



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112014017834-8 B1**



**(22) Data do Depósito: 22/01/2013**

**(45) Data de Concessão: 18/05/2021**

**(54) Título:** SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS

**(51) Int.Cl.:** A61K 47/02; A61F 6/14; A61P 15/18.

**(30) Prioridade Unionista:** 23/01/2012 FI 20125069.

**(73) Titular(es):** BAYER OY.

**(72) Inventor(es):** HEIKKI LYYTIKÄINEN; HARRI JUKARAINEN.

**(86) Pedido PCT:** PCT FI2013050068 de 22/01/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/110856 de 01/08/2013

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 21/07/2014

**(57) Resumo:** SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO DE DROGAS. A presente invenção refere-se a um novo sistema de distribuição de droga para a liberação controlada de substância(s) terapeuticamente ativa(s) em uma taxa de liberação predeterminada, essencialmente constante através de um período de tempo prolongado. O sistema de distribuição compreende pelo menos um núcleo compreendendo a(s) dita(s) substância(s) terapeuticamente ativa(s), pelo menos uma membrana encerrando o núcleo e uma camada inter mediária de um material substancialmente inerte, em que a camada intermediária é aplicada entre o núcleo e a membrana ou entre duas camadas de membrana.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS**".

[001] A presente invenção se refere a um novo sistema de distribuição de fármacos para a liberação controlada de substâncias terapêuticamente ativas em uma taxa de liberação predeterminada e essencialmente constante através de um período de tempo prolongado. O sistema de distribuição compreende pelo menos um núcleo compreendendo as ditas substância(s) terapêuticamente ativa(s), pelo menos uma membrana encerrando o núcleo e uma camada intermediária de um material substancialmente inerte, onde a camada intermediária é aplicada entre o núcleo e a membrana ou entre duas camadas de membrana.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Vários tipos de sistemas de liberação controlada com base em polímero e uma ampla faixa de aplicações foram apresentados na literatura. Na maior parte dos sistemas o mecanismo que controla a taxa de liberação é à base de difusão, reação química ou ativação de solvente.

[003] Sistemas controlados por difusão podem ser tipicamente divididos em reservatório, matriz e dispositivos híbridos.

[004] Os dispositivos de distribuição de fármacos em reservatório possuem uma membrana polimérica envolvendo o agente ativo. O agente ativo pode estar no estado sólido ou líquido, e a membrana pode ser microporosa ou não porosa. Mediante a ativação, a substância ativa é difundida através da membrana em uma taxa controlável. Desde que o núcleo da fármaco possa ser mantido em um estado sólido saturado ou de suspensão, a taxa de liberação da fármaco será constante *versus* tempo até a exaustão do excesso de substância ativa.

[005] O estado saturado será difícil de manter para fármacos possuindo baixa solubilidade em fluido. Adicionalmente, apesar de

exigências pela liberação constante serem correspondidas, a liberação será geralmente não constante no período inicial e final. Quando o sistema é colocado em um meio de liberação, leva um certo tempo para que o sistema alcance um estado estável e de espera ou uma explosão inicial é observada. Se a membrana não contiver moléculas da fármaco no momento da colocação, um período de indução será necessário para se saturar a membrana. A liberação por explosão é frequentemente observada nos sistemas de reservatório armazenados por algum tempo antes do uso. Durante o armazenamento o agente satura toda a membrana. Quando colocado em um meio de liberação, o agente que difundiu para a superfície da membrana é imediatamente liberado, causando um efeito de rajada. Além disso, a eliminação de dose decorrente de falhas menores no revestimento pode levar à liberação de rajada mesmo antes da administração para o paciente.

[006] Quase no final do período de liberação a concentração da fármaco dissolvida no núcleo diminuirá abaixo do ponto de saturação e como resultado disso a taxa de liberação diminuirá.

[007] No sistema de matriz a fármaco é dissolvida ou dispersa em uma matriz polimérica. A taxa de liberação é frequentemente proporcional à raiz quadrada do tempo passado. O comportamento de liberação desses sistemas depende das propriedades físicas da fármaco, carga da fármaco, tamanho de partícula, solubilidade da fármaco no polímero e capacidade de difusão na matriz polimérica. Adicionalmente, o formato do dispositivo, área de superfície e comprimento de percurso de difusão também são parâmetros importante. Com esses sistemas a taxa de liberação diminuirá com o tempo como resultado do comprimento de percurso crescente para a fármaco para difundir a partir do centro do dispositivo para a superfície. Um método proposto para aperfeiçoar a consistência da liberação é se utilizar sistemas com distribuições de fármaco inicialmente desiguais, com maiores concen-

trações de carregamento na direção do centro do dispositivo (Lee, Polymer 25 (1984), pp.973-978).

[008] Em um sistema híbrido, outro tipo de dispositivo de matriz, a substância ativa é homogeneamente dispersa na matriz polimérica, que é coberta por uma membrana de limitação de taxa. A liberação de fármaco é controlada por ambas a membrana polimérica e a matriz. A fármaco dissolve primeiro no polímero de núcleo, a fármaco dissolvida percorre por difusão na direção da superfície interna da membrana, dissolve na membrana, difunde através da membrana para a superfície externa da membrana e dissocia finalmente para dentro do meio circundante. A taxa de liberação pode ser precisamente ajustada com esse sistema, mas a rajada inicial pode ocorrer e quase no final do período de liberação a taxa de liberação comumente diminui.

