



(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

(10) **FI 121000 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.06.2010

(51) Kv.lk. - Int.kl.

A61F 6/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

20086093

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag

19.11.2008

(24) Alkupaivä - Löpdag

19.11.2008

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

20.05.2010

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Bayer Schering Pharma Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Hakala, Olli, Turku, SUOMI - FINLAND, (FI)

(74) Asiamies - Ombud

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Intravaginaalinen antojärjestelmä ja menetelmä sen valmistamiseksi
Intravaginalt avgivningssystem och förfarande för framställning därav

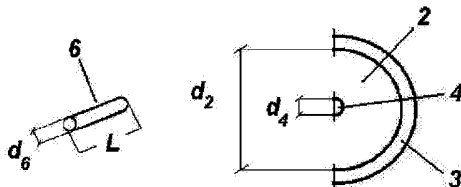
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US 2003133977 A1, US 4961931 A1, US 2875755 A, WO 08/089488 A2, WO 04/096151 A2

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Esillä oleva keksintö koskee intravaginaalista arvojärjestelmää (1), joka järjestelmä käsittää vähintään yhden kammion (1a, 1b), jossa on ydin (2) ja ydintä ympäröivä membraani (3), jolloin ydin (2) ja membraani (3) ovat olennaisesti samaa tai erilaista polymeerikoostumusta. Lisäksi intravaginaalinen antojärjestelmä (1) käsittää liitoselimen (6) suljetun jatkuvan antojärjestelmän muodostamiseksi. Esillä oleva keksintö koskee myös menetelmää mainitun intravaginaalisen antojärjestelmän (1) valmistamiseksi. Ydin (2) ja/tai membraani (3) valmistetaan edullisesti ruiskuvalun tai ekstruusion avulla.

Föreliggande uppfinning avser ett intravaginalt avgivningssystem (1), vilket system omfattar åtminstone ett fack (1a, 1b) omfattande en kärna (2) och ett membran (3) som omsluter kärnan (2), vari kärnan (2) och membranet (3) väsentligen består av en samma eller olik polymersammansättning. Dessutom omfattar det intravaginala avgivningssystemet (1) ett kopplingsmedel (6) för att bilda ett slutet kontinuerligt avgivningssystem. Föreliggande uppfinning avser också ett förfarande för framställning av nämnda intravaginala avgivningssystem (1). Kärnan (2) och/eller membranet (3) är företrädesvis färdigställda genom formsprutning eller strängsprutning.



Intravaginaalinen antojärjestelmä ja menetelmä sen valmistamiseksi

5 Esillä olevan keksinnön kohteena on intravaginaalisen antojärjestelmän luominen, jolloin mainittu järjestelmä käsittää vähintään yhden kammion, jossa on ydin ja ydintä ympäröivä membraani, jolloin ydin ja membraani ovat olennaisesti samaa tai erilaista polymeerikoostumusta. Lisäksi intravaginaalinen antojärjestelmä käsittää liitoselimen suljetun jatkuvan antojärjestelmän muodostamiseksi. Keksinnön toisena kohteena on menetelmä mainitun intravaginaalisen antojärjestelmän valmistamiseksi. Ydin ja/tai membraani on valmistettu
10 edullisesti ruiskuvalun tai ekstruusion avulla.

TAUSTA

15 Intravaginaaliset antojärjestelmät, jotka pystyvät vapauttamaan yhtä tai useampaa terapeutisesti vaikuttavaa ainetta olennaisesti vakiolla nopeudella toisensa suhteen pitkän ajanjakson ajan, ovat erittäin käyttökelpoisia tiettyjä käyttötarkoituksia varten, esimerkiksi raskauden ehkäisyyn ja hormonikorvaushoitoon. Kirjallisuudesta tunnetaan joitakin erilaisia antojärjestelmä rakenteita, etenkin emätinrenkaita, sekä menetelmiä mainittujen järjestelmien valmistamiseksi.

20

US patentissa 3,920,805 kuvataan yhtenäisen (solid) farmaseuttisen laitteen valmistusta, joka on muodostettu emätinrenkaaksi, joka koostuu olennaisesti lääkeainetta sisältämättömästä keskellä olevasta ytimestä ja sitä ympäröivästä määrätyn paksuisesta lääkeainepäällysteestä. Valmistusmenetelmä käsittää (1) siloksaanista ja katalyytista koostuvan
25 seoksen sijoittamisen kahteen muottipuolikkaaseen niin kutsutun keskitetyn polymeeriytimen muodostamiseksi, muotin kiristämisen ja siloksaaniseoksen kovettamisen; (2) polymeeriytimen sijoittamisen muottinsa toiseen puolikkaaseen, ulomman muotin toisen puolikkaan täyttämisen lääkeainetta sisältävällä siloksaaniseoksella, joka sisältää katalyyttiä, täytetyn puolikkaan sijoittamisen ensimmäisen vaiheen ytimen päälle ja kovettamisen; (3)
30 sen jälkeen kun toisen vaiheen muotti on kovettunut, ulomman muotin toisen puolikkaan täyttämisen katalyyttiä ja lääkeainetta sisältävällä polymeeri-siloksaaniseoksella, tämän puolikkaan ja toisen vaiheen kovettuneen puolikkaan liittämisen yhteen ja tämän kokonaisuuden kovettamisen jälleen. Tämä menetelmä vaatii useita renkaan käsittelyvaiheita sitä muodostettaessa ja on verrattain työläs. Tällä menetelmällä valmistetut renkaat edellyttä-

vät valuaukon ja kulmien tasoittamista, joissa renkaan ulko-osan kaksi puolikasta yhdistetään toisiinsa, koska sellaiset kulmat saattavat aiheuttaa hankausta silloin kun rengas on sijoitettuna kehoon.

- 5 Julkaisun US 4,888,074, DOW CORNING SA, eräs aspekti koskee menetelmää renkaan valmistamiseksi, joka pystyy vapauttamaan kontrolloidusti terapeutista ainetta ihmisen tai eläimen kehoon. Menetelmä käsittää terapeutista ainetta ja elastomeeriä muodostavaa sili-
- 10 konikoostumusta sisältävän koostumuksen ekstrudoinnin ytimen muodostamiseksi, toisen elastomeeriä muodostavan koostumuksen ekstrudoinnin ydintä ympäröivän vaipan muodostamiseksi, ekstrudoitujen ytimen ja vaipan pääosien yhdistämisen toisiinsa renkaan muodostamiseksi, ja ytimen ja vaipan silloittamisen.

