsmedel tillverkas som en integrerad del av det inerta stödet, men de kan också placeras på de relevanta sidoytorna efter att stödet har tillhandahållits, t.ex. genom att limma eller smälta nämnda första fasthållningsmedel på stödet.

Det bör noteras att om ett ensilt membran fullständigt täcker systemet som i utföringsformerna som visas t.ex. i fig. 6 och 9, då kommer nämnda membran att hålla reservoarerna på plats och behovet av fasthållningsmedel kan vara mindre betydelsefullt.

En åttonde utföringsforms tvärsnitt enligt föreliggande uppfinning visas i fig. 11. Nämda utföringsform är också anordnad för att säkra de fyra reservoarerna 23a, 23b, 23c, 23d och de fyra identiska membranen 24 på plats. I denna utföringsform innefattar stödet 2 åtminstone ett andra fasthållningsmedel 25, för att fästa reservoarerna 23 och det hastighetsstyrande membranet 24 på det inerta stödet 2. Det andra fasthållningsmedlet är ett utsprång 25 i form av en cirkelbåge, placerad på åtminstone en av väggsegmentens 4 ändytor 26.

Som kan ses i fig. 11, så täcker utsprånget 25 delvis reservoarerna 23a, 23b, 23c, 23d och membranen 24, på ett sådant sätt att alla elementen hålls säkert på plats. Utsprånget täcker membranen 24 i varierande grad, därigenom tillhandahållande ytterligare ett sätt att ställa in de olika

aktiva beståndsdelarnas frisättningshastigheter i de respektive reservoarerna. I den visade utföringsformen är membranets ytarea 25c, genom vilken aktiva beståndsdelar tillåts diffundera/migrera, större för reservoaren 23c som har en aktiv
 5 beståndsdel, än för de identiska reservoarerna 23a, 23b, 23d, som inrymmer en annan aktiv beståndsdel. Därigenom tillhandahålls ytterligare ett medel för att ställa in de aktiva beståndsdelarnas frisättningshastigheter i systemet enligt uppfinningen.

10

Dessutom kommer väggsegmentets 4 sektion 27, som spänner över membranet, att fungera som förlängningen 10, beskriven i fig. 4, fig. 5 och fig. 8, dvs. nämnda sektion kommer att effektivt separera membranen och förhindra att någon aktiv beståndsdel
 15 kommer in i de andra reservoarna genom membranen.

20

Ett annat sätt att säkerställa att de hastighetsstyrande membranen 9a, 9b, 9c, 9d effektivt och säkert hålls på plats är att lägga till tredje fasthållningsmedel 28 till membranen, så
 att de är anordnade att inneslutas i väggsegmentens ändytter, som visas i fig. 12.

25

Avgivningssystemets ovanstående utföringsformer enligt uppfinningen har alla beskrivits med ett stöd i form av ett X, med fyra fack och följaktligen fyra reservoarer, såsom visas
 schematiskt i fig. 13a. Men som framgår av fig. 13b, 13c och 13d, kan stödet också ha tvärsnitt i form av ett I, Y respektive T. Fackmannen vill förstå att stödet i princip kan ha vilken tvärsnittsdesign som helst och att nämnda inerta stöd
 30 kan ha varje önskat antal fack, så länge som stödet är anordnat för att förhindra eventuell interferens mellan reservoarerna.

35

Valet av det inerta stödets önskade tvärsnitt kommer vid varje givet tillfälle att bero på de i reservoarerna 29 aktiva beståndsdelarnas avgivningshastigheters önskade förhållande. På
 detta sätt består föreliggande uppfinning i att på ett unikt

sätt samtidigt avge en och företrädesvis två eller flera, aktiva beståndsdelar till en omgivning vid ett specificerat förhållande mellan avgivningshastigheter.

5 I utföringsformerna som visas i fig. 13a, 13b, 13c och 13d, är alla reservoarerna 29 tillverkade av samma material med desamma aktiva beståndsdelarna. Men detta kan enkelt ställas in baserat på den föreliggande ansökan och får inte förstås som begränsande. På liknande sätt kan membranet 30, som visas som
10 ett enskilt membran, delas upp i en eller flera individuella membran beroende på den önskade frisättningsprofilen.