[009] A liberação de rajada pode ser o mecanismo ideal de distribuição em raros casos, mas é frequentemente problemática visto que é imprevisível e, mesmo quando a rajada é desejada, a quantidade de rajada não pode ser controlada de forma significativa. As taxas de liberação inicialmente altas podem resultar em concentrações da fármaco perto ou acima do nível tóxico *in vivo*. Qualquer fármaco liberada durante o estágio de rajada também pode ser metabolizada e excretada sem ser utilizada efetivamente. Mesmo sem qualquer dano ser causado durante a liberação da fármaco, essa quantidade de fármaco é essencialmente desperdiçada, e a utilização ineficiente da fármaco pode ter efeitos terapêuticos e econômicos.

[0010] Métodos para impedir ou minimizar o efeito de rajada em uma ampla faixa de sistemas poliméricos/de fármaco foram descritos e incluem, por exemplo, extração de superfície do agente ativo antes da utilização *in vivo*, utilização de microesferas de paredes duplas com camadas feitas de polímeros inertes ou que são passíveis de erosão diferentes, e modificação das superfícies da matriz carregada com

fármaco através de uma camada externa do revestimento polimérico [ver, por exemplo, Xiao Huang e Christopher S. Brazel *Journal of Controlled Release*, 73 (2-3), 2001, 121-136]. Infelizmente, muitos dos métodos envolvem etapas adicionais caras, que não são necessariamente adequadas para produtos farmacêuticos e, em qualquer caso, resultam em percentuais de carregamento de fármaco reduzidos ou introdução de materiais adicionais.

[0011] A forma tradicional de se ajustar a taxa de liberação de uma substância de fármaco em um sistema de distribuição com base em polímero tem sido mudar os parâmetros diferentes, tal como a área do dispositivo, a espessura da membrana, a carga de fármaco no núcleo, o material do núcleo e da membrana, o encerramento de extremidade do dispositivo ou incorporando enchimento na composição polimérica da membrana. Pelo aumento da carga de enchimento, impedimento estérico ou percurso de difusão aumentam para reduzir a liberação da substância ativa. Para um sistema de distribuição ideal a taxa de liberação predeterminada deve permanecer também o mais constante possível durante a vida útil do dispositivo. Isso seria importante para manter a dosagem diária da fármaco em uma janela terapeuticamente eficiente por tempo suficiente, e ainda reduzir a quantidade total de fármaco administrada para o paciente. Isso também permitiria uma carga de fármaco razoavelmente baixa no dispositivo de modo que a eliminação do dispositivo após o período de tratamento fosse menos problemática e satisfizesse as exigências ambientais.

[0012] A U.S. 5.660.848 descreve um dispositivo de distribuição de fármaco implantável compreendendo um núcleo de matriz, uma camada externa, e uma camada intermediária entre o núcleo e a camada externa. A camada intermediária é feita de material polimérico poroso, preferivelmente celulose ou celulose regenerada. O WO 03/017971 descreve uma modalidade na qual um sistema de distribuição de fár-

macos compreende um núcleo e duas camadas de membrana elástica de espessura diferente para controlar a taxa de liberação de agentes ativos. A membrana elástica é preferivelmente um elastômero à base de siloxano, tal como poli(dimetilssiloxano) (PDMS) ou poli(óxido de etileno)-PDMS. Em U.S. 2005/0214251, as formulações de fármaco para administração subcutânea sublingual de insulina são descritas. Em uma modalidade, a formulação pode estar na forma de um filme compreendendo uma camada inferior e uma camada superior que cercam uma camada de núcleo contendo o agente ativo.

#### OBJETIVO DA INVENÇÃO

[0013] O objetivo da presente invenção é fornecer um sistema de distribuição de fármaco novo para a liberação controlada de pelo menos uma substância terapêuticamente ativa em uma taxa de liberação predeterminada, essencialmente constante através de um período de tempo prolongado. O sistema de distribuição compreende pelo menos um núcleo compreendendo as ditas substância(s) terapêuticamente ativa(s), pelo menos uma membrana encerrando o núcleo e uma camada intermediária de um material inerte aplicada entre o núcleo e a membrana ou entre duas membranas. A camada intermediária é capaz de impedir o contato direto entre o núcleo e a membrana ou entre duas camadas de membrana, mas não é covalentemente unida a qualquer uma das mesmas. Preferivelmente, a dita camada intermediária compreende matéria particulada, partículas, grãos, cristais, cristais em micro ou nanoescalas, ou pó em uma forma sólida, suspensa ou em gel.

[0014] Um objetivo adicional da invenção é fornecer um sistema de distribuição de fármaco possuindo nenhuma ou apenas um mínimo de rajada inicial.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0015] A invenção é adicionalmente ilustrada pelos exemplos a

seguir, descrevendo várias construções do sistema de distribuição de fármaco de acordo com a invenção.