- Vaippa voidaan ekstrudoida ytimelle sen jälkeen kun jälkimmäinen on ekstrudoitu, mutta edullisesti se ekstrudoidaan samanaikaisesti vaipan kanssa. Tätä koekstruusiotekniikkaa
- 15 käytettäessä ydin pystytään asemoimaan vaipan sisään riittävän kontrolloidusti pitämällä ekstruusio tasaisena koko valmistuksen ajan. Edullisesti ydin ja vaippa järjestetään olennaisesti samankeskisesti toisiinsa nähden. Ekstrudoitu ydin ja vaippa omaavat riittävän koheesiolujuuden muotonsa säilyttämiseksi. Ekstrudaatin päiden alueet voidaan yhdistää esimerkiksi sijoittamalla kappale muottiin, jolla on renkaan muoto. Alueet kiinnitetään
- 20 yhteen esimerkiksi käyttämällä sopivaa liimakoostumusta tai kovettumattoman elastomeeriä muodostavan koostumuksen kerrosta, joka pystyy silloittumaan toisen, ja edullisesti sekä ensimmäisen että toisen menetelmässä käytetyn elastomeeriä muodostavan sili-
- konikoostumuksen kanssa.

- 25 Julkaisussa US 4,215,691, ALZA CORP, kuvatut intravaginaaliset antojärjestelmät valmistetaan leikkaamalla styreenibutadieeni-lohkopolymeeristä valmistettu letku sopiviin pituuksiin, muodostamalla renkaan kaltainen kappale ja muovaamalla torukseksi. Tämän jälkeen umpinainen polymeeritulppa, jonka ulkohalkaisija vastaa letkun sisähalkaisijaa, kostutettiin metyleenikloridilla ja vietiin letkun sisään avoimen letkun yhdistämiseksi mo-
- 30 lemmista päistään, jolloin saatiin aikaan suljettu järjestelmä. Sen jälkeen ontto rengas täytetään ruiskuttamalla steroidin ja kantajan seosta säiliöön. Lopuksi neulan pistoreiät suljettiin vähäisellä määrällä metyleenikloridia.

Julkaisu US 4,292,965, POPULATION COUNCIL, kuvaa useita menetelmiä renkaanmuotoisten intravaginaalisten laitteiden valmistamiseksi. Eräs menetelmistä käsittää rengasmaisen ytimen muodostamisen sopivasta inertistä elastomeeristä muotissa, renkaan kastamisen seokseen, joka koostuu inertistä haihtuvasta liuottimesta, joka sisältää raskautta ehkäisevän steroidin ja inertin vulkanoimattoman elastomeeriliiman seosta. Sen jälkeen liuottimen annetaan haihtua ja rengas kastetaan inertissä haihtuvassa liuottimessa olevaan inertin vulkanoimattoman elastomeerin seokseen, jonka annetaan haihtua ulomman kerroksen muodostamiseksi, kunnes saadaan halutun paksuinen ulkokerros. Vaihtoehtoinen menetelmä intravaginaalisten laitteiden kuoren valmistamiseksi käsittää ytimen muodostamisen muotissa, ja sen kovettamisesta, leikkaamisen sopivaan pituuteen, sauvan tekemisen vakio-painoiseksi, sen vetämisen päällysteliuksen läpi, joka sisältää elastomeerin seosta ja estradiolin ja progestageenin seosta, ja päällysteen polymeroinnin. Membraani muodostetaan liu'uttamalla kappale letkua sauvan yli. Sen jälkeen lääkekäyttölaadun liimaa levitetään sauvan päihin ja sauvan pinnalle pään lähelle. Noin 4 cm:n pituinen, paisuneen (swollen) letkun toinen kappale viedään sauvan molempien päiden yli renkaan muodostamiseksi ja sauvan päitä pidetään yhdessä kunnes liima on kovettunut.

Terapeuttisten aineiden vapautumisnopeuden kontrolloimiseksi renkaasta on toivottavaa sijoittaa lääkeaine renkaan ytimen sisään, joka on ympäröity lääkettä sisältämätöntä materiaalia olevalla vaipalla. On erittäin tärkeätä kontrolloida ytimen keskitettyä asemaa renkaassa oikean vapautumisnopeuden takaamiseksi. Esillä olevalla keksinnöllä saadaan aikaan renkaanmuotoinen antojärjestelmä, joka käsittää vähintään yhden kammion, jossa on ydin ja membraani, jolloin ydin-membraanijärjestelmän päät yhdistetään toisiinsa liitoselimen avulla siten, että liitoskohtaan ei muodosteta läpäisemätöntä tulppaa.

25

KEKSINNÖN LYHYT KUVAUS

Esillä oleva keksintö koskee intravaginaalista antojärjestelmää, joka käsittää vähintään yhden kammion, jossa on ensimmäisen poikkileikkaushalkaisijan omaava ydin ja ydintä ympäröivä membraani, jolloin ydin ja membraani ovat olennaisesti samaa tai erilaista polymeerikoostumusta, jolloin muodostuu ydin-membraanijärjestelmä, jolla on ensimmäinen pää ja ensimmäinen poikkileikkauspinta ja toinen pää ja toinen poikkileikkauspinta; ja toisen poikkileikkaushalkaisijan ja sellaisen pituuden omaava liitoselin, jolla ydin-membraanijärjestelmän ensimmäinen ja toinen pää voidaan liittää yhteen, jolloin liitoselimen (toi-

30

nen) poikkileikkaushalkaisija on olennaisesti pienempi kuin ytimen (ensimmäinen) poikkileikkaushalkaisija.

Esillä olevan keksinnön erään suoritusmuodon mukaan liitoselimelle levitetään liimaa.

5

Keksinnön erään toisen suoritusmuodon mukaan ydin-membraanijärjestelmän ensimmäiselle ja/tai toiselle poikkileikkauspäätypinnalle levitetään liimaa. Liima voidaan levittää myös liitoselimelle ja vähintään yhdelle ydin-membraanijärjestelmän poikkileikkauspäätypinnalle.

10

Esillä olevan keksinnön erään suoritusmuodon mukaan olennaisesti puolet liitoselimen pituudesta sijoitetaan ydin-membraanijärjestelmän ensimmäisen pään sisään ja liitoselimen loppuosa sijoitetaan ydin-membraanijärjestelmän toisen pään sisään.

15

Esillä olevan keksinnön erään toisen suoritusmuodon mukaan olennaisesti ytimen keskelle ydin-membraanijärjestelmän ensimmäiseen ja/tai toiseen päähän on järjestetty aukko, johon aukkoon tai aukkoihin liitoselin on sijoitettu. Aukko voi ulottua ydin-membraanijärjestelmän koko pituudelle.

20

Esillä olevan keksinnön erään toisen suoritusmuodon mukaan liitoselin on bioyhteesopi-vaa materiaalia oleva polymeerisauva.

Esillä olevan keksinnön erään toisen suoritusmuodon mukaisessa intravaginaalisessa antojärjestelmässä on liitoselin, jonka pituus on 5-25 mm, edullisesti 10-20 mm.

25

Keksinnön erään suoritusmuodon mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä käsittää ytimen, jonka poikkileikkaushalkaisija on 2-10 mm ja liitoselimen, jonka poikkileikkaushalkaisija on 0,5-4,0 mm.