En fackman vill förstå, att baserat på ovanstående uppfinning kan reservoarernas och/eller de hastighetsstyrande membranens
15 parametrar varieras var för sig eller i kombination och ytterligare varianter kan också införlivas, såsom respektive reservoars längd och avgivningsanordningens storlek.

Styrning av den i avgivningssystemet aktiva beståndsdelens
20 avgivningshastigheter enligt uppfinningen, överförs således till ett antal lätt inställbara parametrar, som tillhandahåller total flexibilitet och variation, snarare än att enbart förlita sig på de aktiva beståndsdelarnas eller polymerernas kvantiteter, koncentrationer och förhållanden. Därigenom
25 erhålles ett mycket effektivt och billigt läkemedelsavgivningssystem, i vilken de aktiva beståndsdelarna frisätts på ett mer kontrollerat sätt än hittills känt.

Ovanstående utföringsformer för avgivningssystem kan användas
30 som en läkemedelsavgivningsanordning, antingen var för sig eller i kombination med andra delar av en avgivningsanordning.

I en föredragen utföringsform är läkemedelsavgivningsanordningen en intravaginal ring, där ett segment 31 visas i
35 fig. 14. Nämda segments tvärsnittsutformning motsvarar utföringsformen, som visas i fig. 4. Nämda segment har

tillhandahållits med hjälp av sekventiell strängsprutning, dvs. stödet, reservoarerna och membranen strängsprutas i separata strängsprutningssteg, med däremellan lämpliga härdnings-/kylningssteg. Därigenom tillhandahålls långa stavar som kan
 5 skäras i lämpliga längder till segment 31 för att bilda vaginalringen. Segmentens två ändar 32' och 32'' samlas därefter, genom att ansluta dem till varandra, t.ex. genom limning eller smältning, varigenom en önskad vaginalringstruktur tillhandahålls. I fig. 14 har segmentet
 10 böjts något och är i färd med att samlas. En fackman vill förstå, att under hopsättningen av ringen, anpassas motsvarande reservoarer för att förhindra migrering/diffusion av aktiva beståndsdelar från en reservoar till andra reservoarer.

15 Alternativt kan stavarna skäras till lämplig längd för att kombineras med en del av en T-ram, i syfte att åstadkomma en IUD 33, som visas i fig. 15. Här placeras ett segment t.ex. segmentet 31, som visas i fig. 14, mellan en konventionell T-rams övre del 34' och nedre del 34'', tillhandahållande den
 20 slutliga IUD:n.

I det ovanstående har uppfinningen beskrivits under antagandet att läkemedelsavgivningsanordningen antingen är en vaginalring eller en hormonspiral. Men detta antagande skall inte förstås
 25 som begränsande och avgivningsanordningen kan lika gärna ha en annan struktur/design eller vara en annan typ av anordning, t.ex. ett subdermalt implantat i form av en enskild stav.

Genom att använda avgivningssystemets specifika konstruktionen
 30 enligt uppfinningen är det möjligt att åstadkomma läkemedelsavgivningsanordningar, t.ex. IVR:er och IUD:er som kan tillhandahålla fördröjd avgivning av en eller flera aktiva beståndsdelar i en i allt väsentligt nollte ordningens frisättningsprofil. Sådana läkemedelsavgivningsanordningar, har
 35 en enkel och billig konstruktion och kan därför användas lika bra både privat och i läkarpraktiker eller i sjukhus.

Modifikationer och kombinationer av de ovan beskrivna principerna och konstruktioner förutses inom ramen för föreliggande uppfinning.