[0016] A Figura 1 é uma vista esquemática de um sistema de distribuição compreendendo um núcleo 1 compreendendo um agente terapeuticamente ativo, uma membrana 2 e uma camada intermediária 3 compreendendo partículas inertes e aplicadas entre a superfície externa do núcleo 1 e a superfície interna de uma camada de membrana.

[0017] A Figura 2 ilustra um exemplo das taxas de liberação. O primeiro perfil de liberação foi derivado para um núcleo de técnica anterior encerrado por uma membrana (losangos), o segundo perfil de liberação para um núcleo, a superfície do qual foi coberta por óleo de silicone (quadrados) e o terceiro perfil de liberação para um núcleo coberto por partículas de sílica e então encerrado por uma membrana (círculos). As amostras foram fabricadas pela extrusão de revestimento e as extremidades das amostras foram vedadas.

[0018] A Figura 3 ilustra outro exemplo das taxas de liberação. O primeiro perfil de liberação foi derivado para um núcleo da técnica anterior encerrado por uma membrana (losangos), o segundo perfil de liberação para um núcleo, a superfície do qual foi coberta por partículas de sílica (quadrados) e o terceiro perfil de liberação para um núcleo coberto por partículas de sílica e então encerrado por uma membrana (círculos). As amostras foram fabricadas pela extrusão de revestimento e as extremidades das amostras foram vedadas.

[0019] A Figura 4 ilustra um exemplo adicional das taxas de liberação. O primeiro perfil de liberação foi derivado para um núcleo da técnica anterior compreendendo levonorgestrel e encerrado por uma membrana (círculos), e o segundo perfil de liberação para um núcleo compreendendo levonorgestrel, onde a superfície do núcleo foi revestida por partículas de talco e todo o sistema foi encerrado por uma membrana (quadrados). As amostras foram fabricadas pela extrusão

de revestimento e as extremidades das amostras foram vedadas. O perfil de liberação foi calculado a partir dos dados do teste de liberação acelerada de levonorgestrel a 60 °C e corresponde à taxa de liberação de 5 anos.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0020] As vantagens da invenção são obtidas pelo sistema de distribuição de fármaco compreendendo pelo menos um núcleo compreendendo substância(s) terapeuticamente ativa(s), pelo menos uma membrana encerrando o núcleo e uma camada intermediária de um material substancialmente inerte aplicado entre o núcleo e a membrana ou entre duas camadas de membrana. A camada intermediária é capaz de impedir o contato direto entre o núcleo e a membrana ou entre as duas membranas, mas não é ligado de forma covalente a qualquer uma das mesmas. Preferivelmente, a dita camada intermediária compreende matéria particulada, partículas, grãos, cristais, cristais micro ou nanoescalonados ou pó em uma forma sólida, suspensa ou em forma de gel.

[0021] De acordo com uma modalidade da invenção, o sistema de distribuição de fármaco consiste em um núcleo compreendendo pelo menos uma substância terapeuticamente ativa, uma camada intermediária aplicada na superfície do núcleo, e uma membrana encerrando o núcleo e a camada intermediária.

[0022] De acordo com outra modalidade da invenção, o sistema de distribuição de fármaco consiste em pelo menos dois núcleos, pelo menos um dos núcleos compreendendo uma substância terapeuticamente ativa, uma camada intermediária aplicada à superfície de pelo menos o(s) núcleo(s) compreendendo a substância ativa, e uma membrana encerrando os núcleos e a(s) camada(s) intermediária(s).

[0023] De acordo com uma modalidade adicional da invenção, o sistema de distribuição de fármaco consiste em um núcleo compreen-

dendo pelo menos uma substância terapeuticamente ativa, uma membrana encerrando o núcleo, uma membrana externa encerrando o sistema de núcleo e membrana e uma camada intermediária aplicada entre a dita membrana e a membrana externa.

[0024] Qualquer desenho adequado de sistema de distribuição ou qualquer combinação de estrutura é naturalmente possível e está dentro do escopo da invenção. Dessa forma, o sistema pode assumir uma ampla variedade de formatos e formas para administração do agente terapeuticamente ativo em uma taxa controlada para diferentes áreas do corpo. A invenção pode ser aplicada a qualquer tipo de formulação desde que compreenda um núcleo contendo o agente terapeuticamente ativo, pelo menos uma membrana e uma camada intermediária controlando a liberação de um agente terapeuticamente ativo. O sistema de distribuição pode, por exemplo, possuir uma forma de um implante, um sistema intrauterino (IUS), um dispositivo intracervical (ICD), um anel vaginal, uma espiral helicoidal ou uma mola e similares.

[0025] De acordo com a presente invenção, a camada intermediária compreende um material inerte adequado aplicado entre a superfície externa do núcleo e a superfície interna da membrana ou quando existem duas ou mais membranas, entre duas camadas de membrana. O termo "inerte" ou "substancialmente inerte" significa aqui um material que não é ligado de forma covalente ao núcleo ou material de membrana e não é uma membrana polimérica. A camada intermediária impede ou pelo menos reduz o contato direto entre o(s) núcleo(s) e a(s) membrana(s) e cria uma camada de difusão adicional com duas interfaces formando entre o(s) núcleo(s) e a membrana ou entre duas membranas. A difusão não ocorre até que a camada intermediária fique molhada, por exemplo, quando o fluido do corpo externo é absorvido através da(s) membrana(s) no órgão-alvo. Por essa razão a substância de fármaco não pode migrar do núcleo para a(s) camada(s) de

membrana durante o armazenamento. Isso eliminará ou diminuirá a rajada inicial e ajudará adicionalmente a ajustar a taxa de liberação da substância terapeuticamente ativa.