30

Esillä olevan keksinnön mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä soveltuu erityyppisten terapeuttisesti vaikuttavien aineiden antamiseen ennalta määritellyllä ja kontrolloidulla vapautumisnopeudella pidennetyn ajanjakson ajan. Terapeuttisesti vaikuttava aine voi olla esimerkiksi progestageeni tai progestageenisen vaikutuksen omaava yhdiste, tai estrogeeni

tai näiden yhdistelmä. Lisäksi antojärjestelmä voi sisältää vähintään yhtä toista terapeutti-
sesti vaikuttavaa tai terveyttä edistävää ainetta.

- 5 Keksintö koskee myös menetelmää sellaisen intravaginaalisen antojärjestelmän valmista-
miseksi, joka käsittää vähintään yhden kammion, jossa on ydin ja ydintä ympäröivä mem-
braani, jolloin ydin ja membraani ovat olennaisesti samaa tai erilaista polymeerikoostu-
musta, joka menetelmä käsittää vaiheet: ensimmäisen poikkileikkaushalkaisijan omaavan
ytimen tai ydinten muodostamisen, ytimen tai ydinten ympäröinnin membraanilla, jolloin
saadaan aikaan ydin-membraanijärjestelmä, jolla on kaksi päätä, ja ydin-membraanijär-
10 jestelmän päiden liittämisen yhteen olennaisesti renkaanmuotoisen antojärjestelmän muo-
dostamiseksi toisen poikkileikkaushalkaisijan omaavan liitoselimen avulla, jolloin liitos-
elimen (toinen) poikkileikkaushalkaisija on olennaisesti pienempi kuin ytimen tai ydinten
(ensimmäinen) poikkileikkaushalkaisija.
- 15 Esillä olevan keksinnön erään suoritustavan mukaan ydin ja/tai membraani on valmistet-
tu ruiskuvalun tai ekstruusion avulla.

KUVIEN LYHYT SELITYS

- 20 Kuvio 1 esittää esillä olevan keksinnön erään esimerkin mukaista intravaginaalista antojär-
jestelmää.

Kuviot 2a ja 2b esittävät esillä olevan keksinnön mukaisen intravaginaalisen antojärjestel-
män poikkileikkauksia.

- 25 Kuvio 3 esittää esillä olevan keksinnön mukaisen intravaginaalisen antojärjestelmän val-
mistusvaihetta.

KEKSINNÖN YKSITYISKOHTAINEN SELITYS

- 30 Esillä oleva keksintö koskee intravaginaalista antojärjestelmää (1), joka käsittää vähintään
yhden kammion (1a ja 1b), käsittäen ensimmäisen poikkileikkaushalkaisijan (d_2) omaavan
ytimen (2) ja ydintä (2) ympäröivän membraanin (3), jolloin ydin (2) ja membraani (3)
ovat olennaisesti samaa tai erilaista polymeerikoostumusta, jolloin muodostuu ydin-mem-

braanijärjestelmä (5), jolla on ensimmäinen pää ja toinen pää. Esillä olevan keksinnön mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä käsittää myös liitoselimen (6), jolla on toinen poikkileikkaushalkaisija (d_6), ydin-membraanijärjestelmän ensimmäisen ja toisen pään liittämiseksi yhteen olennaisesti renkaanmuotoisen antojärjestelmän (1) muodostamiseksi, jossa järjestelmässä liitoselimen (6) (toinen) halkaisija (d_6) on olennaisesti pienempi kuin ytimen (2) (ensimmäinen) halkaisija (d_2).

Kuviossa 1 eräänä esimerkkinä esitetty intravaginaalinen antojärjestelmä (1) käsittää kaksi kammiota (1a ja 1b), joista kussakin on ydin (2) ja mainittua ydintä (2) ympäröivä membraani (3).

Kuviossa 2a on esitetty esillä olevan keksinnön erään suoritustavan mukaisen intravaginaalisen antojärjestelmän (1) poikkileikkauskuva. Antojärjestelmä (1) käsittää ytimen (2), membraanin (3) ja aukon (4), joka tässä erityisessä tapauksessa ulottuu ydin-membraanijärjestelmän koko pituudelle. Ytimen (2) poikkileikkaushalkaisija (d_2) on tyypillisesti 2 - 10 mm, edullisesti 3,0 ja 5,5 mm:n välillä ja vielä edullisemmin 4,0 – 5,0 mm.

Kuvio 2b esittää kuviossa 2a esitetyn intravaginaalisen antojärjestelmän halkaisijat, nimittäin ytimen (2) ensimmäisen poikkileikkaushalkaisijan (d_2), liitoselimen (6) toisen poikkileikkaushalkaisijan (d_6) ja aukon (4) poikkileikkaushalkaisijan (d_4). Liitoselimen (6) pituus (L) on sen päiden välinen etäisyys.

Kuvio 3 esittää esillä olevan keksinnön mukaisen intravaginaalisen antojärjestelmän (1) avonaisessa muodossa, ts. ydin-membraanijärjestelmän päitä ei ole vielä liitetty yhteen. Ydin-membraanijärjestelmä (5), jossa on kaksi kammiota (1a ja 1b), joissa kussakin on membraanin (3) ympäröimä ydin (2), valmistetaan tunnetuilla menetelmillä ja leikataan sopivan pituiseksi. Liitoselin (6) viedään osittain aukkoon (4) ydin-membraanijärjestelmän (5) toisessa päässä. Kuvion 1 mukaisen suljetun jatkuvan antojärjestelmän (1) muodostamiseksi ydin-membraanijärjestelmän (5) toinen pää vedetään liitoselimen (6) yli. On olennaisen tärkeätä, että liitoskohtaan, ts. ydin-membraanijärjestelmän (5) päiden väliin, ei jää rakoa.

Liitoselimen (6) poikkileikkaushalkaisija (d_6) on 0,5 – 4,0 mm, tyypillisesti 1,0 – 3,0 mm. Liitoselimen (6) pituus (L) on tyypillisesti noin 5 - 25 mm, edullisesti 10 - 20 mm. Toisaal-