Krav

1. Läkemedelsavgivningssystem (1) i form av ett implantat,
ett intrauterint inlägg eller en vaginalring, nämnda
5 system innefattar ett långsträckt inert stöd (2), som har
en longitudinell axel (7), och åtminstone två reservoarer
(3,8,12,14,17,19,21,23,29) innefattande en farmaceutiskt
aktiv beståndsdel, nämnda inerta stöd (2) innefattar ett
10 antal väggsegment (4) definierande åtminstone två fack (5)
längs nämnda stöd, nämnda fack är anordnade för att
inrymma de åtminstone två reservoarerna (3,8,12,14,17,
19,21,23,29) och varvid det inerta stödet (2) är
tillverkad av ett material, som i allt väsentligt
förhindrar migrering och/eller diffusion av den aktiva
15 beståndsdelen från en reservoar in i stödet (2) och vidare
in i åtminstone en angränsande reservoar, **kännetecknat** av
att väggsegmenten (4) är i allt väsentligt plattliknande
strukturer (6) anordnade i längdled längs axeln (7) och
sträckande sig periferiskt från nämnda axel (7),
20 företrädesvis i axelns hela längd.
2. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 1, varvid det
inerta stödet (2) är tillverkat av ett material, som har
en lägre permeabilitet för den aktiva beståndsdelen än de
25 åtminstone två reservoarernas (3,8,12,14,17,19,21,23,29)
material.
3. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 1 eller 2,
varvid det inerta stödets (2) fack (5) är anordnade för
30 att inrymma de åtminstone två reservoarerna
(3,8,12,14,17,19,21,23,29) utan att tillhandahålla ett
gränsskikt mellan nämnda reservoarer.
4. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 1, 2 eller 3,
35 varvid det långsträckta inerta stödet (2) har en gemensam

axel (7) och varvid de åtminstone två utrymmena (5) är anordnade i längdled längs axeln.

5. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de
5 föregående kraven, varvid det inerta stödet (2) har ett tvärsnitt i form av ett I, T, Y eller X.
6. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de
10 föregående kraven, varvid nämnda stöd (2) innefattar två, tre, fyra eller fem väggsegment (4) därigenom definierande två, tre, fyra eller fem fack (5).
7. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de
15 föregående kraven, varvid läkemedelsavgivningssystemet (1) vidare innefattar åtminstone ett hastighetsstyrande membran (9,11,13,15,18,24,30) täckande åtminstone en reservoar.
8. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 7, varvid
20 nämnda system (1) innefattar åtminstone en första reservoar (12,14) täckt av ett första hastighetsstyrande membran (13,15) och åtminstone en andra reservoar (12,14) täckt av ett andra hastighetsstyrande membran (13,15) och
25 varvid de åtminstone en första och andra hastighetsstyrande membranens permeabilitet och/eller tjocklek är olika.
9. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 7 eller 8,
30 varvid varje reservoar (14) i avgivningssystemet täcks av ett individuellt hastighetsstyrande membran (15).
10. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de
35 föregående kraven, varvid avgivningssystemet (1) innefattar åtminstone en reservoar (19c) utan en farmaceutiskt aktiv beståndsdel.

11. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 10, varvid nämnda åtminstone en reservoar (19c) utan en farmaceutiskt aktiv beståndsdel är en integrerad del av det inerta stödet (2).

5

12. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de föregående kraven, varvid den farmaceutiskt aktiva beståndsdelen är densamma i mer än en av avgivningsanordningens reservoarer (3,8,17,19,23,29).

10

13. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de föregående kraven, varvid den farmaceutiskt aktiva beståndsdelen är densamma i alla avgivningsanordningens reservoarer (17).

15

14. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de föregående kraven, varvid avgivningssystemet (1) har ett ringformigt tvärsnitt, företrädesvis ett cirkulärt, ett ovalt eller ett elliptiskt tvärsnitt.

20

15. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de föregående kraven, varvid det inerta stödet (2) innefattar åtminstone ett första fasthållningsmedel (22) för säkring av åtminstone en reservoar (21) i ett fack (5), nämnda första fasthållningsmedel är företrädesvist placerat på väggsegmentens (4) sidoytor (20) som vetter mot reservoaren (21).