[0026] Material inerte ilustrativo ou combinação de materiais compreendendo matéria particulada, partículas, grãos, cristais, cristais micro ou nanoescalados ou pó em um estado sólido, suspenso ou na forma de gel que possam, na prática, ser utilizados como uma camada intermediária no sistema de distribuição de fármacos de acordo com a presente invenção incluem sais inorgânicos, por exemplo, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, carbonato de sódio, carbonato de cálcio e sulfato de bário, sais orgânicos tal como lactato de sódio e outros compostos orgânicos, tal como sacarídeos, por exemplo, mono e polissacarídeos tal como amido, metil celulose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, dextrina, lactose, sacarose, frutose, trealose, alcoóis de açúcar, polióis e açucares cristalinos, manitol, sorbitol, xilitol, carboximetilcelulose e sais dos mesmos, orgânicos não sacarídeos, por exemplo, providona, polímeros, sílica e sílicas precipitadas e grande área de superfície fumegada, talco, baritas, litopona, óxidos de metal tal como óxido de zinco, óxido de ferro, óxido de alumínio e dióxido de titânio, argilas tal como caolin, quartzo quebrado, terras diatomáceas, polialquilenoglicol e similares. Preferivelmente, o material não é passível de inchaço ou incha apenas ligeiramente em fluidos biológicos. No sistema de distribuição de fármaco de acordo com a presente invenção o material substancialmente inerte é selecionado a partir do grupo que consiste em sílica, sílica fumegada e precipitada e talco.

[0027] O núcleo do sistema de distribuição consiste essencialmente em uma composição polimérica que é: o núcleo é uma matriz polimérica na qual a substância terapeuticamente ativa ou substâncias são dissolvidas ou dispersas. A composição polimérica do núcleo é

permeável à substância terapeuticamente ativa. Dependendo do sistema de distribuição, os núcleo(s) podem ser sólidos ou ocos. Os núcleos ocos podem ser prontamente montados, por exemplo, no corpo de um sistema intrauterino. Adicionalmente, pela utilização de núcleos ocos uma cavidade contínua formada dentro de um anel vaginal reduz o peso total do dispositivo e influencia beneficemente a elasticidade, flexibilidade e maciez do anel que pode fornecer um melhor conforto de uso para a usuária. Os núcleos também podem compreender um elemento de suporte que consiste em um material inerte, por exemplo, uma haste polimérica ou um fio metálico, para modificar a elasticidade ou flexibilidade do núcleo. O sistema de distribuição da presente invenção pode ser aplicado também, por exemplo, à superfície de um dispositivo médico, tal como um *stent* ou um cateter.

[0028] De acordo com a modalidade na qual o sistema de distribuição consiste em dois ou mais núcleos, os ditos núcleos são preferivelmente posicionados perto um do outro. O comprimento dos compartimentos pode ser igual ou diferente. Os núcleos podem ou não ser separados um do outro por uma membrana de separação ou por um núcleo de placebo inerte.

[0029] A membrana compreende uma composição polimérica que é permeável à substância terapeuticamente ativa, mas, preferivelmente, menos permeável do que a composição polimérica do núcleo. Apesar de a membrana poder cobrir apenas uma parte do sistema de distribuição, é vantajosamente encerrado todo o sistema de distribuição. A espessura da membrana depende dos materiais e agentes ativos utilizados além dos perfis de liberação desejados, mas geralmente a espessura é inferior à espessura do elemento de núcleo.

[0030] A membrana pode consistir em mais de uma camada, caso no qual cada camada possui uma espessura determinada, e a espessura das camadas pode ser igual ou diferente. A combinação de dife-

rentes camadas de membrana em desenho, espessura ou em material ou ambos, fornece uma possibilidade adicional para controlar as taxas de liberação dos agentes ativos.

[0031] As composições poliméricas do núcleo, a membrana e a possível membrana de separação ou o compartimento de placebo inerte, podem ser iguais ou diferentes e podem representar um único polímero, uma mistura de polímeros ou a composição polimérica pode ser feita de polímeros que são misturados um com o outro.