ta haluttaessa ja käytetyistä materiaaleista riippuen, silloin kun aukko (4) ulottuu pitkittäin koko ydin-membraanijärjestelmän (5) läpi, voi liitoselin (6) olla yhtä pitkä kuin ydin-membraanijärjestelmä. Kuviossa 2b esitetyllä aukolla (4) on liitoselimen (6) poikkileikkauksen (d_6) kanssa yhteensopiva poikkileikkaushalkaisija (d_4) tiiviin ja kestäväen liitoksen takaamiseksi ydin-membraanijärjestelmän päiden välillä liitoselimen (6) avulla. Aukko (4) on tyypillisesti sijoitettu ydin-membraanijärjestelmän (5) keskelle, kuten kuviossa 2b on esitetty, oikean vapautumisnopeuden takaamiseksi. Liitoselimen (6) poikkileikkaushalkaisija (d_6) voi olla sama kuin aukon (4) poikkileikkaushalkaisija (d_4). Käytetyistä materiaaleista riippuen aukon (4) poikkileikkaushalkaisija (d_4) voi myös olla hieman suurempi kuin liitoselimen (6) poikkileikkaushalkaisija (d_6). Tyypillisesti aukon (4) poikkileikkaushalkaisija (d_4) on hieman pienempi kuin liitoselimen (6) poikkileikkaushalkaisija (d_6). Joissakin tapauksissa on mahdollista, että ydin-membraanijärjestelmän (5) kummassakaan päässä ei ole aukkoa, ts. liitoselin (6) työnnetään ydinmateriaaliin, edullisesti ydinmateriaalin keskelle, oikean vapautumisnopeuden takaamiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaan liitoselin (6) on sijoitettu ydin-membraanijärjestelmän (5) sisään, tyypillisesti sen aukkoon (4), ja se ulottuu ydin-membraanijärjestelmän (5) päistä sellaiselle ulottuvuudelle, joka antaa sekä rakenteellisen tuen että jatkuvuuden valmistetulle suljetulle renkaanmuotoiselle antojärjestelmälle. Tyypillisesti noin puolet liitoselimen pituudesta (L) sijaitsee ydin-membraanijärjestelmän (5) ensimmäisen pään sisällä, ja liitoselimen (6) loppuosa sijaitsee ydin-membraanijärjestelmän (5) toisen pään sisällä. Täten on mahdollista, että kuviossa 2 esitetty aukko (4) ulottuu vain pari millimetriä, tyypillisesti 5 - 10 mm ydin-membraanijärjestelmän (5) päästä, ts. aukon (4) pituus ydin-membraanijärjestelmän (5) kussakin päässä vastaa olennaisesti tähän päähän viedyn liitoselimen pituutta. Lisäksi mikä tahansa yhteensopiva aukko (4)-liitoselin (6)-rakenne on myös mahdollinen keksinnön suojapiirin puitteissa sikäli kun ydin-membraanijärjestelmän päiden liitos on tiivis ja takaa saumattoman jatkuvuuden päiden välillä. Esimerkiksi, kuten kuvion 2 selityksessä on selitetty, aukko (4) voi ulottua pitkittäin koko ydin-membraanijärjestelmän (5) läpi, ja likimain puolet liitoselimen pituudesta (L) liitoselimen pituuden (L) ollessa 5 - 25 mm, on viety ydin-membraanijärjestelmän (5) ensimmäisen pään sisään ja liitoselimen (6) loppuosa on viety järjestelmän (5) toisen pään sisään.

Esillä olevan keksinnön mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), ts. ydin (2), membraani (3) ja liitoselin (6), voivat koostua erilaisista materiaaleista, jotka soveltuvat sen

tarkoitettuun käyttöön, ja menetelmään, jolla antojärjestelmä on tarkoitus valmistaa. Käytökelpoiset materiaalit ovat bioyhteensopivia ja pysyvät muuttumattomina riittävän ajan emättimessä vallitsevissa olosuhteissa. Nämä materiaalit ovat alan asiantuntijalle tunnettuja. Esimerkkejä sopivista materiaaleista ovat, näihin rajoittumatta, dimetyylisiloksaanien ja metyylivinyylisiloksaanien kopolymeerit, eteeni/vinyylisetaatti-kopolymeerit (EVA), polyolefiinit kuten polyeteeni ja polypropeeni, eteeni/propeeni-kopolymeerit, akryylihapokopolymeerit, eteeni/etyyliakrylaatti-kopolymeerit, polytetrafluorieteeni (PTFE), polyuretaanit, polyuretaanielastomeerit, polybutadieeni, polyisopreeni, poly(metakrylaatti), polydimetyylisiloksaani, modifioidut polysiloksaanit, esimerkiksi sellainen polysiloksaani, joka sisältää 3,3,3-trifluoripropyyliryhmiä, jotka ovat liittyneet siloksaaniyksiköiden piiatomeihin, tai joka sisältää poly(alkyleenioksidi)ryhmiä, jolloin mainitut polyalkyleenioksidi)ryhmät ovat läsnä alkoksipäätteisinä sivuketjuina tai lohkoina, jotka ovat kytkeytyneet polysiloksaaniyksiköihin pii-hiilisidosten välityksellä, polymetyylimetakrylaatti, styreenibutadieeni-styreenilohkokopolymeerit, polyvinylikloridi, polyvinyylisetaatti, polyeetterit, polyakrylonitriilit, polyetyleeniglykolit, polymetyylipenteeni ja polybutadieeni, tai ainakin kahden mainitun materiaalin yhdistelmä. Edullinen materiaali on sellainen elastomeerikoostumus, joka sisältää poly(alkyleenioksidi)ryhmiä, jolloin mainitut poly(alkyleenioksidi)ryhmät ovat läsnä alkoksipäätteisinä sivuketjuina tai lohkoina, jotka ovat kytkeytyneet polysiloksaaniyksiköihin pii-hiilisidosten välityksellä, jolloin sellaisen polydimetyylisiloksaanin määrä, joka sisältää poly(alkyleeniryhmiä) on 5 - 80 paino-% polymeerien kokonaismäärästä.

Edullisesti liitoselin on olennaisesti inerttiä materiaalia. Käsite ”olennaisesti inertti” tarkoittaa tässä yhteydessä, että vaikuttava aine ei pysty olennaisessa määrin diffundoitumaan tai kulkeutumaan muulla tavalla ytimestä liitoselimeen. Liitoselin voi myös olla valmistettu sellaisesta materiaalista, joka päästää tiettyyn asteeseen asti läpi antojärjestelmän terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta (aineita).

Tiiviin liitoksen aikaansaamiseksi ydin-membraanijärjestelmän päiden välille ja sen taakamiseksi, että liitoskohtaan ei jää rakoa, liitosta voidaan lisäksi parantaa ja lujittaa esimerkiksi käyttämällä liuotinsaumausta, liimaliitosta, kuumasulattamista, kuumaliitosta, painetta ja vastaavaa. Kun käytetään liuotinta, ydin-membraanijärjestelmän päät kostutetaan orgaanisella liuottimella, joka saa pinnat tuntumaan tahmeilta, ja kun ne asetetaan kosketukseen toistensa kanssa, pinnat sitoutuvat yhteen ja saavat yhdessä liitoselimen

kanssa aikaan juoksevan tiiviin liitoksen. Ydin-membraanijärjestelmän päiden välistä liitosta voidaan parantaa tarvittaessa levittämällä ainakin järjestelmän toiseen päähän sen poikkileikkauspinnalle ja/tai liitoselimen pinnalle liimaa tai tiivistysainetta, ja saattamalla sitten päät kosketukseen toistensa kanssa.

5

Jos ydin-membraanijärjestelmän (5) toiseen tai molempiin päihin niiden poikkileikkauspinnalle levitetään liimaa, käytetty liima päästää edullisesti läpi ytimen sisältämiä terapeuttisesti vaikuttavia aineita sen takaamiseksi, että liitoskohtaan ei muodostu tulppaa.