25

16. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 7 till 15, varvid det inerta stödet (2) innefattar åtminstone ett andra fasthållningsmedel (25), nämnda andra fasthållningsmedel har formen av ett utsprång placerat på ändytan (26) av åtminstone ett av väggsegmenten (4) och är anordnat för att täcka åtminstone en del av reservoaren (23) och/eller membranet (24).

30

35

17. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de föregående kraven, varvid det inerta stödet (2) är tillverkad av ett första termoplastiskt material.
- 5 18. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 17, varvid det första termoplastiska materialet är valt från gruppen innefattande eten-vinylacetat (EVA), termoplastiska polyuretaner (TPU:er), polyeten (PE), polypropen (PP), polyamid-imid (PAI), polyamid (PA), tvärbunden polyeten
10 (PEX), termoplastiska elastomerer (TPE), termoplastiska vulkanisater (TPV:er), polybutylentereftalat (PBT), polyester, poly(etentereftalat) (PET) och sampolymerer tillverkade med ett eller flera av de ovannämnda materialen.
- 15 19. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de föregående kraven, varvid den åtminstone en reservoaren (3,8,12,14,17,19,21,23,29) och/eller det hastighetsstyrande membranet är tillverkat av ett andra
20 termoplastiskt material, eller ett värmehärdande polymermaterial.
- 25 20. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 19, varvid det andra termoplastiska materialet är valt från gruppen innefattande cellulosaacetatbutyrat, cellulosaacetat-propionat, cellulosaacetat, etylcellulosa, polyvinylacetat (PVA), poly(etylen-co-metyl-akrylat), eten-vinylacetat (EVA), poly(metylmetakrylat), termoplastiska vulkanisater (TPV:er), termoplastiska polyuretaner (TPU:er),
30 inkluderande sampolymerer av dem.
- 35 21. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt krav 19, varvid det värmehärdande polymermaterialet är en farmaceutiskt acceptabel silikon, företrädesvis polydimetylsiloxan eller en silikonpolymer med funktionella fenyl-, fluor-, klor- eller butylgrupper.

22. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de föregående kraven, varvid den aktiva beståndsdelen är ett preventivmedel t.ex. en östrogensteroid och/eller en progestationell steroid.
23. Läkemedelsavgivningssystem (1) enligt något av de föregående kraven, varvid den åtminstone en aktiva beståndsdelen är minst ett spermiedödande medel, ett antimikrobiellt medel och/eller ett anti-viralt medel.
24. Förfarande för att tillverka ett avgivningssystem (1) enligt något av kraven 1 - 23, nämnda förfarande innefattar, att
- a. tillhandahålla ett inert stöd (2) som har ett antal väggsegment (4) definierande åtminstone två fack (5) längs nämnda stöd (2), och
- b. placera en reservoar (3,8,12,14,17,19,21,23,29) i varje fack (5), utan att tillhandahålla ett gränsskikt mellan nämnda reservoarer.
25. Förfarande enligt krav 24, varvid nämnda förfarande vidare innefattar steget, att
- c. placera åtminstone ett hastighetsstyrande membran (9,11,13,15,18,24,30) på åtminstone en reservoar (3,8,12,14,17,19,21,23,29).
26. Förfarande enligt krav 25, varvid reservoarerna (3,8,12,14,17,19,21,23,29) i steg b) och/eller det åtminstone ett membranet (9,11,13,15,18,24,30) i steg c) bildas samtidigt.
27. Förfarande enligt krav 24, 25 eller 26, varvid steg a), b) och eventuellt c) erhålles genom strängsprutning eller formsprutning.

28. Förfarande enligt krav 27, varvid det inerta stödet (2), reservoarerna (3,8,12,14,17,19,21,23,29) och åtminstone ett membran (9,11,13,15,18,24,30) strängsprutas med hjälp av sekventiell strängsprutning.

5

29. Förfarande enligt något av kraven 24 - 28, varvid härdnings- och/eller kylningssteg tillhandahålles efter en eller flera av stegen a), b) och c).

- 10 30. Inert stöd såsom definierat i någon av kraven 1 till 6 eller 15 till 18.