[0032] A princípio, qualquer polímero, biodegradável ou não, pode ser utilizado desde que seja biocompatível. Polissiloxanos, em particular poli(dimetil siloxano) (PDMS) e poli(dimetil siloxanos) modificados são altamente adequados para uso como um material de membrana ou núcleo. Exemplos adicionais de materiais adequados incluem, mas não estão limitados a copolímeros de dimetilsiloxanos e metilvinilsiloxanos, copolímeros de etileno/vinil acetato (EVA), polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de etileno/etil acrilato, poli-tetrafluoroetileno (PTFE), poliuretanos, poliuretanos termoplásticos, elastômeros de poliuretano, polibutadieno, poli-isopreno, poli(metacrilato), metacrilato de polimetila, copolímeros em bloco de estireno-butadieno-estireno, copolímeros de estireno-isobutileno-estireno, poli(hidroxietilmetacrilato) (pHEMA), cloreto de polivinila, acetato de polivinila, poliéteres, poliacrilonitrilas, polietileno glicóis, polimetilpenteno, polibutadieno, alcanos de polihidróxi, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polianidridos, poliolefinas, polímeros hidrofílicos tal como hidrogéis hidrofílicos, álcool de polivinil reticulado, borracha de neopreno, borracha de butila, organopolissiloxanos terminados em hidroxil do tipo de vulcanização em temperatura ambiente que endurecem como elastômeros em temperatura ambiente seguindo a adição de agentes de reticulação na presença de catalisadores de cura, composições de um ou dois componentes

de dimetilpolissiloxano curadas por hidrosilização em temperatura ambiente ou sob temperaturas elevadas, além de misturas dos mesmos.

[0033] A integridade estrutural do material, especialmente da membrana, pode ser melhorada pela adição de enchimento tal como sílica ou terra diatomáceas. Os polímeros também podem ser misturados com outros aditivos, por exemplo, para ajustar suas propriedades hidrofílicas ou hidrofóbicas, enquanto leva em consideração que todos os aditivos precisam ser biocompatíveis e inofensivos ao paciente.

[0034] O núcleo ou membrana também pode compreender material adicional para ajustar adicionalmente a taxa de liberação de uma ou várias substâncias terapêuticas. Substâncias auxiliares, por exemplo, tal como tensoativos, agentes antiespumante, agentes solubilizantes ou retardadores de absorção, ou uma mistura de quaisquer duas ou mais das substâncias, também pode ser adicionada a fim de imprimir as propriedades físicas desejadas ao corpo do sistema de distribuição. Adicionalmente, os aditivos tal como pigmentos, agentes de brilho, agentes de remoção de brilho, corantes, mica ou iguais podem ser adicionados ao corpo do sistema de distribuição ou membrana ou a ambos a fim de fornecer o sistema de distribuição com uma aparência visual desejada.

[0035] A quantidade de agente terapeuticamente ativo incorporada ao sistema de distribuição varia dependendo do agente terapeuticamente ativo em particular, destinado ao uso da substância, taxa de liberação esperada e o tempo para o qual o sistema deve fornecer terapia. Visto que uma variedade de dispositivos com tamanhos variáveis pode ser formulada para administração de dosagens, não existe um limite superior crítico na quantidade de agente terapeuticamente ativo incorporado ao dispositivo.

[0036] O limite inferior depende da atividade do agente terapeuticamente ativo e do tempo de liberação esperado. Uma pessoa versa-

da na técnica é prontamente capaz de determinar a quantidade de agente terapeuticamente ativo necessário para cada aplicação específica do sistema de distribuição.

[0037] Preferivelmente, a quantidade de um agente terapeuticamente ativo no sistema de distribuição varia entre quase zero a 60% em peso, quando é misturado no polímero, a quantidade preferida sendo entre 10 e 40% em peso do sistema de distribuição. Outras faixas possíveis de quantidade de agente terapeuticamente ativo são 0,5 a 60% em peso, 5 a 55% em peso, 10 a 45% em peso, 25 a 60% em peso, 40 a 50% em peso, de 15 a 35% em peso. Visto que a taxa de liberação é relativamente constante durante todo o tempo de utilização, a quantidade menor de fármaco será frequentemente suficiente para alcançar o período necessário de administração em comparação com os sistemas de distribuição tradicionais, onde a carga de fármaco é parcialmente consumida pela rajada inicial.

[0038] A dosagem diária das substâncias terapeuticamente ativas para uma condição definida a ser tratada e para uma substância definida pode ser alcançada com o sistema de distribuição de acordo com a invenção, particularmente pela variação da composição polimérica do núcleo ou membrana ou ambos e pela variação do material da camada intermediária, a quantidade e/ou as propriedades da camada, por exemplo, espessura, tamanho e forma de cristal das partículas, etc. Para um desempenho ideal o tamanho de partícula é inferior a 300 microns, preferivelmente de 5 a 250 microns, ou de 20 a 200 microns. Adicionalmente, outros parâmetros tal como o tamanho e forma do dispositivo e carga de fármaco influenciarão a dose diária liberada do dito dispositivo. Alguma experimentação, porém não indevida, será necessária para encontrar a maior parte dos parâmetros adequados para cada combinação.

[0039] Dependendo do tipo e da utilização do dispositivo, a vida

útil prática esperada do dispositivo varia de uma semana a vários anos, por exemplo, de um ano a 7 anos, preferivelmente de 1 ano a 5 anos, ou de uma semana a 12 meses, preferivelmente de uma semana a 6 meses e mais preferivelmente de 21 dias a 3 meses.