- 10 Keksinnön mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä soveltuu erityisesti erityyppisten terapeuttisesti vaikuttavien aineiden antamiseen ennalta määritellyllä ja kontrolloidulla vapautumisnopeudella pitkän ajanjakson ajan. Esillä olevan keksinnön mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä voi sisältää terapeuttisesti vaikuttavana aineena progestageeniä tai yhdistettä, jolla on progestageenista vaikutusta, tai estrogeeniä, tai näiden yhdistelmää.
- 15 Lisäksi antojärjestelmä voi sisältää vähintään yhtä toista terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta tai terveyttä edistävää ainetta, joka kykenee antamaan ja/tai lisäämään suojaa bakteerien ja sienien aiheuttamia tulehduksia vastaan ja/tai lisäämään suojaa sukupuolitauteja vastaan.

- 20 Esillä olevan keksinnön mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä koostuu vähintään yhdestä kammiosta, jossa on ydin ja mainittua ydintä ympäröivä membraani, jolloin vähintään yksi ytimistä ja/tai membraani, tai membraanin pinta, sisältää yhtä tai useita terapeuttisesti vaikuttavia tai terveyttä edistäviä aineita. Täten antojärjestelmä voi koostua esimerkiksi yhdestä kammiosta, jossa on ydin ja membraani, jolloin ydin sisältää yhtä tai useaa terapeuttisesti vaikuttavaa tai terveyttä edistävää ainetta.

25

- Vaihtoehtoisesti antojärjestelmä voi koostua vähintään kahdesta kammiosta, joista kussakin on ydin ja ydintä ympäröivä membraani, jolloin vähintään yksi ytimistä sisältää yhtä tai useaa terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta tai terveyttä edistävää ainetta. Antojärjestelmä voi myös koostua vähintään yhdestä kammiosta, jossa on ydin ja mainittua ydintä ympäröivä membraani, jolloin ainakin membraani tai membraanin pinta sisältää yhtä tai useaa terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta tai terveyttä edistävää ainetta.
- 30

Mikä tahansa keksinnön puitteissa oleva antojärjestelmän muoto tai rakenneyhdistelmä on luonnollisesti mahdollinen.

Keksintö koskee myös menetelmää intravaginaalisen antojärjestelmän valmistamiseksi, joka antojärjestelmä käsittää vähintään yhden kammion, jossa on ydin ja ydintä ympäröivä membraani, jolloin ydin ja membraani ovat olennaisesti samaa tai erilaista polymeerikoostumusta, jolloin menetelmä käsittää vaiheet: ensimmäisen poikkileikkaushalkaisijan omaavan ytimen tai ydinten muodostamisen, ytimen tai ydinten ympäröimisen membraanilla, jolloin saadaan aikaan ydin-membraanijärjestelmä, jolla on kaksi päätä, ja ydin-membraanijärjestelmän päiden yhdistämisen olennaisesti renkaanmuotoiseen antojärjestelmän muodostamiseksi toisen poikkileikkaushalkaisijan omaavan liitoselimen avulla, jolloin liitoselimen (toinen) poikkileikkaushalkaisija on olennaisesti pienempi kuin ytimen tai ydinten (ensimmäinen) poikkileikkaushalkaisija.

Keksinnön erään suoritusmuodon mukaan ydin (2) tai ytimet ja membraani (3) valmistetaan erikseen, jonka jälkeen ydin (2) ympäröidään membraanilla.

Keksinnön erään toisen suoritusmuodon mukaan ydin (2) tai ytimet ja membraani (3) valmistetaan samanaikaisesti käyttäen ruiskuvalua tai koekstruusiota.

Antojärjestelmän valmistamiseksi terapeuttisesti vaikuttava aine sekoitetaan ytimen tai membraanin polymeerimateriaaliin, seos saatetaan haluttuun muotoon käyttäen valamista, ruiskuvalua, ekstruusiota, kuten koekstruusiota ja/tai sekoitusekstruusiota tai muita sopivia menetelmiä. Membraani voidaan asentaa venyttämällä mekaanisesti tai laajentamalla esivalmistettua, letkunmuotoista membraania, esimerkiksi käyttämällä paineistettua kaasua, esimerkiksi ilman avulla, paisuttamalla sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi sykloheksaanissa, diglyymissä, propanolissa, isopropanolissa tai liuosten seoksessa, ja pujottamalla laajennettu membraaniletku ytimen päälle, tai käyttämällä ekstruusiota, valamista, ruiskuttamista tai kastamista.

Membraanin tai jonkin membraaneista pinta voidaan ympäröidä, päällystää tai ruiskuttaa (dusted) terapeuttisesti vaikuttavan aineen tai terveyttä edistävän aineen hiukkasilla, kiteillä, mikrokiteillä, jauheella tai suspensiolla. Tämä voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi ruiskuttamalla koko antojärjestelmä tai sen osa mainitun aineen sopivassa liuottimessa olevalla suspensiolla tai kastamalla koko järjestelmä sellaiseen suspensioon.

Erityisen sopivaa menetelmää koko antojärjestelmän valmistamiseksi on kuvattu suomalaisessa patentissa FI 97947. Patentissa kuvataan ekstruusiotekniikkaa, jossa esivalmistettuja sauvoja, jotka sisältävät vaikuttavaa ainesosaa, ympäröidään ulommalla membraanilla. Terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta sekoitetaan ytimen matriisipolymeerikoostumukseen ja
5 työstetään haluttuun muotoon ja kokoon käyttäen tunnettuja ekstruusiomenetelmiä. Membraanikerros voidaan sen jälkeen asettaa esivalmistettujen ydinten päälle syöttämällä ytimet ekstruuderiin, jonka jälkeen syötetään joko toinen ydin tai ydin ilman vaikuttavaa ainesosaa, ts. lumekammio, tai ilmalla täytetty tyhjä tila, joka ekstruusiovaiheen aikana täytetään membraanimateriaalilla erotusmembraanin muodostamiseksi. Lääkeaineella ladattu
10 ydin ja membraanikerros voidaan myös valmistaa samanaikaisesti koekstruusion avulla.

Näin saadut ytimet tai kammiot voidaan leikata tarvittavan pituisiksi kappaleiksi, ja kukin kappale voidaan asentaa millä tahansa sopivalla tavalla sellaisen laitteen muodostamiseksi, joka on muodoltaan, kooltaan ja mukautumiskyvyltään sopiva sijoitettavaksi emättimeen.
15 Laitteella voi olla monia erilaisia muotoja, esimerkiksi erilaisia keskeytymättömiä kaarevia muotoja, kuten ympyränmuoto, renkaanmuoto, soikio, spiraali, ellipsi, toroidi ja vastaava. Laiterungon poikkileikkauksella voi olla melkein mikä tahansa tasainen muoto, ja se voi olla esimerkiksi ympyränmuotoinen, soikea, litteä, elliptinen, tähdenmuotoinen ja vastaava.
20

Esillä olevan keksinnön mukaan ydin-membraanijärjestelmän päät liitetään yhteen suljetun jatkuvan antojärjestelmän muodostamiseksi käyttämällä ohutta polymeerisauvaa liitoselimenä varman ja kestävästi liitoksen takaamiseksi. Liitoselimen ulkohalkaisija on olennaisesti pienempi kuin ytimen halkaisija. Sen vuoksi se ei muodosta läpäisemätöntä tulppaa
25 liitoskohtaan, vaan sallii terapeuttisesti vaikuttavan(ien) aineen(iden) diffuusion tai läpikäsyn. Haluttaessa voidaan käyttää bioyhteensopivaa liima-ainetta ydin-membraanijärjestelmän toisen pään sulkemiseksi paremmin tai liimaamiseksi paremmin toiseen päähän tai liitoselimen toisen pään kammioon.