[0040] O sistema de distribuição de fármaco de acordo com essa invenção pode ser fabricado por qualquer técnica conhecida. O agente terapêticamente ativo pode ser misturado dentro do material de núcleo, processado para o formato desejado por moldagem, moldagem por injeção, moldagem por rotação/injeção, fundição, extrusão, tal como coextrusão, extrusão de revestimento, extrusão sequencial e/ou extrusão de mistura ou outros métodos adequados.

[0041] A camada intermediária pode ser produzida por encerramento, revestimento, ou suavização da superfície do núcleo ou membrana pelo material inerte. Por exemplo, grãos, partículas, cristais, microcristais, pó ou suspensão de um material inerte podem ser aderidos à superfície viscosa ou tipo goma do núcleo, o núcleo ou uma parte do mesmo podendo ser pulverizado com o material ou com uma suspensão do dito material em um solvente adequado, o núcleo podendo ser imerso em tal suspensão, ou superfície do núcleo podendo ser molhada por um líquido adequado, por exemplo, um solvente ou óleo de silicone e então o núcleo é imerso no material inerte, finalmente deixando o solvente, se algum, evaporar. O material sólido inerte pode ser misturado ou suspenso em um material portador conhecido da técnica. Por exemplo, óleo de silicone ou gordura sólida ou outro material de encapsulamento, que é então aplicado à superfície do núcleo.

[0042] A camada de membrana pode ser aplicada ao núcleo e à camada intermediária de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, pelo estiramento mecânico ou expansão de uma membrana em formato de tubo pré-fabricada pela utilização de gás pressurizado como ar ou pelo inchaço em um solvente adequado como ciclo-hexano,

diglima, propanol, isopropanol ou uma mistura de solventes, ou preferivelmente pela extrusão, moldagem, pulverização ou imersão. As extremidades do sistema de distribuição de fármaco podem ser combinadas por métodos conhecidos para produzir um dispositivo de distribuição vaginal. Quando o sistema de distribuição deve estar na forma de haste ou uma cápsula de medicamento, por exemplo, um implante ou um sistema intrauterino, as extremidades da haste de núcleo e membrana podem ser vedadas durante o processo de extrusão ou pela utilização de um adesivo.

#### EXPERIMENTAL

[0043] A capacidade de se controlar e sintonizar a taxa de liberação e controlar o efeito de rajada inicial foi demonstrada com implantes contendo levonorgestrel. Um núcleo compreendendo uma camada intermediária e um núcleo compreendendo uma camada intermediária e uma membrana foram feitos e os resultados foram comparados com um núcleo correspondente com uma membrana, mas sem qualquer camada intermediária. As amostras foram fabricadas pela extrusão de revestimento e as extremidades das amostras foram vedadas.

[0044] O conteúdo do agente terapeuticamente ativo no núcleo foi de 50% em peso e o agente foi misturado no elastômero com um misturador antes da extrusão.

[0045] O diâmetro dos núcleos utilizados nas experiências foi de 2,0 mm e o comprimento de 20 mm. A espessura da membrana é de 0,3 mm.

[0046] Os resultados são ilustrados nas Figuras 2 e 3 para a taxa de liberação *in vitro* diária, ilustrada como o eixo geométrico y e s dias ilustrados no eixo geométrico x, onde os losangos representam os resultados para um núcleo da técnica anterior encerrado por uma membrana, os quadrados ilustram os resultados para um núcleo, a superfície do qual foi coberta por partículas de sílica, e os círculos represen-

tam os resultados para um núcleo coberto por partículas de sílica e encerrado por uma membrana.

[0047] A presente invenção também foi testada pela utilização de talco como a camada intermediária. Os resultados são ilustrados na Figura 4 para a taxa de liberação *in vitro* diária, ilustrada como o eixo geométrico y e os dias ilustrados no eixo geométrico x, onde os losangos representam os resultados para um núcleo da técnica anterior compreendendo levonorgestrel e encerrado por uma membrana, e os quadrados representam os resultados para um núcleo compreendendo levonorgestrel, a superfície do qual foi revestida por partículas de talco e todo o sistema foi encerrado por uma membrana. As amostras foram fabricadas por extrusão de revestimento e as extremidades das amostras foram vedadas. O perfil de liberação foi calculado a partir de dados do teste de liberação acelerada de levonorgestrel a 60 °C e corresponde à taxa de liberação de 5 anos.

[0048] Os resultados mostram que em comparação com as amostras de referência, as amostras compreendendo a camada intermediária possuem uma dose inicial menor e uma dose diária menor sobre um período relativamente longo de tempo, e a redução é mais aperfeiçoada com as amostras compreendendo ambas a camada intermediária e uma membrana encerrando o núcleo e a dita camada intermediária. Adicionalmente, como pode ser observado nas Figuras 2 a 4, as amostras compreendendo a camada intermediária e a membrana possuem taxa de liberação surpreendentemente constante da substância de fármaco ativa em comparação com as amostras de referência.

[0049] A invenção é descrita abaixo em maiores detalhes nos exemplos não limitadores a seguir.