Keksinnön mukainen antojärjestelmä voidaan valmistaa minkä kokoisena tahansa tarpeen mukaan, tarkka koko riippuu nisäkkästä ja määrätystä käyttökohteesta. Käytännössä laitteen (renkaan) ulkohalkaisija on naisille tyypillisesti 35 - 70 mm, edullisesti 35 - 58 mm tai
30 45 - 65 mm. Antojärjestelmän ydinten pituudet valitaan vaadittavan tehokkuuden mukaan.

Lääkeainetta sisältävän kammion pituus voi olla esimerkiksi 5 mm - 160 mm tai antojärjestelmän koko pituuden pituinen.

- 5 Keksinnön mukaisesti valmistettu intravaginaalinen antojärjestelmä voidaan steriloida tunnettuja menetelmiä käyttäen, esimerkiksi käyttämällä lämpöä, eteenioksidia tai säteilytystä.

Esimerkki 1

- 10 Yleinen menetelmä intravaginaalisen antojärjestelmän valmistamiseksi.

99,3 osaa kaupallista poly(dimetyylisiloksaani-ko-vinyylimetyylisiloksaania), 0,4 osaa poly(vetymetyylisiloksaani-ko-dimetyylisiloksaani)silloittajaa, 0,05 osaa etynyylisykloheksanoli-inhibiittoria ja 0,2 osaa vinyylimetyylisiloksaanissa olevaa (reaktioon sopivaa)

- 15 Pt-katalyyttiä sekoitettiin vaivauskoneessa. Seos ekstrudoidaan letkumaiseen muotoon, jonka sisähalkaisija on 1,1 mm ja ulkohalkaisija 3,9 mm ja kovetetaan lämmön avulla +115°C:ssa 30 minuutin ajan ja jäädytetään.

- 20 Membraani valmistetaan sekoittamalla 50 osaa seosta, joka koostuu 72,3 osasta kaupallisesti saatavaa vinyylipäätteistä poly(dimetyylisiloksaani-ko-vinyylimetyylisiloksaania), 25,5 osasta piidioksiditäytettä, 0,1 osasta etynyylisykloheksanolia, 2 osasta poly(vetymetyylisiloksaani-ko-dimetyylisiloksaani)silloittajaa ja 0,05 osasta α -tokoferolia kokatalyyttinä, ja 50 osaa seosta, joka koostuu 97,5 osasta kaupallista vinyylipäätteistä poly(dimetyylisiloksaani-ko-vinyylimetyylisiloksaania), 0,1 osasta etynyylisykloheksanolia, 2
- 25 osasta poly(vetymetyylisiloksaani-ko-dimetyylisiloksaani)silloittajaa ja 0,3 osasta vinyylimetyylisiloksaanissa olevaa (reaktioon sopivaa) Pt-katalyyttiä. Seokset sekoitetaan erikseen.

- 30 Membraanimateriaali yhdistetään ja päällyste ekstrudoidaan edellä kuvatulla tavalla valmistetulle ytimelle ja iskukovetetaan putkenmuotoisen sauvan muodostamiseksi, jonka ulkohalkaisija on 4,4 mm.

Esimerkki 2

Drospirenonia ja estradiolia sisältävän antojärjestelmän valmistaminen

- 5 Valmistetaan intravaginaalinen antojärjestelmä, joka sisältää drospirenonia ja estradiolivaleraattia. Drospirenonia (30 paino-%) sisältävä ensimmäinen ydin koostuu PEO-b-PDMS:stä (18 paino-% polymeerin kokonaismäärästä) ja PDMS:stä, ja ytimen pituus on 130 mm. Estradiolivaleriaattia (15 paino-%) sisältävä toinen ydin koostuu PEO-b-PDMS:stä (15 paino-% polymeerin kokonaismäärästä) ja PDMS:stä, ja ytimen pituus on 10 40 mm. Ydinten ulkohalkaisijat ovat 3,9 mm. Ydinosat päällystetään membraanilla, joka koostuu PEO-b-PDMS/ PDMS:stä suhteessa 20:80. Membraanikerros levitetään esivalmistetuille ytimille käyttämällä koekstruusiota. Lääkeainetta sisältävien ydinten väliin jätetty 3 mm:n tyhjä tila täytetään menetelmän aikana membraanimateriaalilla, jolloin ydinten väliin muodostuu erotusmembraani. Membraaniseinämän vahvuus on 0,4 mm, ja ydin- 15 membraanijärjestelmän ulkohalkaisija on 4,7 mm. Liitoselimenä käytetään 10 mm pitkää polyeteenisauvaa, jonka ulkohalkaisija on 1,2 mm. Liima-ainetta (Nusil Med 1-4213) levitetään ydin-membraanijärjestelmän toisen pään poikkileikkauspinnalle ja liitoselimen toiseen päähän, jota sitten työnnetään likimain 5 mm ytimen sisään. Nyt ydin-membraanijärjestelmän toisen pään poikkileikkauspinta liimoitetaan käyttäen samaa liima-ainetta ja 20 työnnetään liimatun polyeteenisauvan yli niin, että ydin-membraanijärjestelmän päät asetuvat vastakkain. Liima-ainetta kovetetaan 100 °C:ssa tunnin ajan.

Esimerkki 3

- 25 Drospirenonia, etinyyliestradiolia ja Lactobacillus-maitohappobakteeria sisältävän antojärjestelmän valmistaminen

- Valmistetaan antojärjestelmä, joka sisältää drospirenonia, etinyyliestradiolia ja maitohappobakteeria Lactobacillus rhamnosus. Drospirenonia (30 paino-%) sisältävä ensimmäinen 30 ydin koostuu PEO-b-PDMS:stä (45 paino-% polymeerin kokonaismäärästä) ja PDMS:stä, ja ytimen pituus on 140 mm. Etinyyliestradiolia (10 paino-%) sisältävä toinen ydin koostuu PEO-b-PDMS:stä (15 paino-% polymeerin kokonaismäärästä) ja PDMS:stä, ja ytimen pituus on 20 mm. PDMS:stä koostuva 10 mm:n inertti lumeydin lisätään lääkeainetta sisältävien ydinten väliin näiden erottamiseksi toisistaan. Kaikki ytimet valmistetaan ekstruusion

avulla letkumaisten ydinten muodostamiseksi, joiden ulkohalkaisija on 3,8 mm ja sisähalkaisija on 1,1 mm.

- 5 Ydinosat ympäröidään membraanilla, joka koostuu PEO-b-PDMS/ PDMS:stä suhteessa 20:80. Membraaniseinämän vahvuus on 0,3 mm, ja letkun sisähalkaisija on 3,7 - 3,75 mm ja ulkohalkaisija 4,3 – 4,35 mm. Antojärjestelmän päät liitetään yhteen suljetuksi järjestelmäksi käyttäen liitoselimenä 10 mm pitkää polyeteenisauvaa, jonka ulkohalkaisija on 1,2 mm. Liima-ainetta (Nusil Med 1-4213) levitetään liitoselimen toiseen päähän ja polyeteenisauvaa työnnetään noin 5 mm ytimen sisään. Ydin-membraaniletkun poikkileikkauspinnat ja liitoselimen toinen pää sivellään samalla liima-aineella, ja ydin-membraanijärjestelmän toista päätä työnnetään polyeteenisauvan ylitse niin, että ydin-membraanijärjestelmän päät asettuvat vastakkain. Liima-ainetta kovetetaan 100 °C:ssa tunnin ajan. Lopuksi antojärjestelmä kastetaan kovarasvassa (Witepsol®) olevaan maitohappobakteeriin *Lactobacillus rhamnosus* ohuen päällysteen muodostamiseksi.

15

Esimerkki 4

Drospirenonia sisältävän antojärjestelmän valmistaminen

- 20 Valmistetaan drospirenonia sisältävä intravaginaalinen antojärjestelmä. Drospirenonia (30 paino-%) sisältävä ydin koostuu PEO-b-PDMS:stä (45 paino-% polymeerin kokonaismäärästä) ja PDMS:stä, ja ytimen pituus on 167 mm. Ydin valmistetaan ekstruusion avulla, jolloin saadaan letkumainen ydin, jonka ulkohalkaisija on 4,1 mm ja sisähalkaisija 1,1 mm.
- 25 Ydin ympäröidään membraanilla, joka koostuu PEO-b-PDMS/ PDMS:stä suhteessa 20:80. Membraaniseinämän paksuus on 0,4 mm ja letkun sisähalkaisija on 4,05 mm ja ulkohalkaisija on 4,85 mm. Antojärjestelmän päät liitetään yhteen suljetuksi järjestelmäksi käyttäen liitoselimenä 12 mm pitkää polyeteenisauvaa, jonka ulkohalkaisija on 1,1 mm. Liima-ainetta (Nusil Med 1-4213) levitetään liitoselimen toiseen päähän ja polyeteenisauvaa työnnetään noin 6 mm ytimen sisään. Ydin-membraaniletkun poikkileikkauspinnat ja liitoselimen toinen pää sivellään samalla liima-aineella, ja ydin-membraanijärjestelmän toista päätä työnnetään polyeteenisauvan ylitse niin, että ydin-membraanijärjestelmän päät asettuvat vastakkain. Liima-ainetta kovetetaan 100 °C:ssa tunnin ajan.
- 30

Patenttivaatimukset

1. Intravaginaalinen antojärjestelmä (1), joka käsittää
 - vähintään yhden kammion (1a, 1b), jossa on ensimmäisen poikkileikkaushalkaisijan (d_2) omaava ydin (2) ja ydintä ympäröivä membraani (3), jolloin ydin (2) ja membraani (3) ovat olennaisesti samaa tai erilaista polymeerikoostumusta muodostaen ydin-membraanijärjestelmän (5), jolla on ensimmäinen pää ja ensimmäinen poikkileikkauspinta ja toinen pää ja toinen poikkileikkauspinta ja
 - liitoselimen (6), jolla on toinen poikkileikkaushalkaisija (d_6) ja pituus (L), ydin-membraanijärjestelmän (5) ensimmäisen ja toisen pään liittämiseksi yhteen, **tunnettu** siitä, että liitoselimen (6) (toinen) poikkileikkaushalkaisija (d_6) on olennaisesti pienempi kuin ytimen (2) (ensimmäinen) poikkileikkaushalkaisija (d_2).
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin liitoselimelle (6) on levitetty liima-ainetta.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin ydin-membraanijärjestelmän (5) ensimmäiselle ja/tai toiselle poikkileikkauspäätypinnalle on levitetty liima-ainetta.
4. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin olennaisesti puolet liitoselimen pituudesta (L) on sijoitettu antojärjestelmän ensimmäisen pään sisään ja liitoselimen loppuosa on sijoitettu antojärjestelmän toisen pään sisään.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin olennaisesti ytimen (2) keskellä ydin-membraanijärjestelmän (5) ensimmäisessä ja/tai toisessa päässä on aukko (4), johon aukkoon (4) tai aukkoihin liitoselin (6) on sijoitettu.
6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin olennaisesti ytimen (2) keskellä on aukko (4), joka aukko (4) ulottuu läpi koko ydin-membraanijärjestelmän (5) pituuden, ja johon aukkoon (4) liitoselin (6) on sijoitettu.

7. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin liitoselin (6) on bioyhteensopivaa materiaalia oleva polymeerisauva.
- 5 8. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin liitoselimen (6) pituus (L) on 5 - 25 mm, edullisesti 10 - 20 mm.
9. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin ytimen (2) poikkileikkaushalkaisija (d_2) on 2 - 10 mm ja liitoselimen (6) poikkileikkaushalkaisija (d_6) on 0,5 - 4,0 mm.
- 10 10. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), joka soveltuu erityyppisten terapeuttisesti vaikuttavien aineiden antamiseen ennalta määritellyllä ja kontrolloidulla vapautumisnopeudella pidennetyn aikajakson ajan.
- 15 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin terapeuttisesti vaikuttava aine on progestageeni tai yhdiste, jolla on progestageenistä vaikutusta, tai estrogeeni tai näiden yhdistelmä.
- 20 12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen intravaginaalinen antojärjestelmä (1), jolloin vähintään yhtä toista terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta tai terveyttä edistävää ainetta on läsnä.
- 25 13. Menetelmä sellaisen intravaginaalisen antojärjestelmän (1) valmistamiseksi, joka käsittää vähintään yhden kammion (1a, 1b), jossa on ydin (2) ja ydintä (2) ympäröivä membraani (3), jolloin ydin (2) ja membraani (3) ovat olennaisesti samaa tai eri polymeerikoostumusta, jolloin menetelmä käsittää vaiheet:
 - ensimmäisen poikkileikkaushalkaisijan (d_2) omaavan ytimen (2) tai ydinten muodostamisen
 - 30 - ytimen (2) tai ydinten ympäröimisen membraanilla (3), jolloin saadaan aikaan ydin-membraanijärjestelmä (5), jolla on kaksi päätä ja
 - ydin-membraanijärjestelmän (5) päiden liittämisen yhteen olennaisesti renkaanmuotoisen antojärjestelmän (1) muodostamiseksi toisen poikkileikkaushalkaisijan (d_6) omaavan liitoselimen (6) avulla,

tunnettu siitä, että liitoselimen (6) (toinen) poikkileikkaushalkaisija (d_6) on olennaisesti pienempi kuin ytimen (2) tai ydinten (ensimmäinen) poikkileikkaushalkaisija (d_2).