#### EXEMPLO 1

##### PREPARARÃO DE NÚCLEO

[0050] 50 partes por peso de levonorgestrel e 50 partes por peso

de poli(dimetilssiloxano-covinilmetilssiloxano) e 1,2 partes por peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilssiloxano (50% de diclorobenzoilperóxido) foram misturados com um misturador de 2 rolos. A mistura foi extrudada para uma forma tipo haste possuindo o diâmetro externo de 2,0 mm e curada por calor a +150 °C por 15 minutos, durante a reticulação ocorreu. A haste resultante foi cortada em núcleos possuindo o comprimento de 20 mm.

[0051] Parte dos núcleos foi tratada com uma camada fina de óleo de silicone e coberta por uma camada de partículas de sílica enquanto outra parte dos núcleos foi coberta por uma camada de talco. Os núcleos de referência permanecem intactos, sem qualquer revestimento.

#### PREPARAÇÃO DE MEMBRANA

[0052] 9 partes de PEO-b-PDMS, 89 partes de poli(dimetilssiloxano-covinilmetilssiloxano) preenchido com sílica, 10 ppm Pt-catalisador (das espécies de reação), 0,03 partes de inibidor (etinil ciclo-hexanol) e aproximadamente 2 partes de reticulador de poli(hidrogenmetilssiloxano-codimetilssiloxano) foram misturados em um misturador de dois cilindros. O material de membrana foi extrudado com revestimento nos núcleos preparados acima, isso é, metade dos núcleos revestidos com camada de sílica, camada de talco e núcleos sem qualquer camada intermediária, pela inserção sucessiva dos mesmos através do bocal interno na matriz. A espessura de parede da membrana resultante foi de 0,3 mm.

#### EXEMPLO 2. PREPARAÇÃO DO SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO INTRAUTERINO

[0053] 50 partes por peso de levonorgestrel e 50 partes por peso de poli(dimetilssiloxano-covinilmetilssiloxano) e 1,2 partes por peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilssiloxano (50% de diclorobenzoilperóxido) foram misturados com um misturador de dois cilindros. A mistura foi extrudada em uma forma de tubo possuindo o diâ-

metro externo de 2,0 mm e a espessura de parede de 0,5 mm. O material extrudado foi curado por calor a + 150 °C por 15 minutos, durante esse tempo a reticulação ocorre. O tubo resultante foi cortado em núcleos possuindo o comprimento de 20 mm.

[0054] O núcleo foi tratado com uma camada fina de óleo de silicone e coberto por uma camada de talco. O material de membrana preparado de acordo com o exemplo 1 foi extrudado com revestimento no núcleo. A espessura de parede da membrana resultante foi de 0,3 mm.

[0055] O reservatório tipo tubo foi inchado em ciclo-hexano e montado na haste vertical de um corpo IUS em formato de T. O Ciclo-hexano foi deixado evaporar. As extremidades do reservatório foram vedadas pela utilização de cola de silicone.

### EXEMPLO 3. PREPARAÇÃO DE UM SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO VAGINAL

[0056] 50 partes por peso de levonorgestrel, 50 partes por peso de poli(dimetilssiloxano-covinilmetilssiloxano) e 1,2 partes por peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilssiloxano (50% de diclorobenzoilperóxido) foram misturadas com um misturador de 2 cilindros. A mistura foi extrudada para um núcleo possuindo o diâmetro externo de 2,8 mm e misturada por calor a + 150 °C por 15 minutos, durante esse tempo a reticulação ocorreu. O núcleo reticulado foi cortado em comprimentos de 167 mm.

[0057] 99 partes de poli(dimetilssiloxano-covinilmetilssiloxano) preenchido com sílica, 10 ppm Pt-catalisador (da espécie de reação) e 0,03 partes de inibidor (etinil ciclo-hexanol) e aproximadamente 0,6 partes de reticulador de poli(hidrogenmetilssiloxano-codimetilssiloxano) foram misturadas em um misturador de dois cilindros. O material de membrana foi extrudado por revestimento no núcleo preparado acima. A espessura de parede da membrana resultan-

te foi de 0,23 mm.

[0058] As extremidades do núcleo revestido com membrana foram unidas em um sistema fechado pela utilização de um adesivo biocompatível ou preferivelmente pela utilização de uma haste de polietileno de 10 mm de comprimento possuindo um diâmetro externo de 1,2 mm como um dispositivo de acoplamento. Um adesivo (Nusil Med 1-4213) é espalhado na outra extremidade do dispositivo de acoplamento e a haste de polietileno é empurrada aproximadamente 5 mm para dentro do núcleo. As superfícies transversais do tubo de núcleo e membrana e a outra extremidade do dispositivo de acoplamento são colados com o mesmo adesivo e a outra extremidade do sistema de núcleo e membrana é empurrada sobre a haste de polietileno de modo que as extremidades do sistema de núcleo e membrana se encontrem. O adesivo é curado a 100 °C por 1 hora.

#### TESTE DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

[0059] A taxa de liberação da fármaco do implante foi medida *in vitro* como segue: Os sistemas de distribuição intrauterina foram fixados a um retentor de aço inoxidável na posição vertical e retentores com os dispositivos foram colocados em garrafas de vidro contendo 250 mL de um meio de dissolução. As garrafas de vidro foram sacudidas em um banho de água 100 rpm a 37 °C. O meio de dissolução foi retirado e substituído por um meio de dissolução novo em intervalos de tempo predeterminados, e a quantidade de fármaco liberada foi analisada pela utilização de métodos HPLC padrão. A concentração do meio de dissolução e o momento de mudança (retirada e substituição) do meio foram selecionados de modo que as condições deposição fossem mantidas durante o teste.