- 5 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä intravaginaalisen antojärjestelmän (1) valmistamiseksi, jolloin ydin (2) tai ytimet ja/tai membraani (3) valmistetaan ruis-kuvalun tai ekstruusion avulla.

Patentkrav

1. Intravaginalt avgivningssystem (1) omfattande
 - åtminstone ett fack (1a, 1b) omfattande en kärna (2) med en första tvärsnittsdiаметer (d_2) och ett membran (3) som omsluter kärnan (2), vari kärnan (2) och membranet (3) väsentligen består av en samma eller olik polymer-sammansättning, formande ett kärn-membransystem (5) med en första ände och en första tvärsnittsyta och en andra ände och en andra tvärsnittsyta och
 - ett kopplingsmedel (6) med en andra tvärsnittsdiаметer (d_6) av och med en längd (L) för anslutning av den första änden och den andra änden av kärn-membransystemet (5)

kännetecknat därav, att kopplingsmedlets (6) (andra) tvärsnittsdiаметer (d_6) är väsentligen mindre än kärnans (2) (första) tvärsnittsdiаметer (d_2).
2. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt patentkravet 1, vari ett lim är applicerat på kopplingsmedlet (6).
3. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt patentkravet 1 eller 2, vari ett lim är applicerat på kärn-membranssystemets (5) första och/eller andra tvärsnittsändyta.
4. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt något av de föregående patentkraven, vari väsentligen halva längden (L) av kopplingsmedlet är placerat innanför den första änden av avgivningssystemet och resten av kopplingsmedlet är placerat innanför den andra änden av avgivningssystemet.
5. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt patentkravet 4, vari det är en öppning (4) väsentligen i mitten av kärnan (2) i den första änden och/eller den andra änden av kärn-membransystemet (5), i vilken öppning (4) eller öppningar kopplingsmedlet (6) är placerat.
6. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt patentkravet 4, vari det är en öppning (4) väsentligen i mitten av kärnan (2), vilken öppning (4) sträcker sig genom hela längden av kärn-membransystemet (5), och i vilken öppning (4) kopplingsmedlet (6) är placerat.

7. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt något av de föregående patentkraven, vari kopplingsmedlet (6) är en polymerisk stav av ett biokompatibelt material.
8. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt något av de föregående patentkraven, vari kopplingsmedlets (6) längd (L) är 5-25 mm, företrädesvis 10-20 mm.
9. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt något av de föregående patentkraven, vari kärnans (2) tvärsnittsdiameter (d_2) är 2-10 mm och kopplingsmedlets (6) tvärsnittsdiameter (d_6) är 0,5-4,0 mm.
10. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt något av de föregående patentkraven, som lämpar sig för administrering av olika typer av terapeutiskt aktiva substanser med en förutbestämd och kontrollerad frigivningshastighet över en förlängd tidsperiod.
11. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt patentkravet 10, vari den terapeutiskt aktiva substansen är ett progestogen eller en förening med progestogenisk aktivitet, eller ett estrogen eller en kombination av dessa.
12. Intravaginalt avgivningssystem (1) enligt patentkravet 11, vari åtminstone en annan terapeutiskt aktiv eller hälsofrämjande substans är närvarande.
13. Förfarande för framställning av ett intravaginalt avgivningssystem (1) bestående av åtminstone ett fack (1a, 1b) omfattande en kärna (2) och ett membran (3) som omsluter kärnan (2), vari kärnan (2) och membranet (3) väsentligen består av samma eller olika polymersammansättning, vilket förfarande omfattar stegen:
 - formning av kärnan (2) eller kärnorna med en första tvärsnittsdiameter (d_2)
 - omslutande av kärnan (2) eller kärnorna med ett membran (3) som resulterar i ett kärn-membransystem (5) med två ändar och
 - anslutning av kärn-membranssystemets (5) ändar för att bilda ett väsentligen ringformat avgivningssystem (1) med ett kopplingsmedel (6) med en andra tvärsnittsdiameter (d_6)

kännetecknat därav, att den (andra) tvärsnittsdiametern (d_6) av kopplingsmedlet (6) är väsentligen mindre än kärnans (2) eller kärnornas tvärsnittsdiameter (d_2).

14. Förfarande för framställning av ett intravaginalt avgivningssystem enligt patentkravet 13, vari kärnan (2) eller kärnorna och/eller membranet (3) är färdigställt genom formsprutning eller strängsprutning.

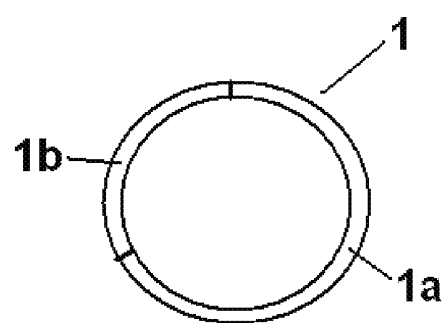


Fig. 1

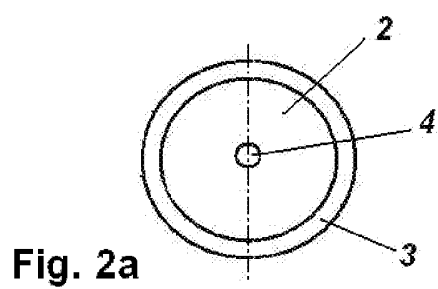


Fig. 2a

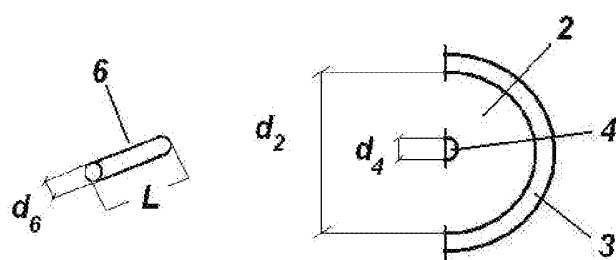


Fig. 2b

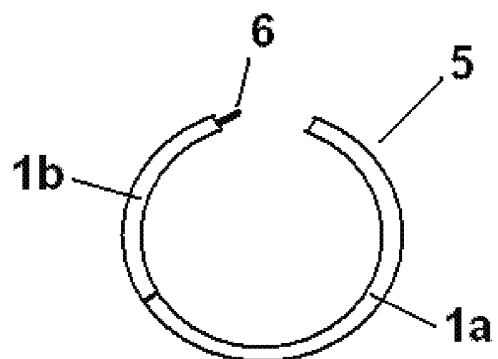


Fig. 3