[0060] Apesar de a invenção ter sido descrita em termos de modalidades particulares e aplicações, os versados na técnica podem, em vista dos ensinamentos, gerar modalidades adicionais e modificações

sem se distanciar do espírito ou excedendo o escopo da invenção reivindicada. De acordo, deve-se compreender que os desenhos e descrições apresentados aqui são oferecidos por meio de exemplo para facilitar a compreensão da invenção e não devem ser considerados limitadores do escopo da mesma.

## REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de distribuição de fármacos, compreendendo pelo menos um núcleo que compreende uma ou mais substância(s) terapeuticamente ativa(s) e pelo menos uma membrana encerrando o núcleo,

o referido sistema sendo caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma camada intermediária de um material substancialmente inerte, que não é ligado de forma covalente ao material do núcleo ou à(s) membrana(s),

sendo que o referido material substancialmente inerte é selecionado a partir do grupo que consiste em sílica e talco, e

sendo que o referido sistema é um sistema de administração vaginal, um implante, um sistema de administração intrauterina, um sistema de administração intracervical, uma espiral helicoidal ou uma mola.

2. Sistema de distribuição de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material substancialmente inerte compreende matéria particulada, partículas, grãos, cristais, cristais de micro ou nanoescala ou pó em uma forma sólida, suspensa ou em forma de gel.

3. Sistema de distribuição de fármaco, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a camada intermediária de um material substancialmente inerte é aplicada entre o núcleo e a membrana.

4. Sistema de distribuição de fármaco, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de a camada intermediária de um material substancialmente inerte ser aplicada entre duas camadas de membrana.

Fig. 1

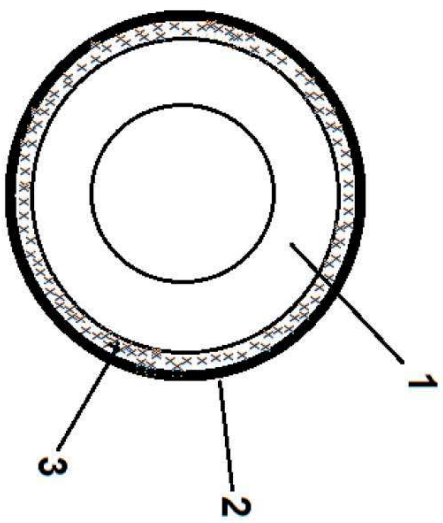


Fig. 2

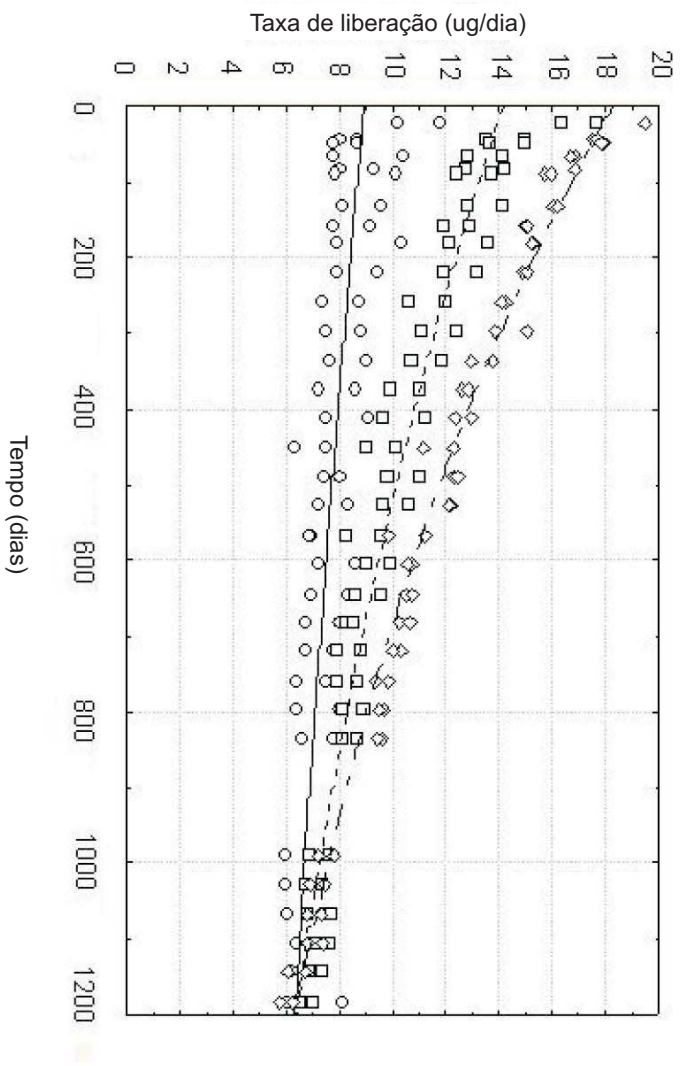


Fig. 3

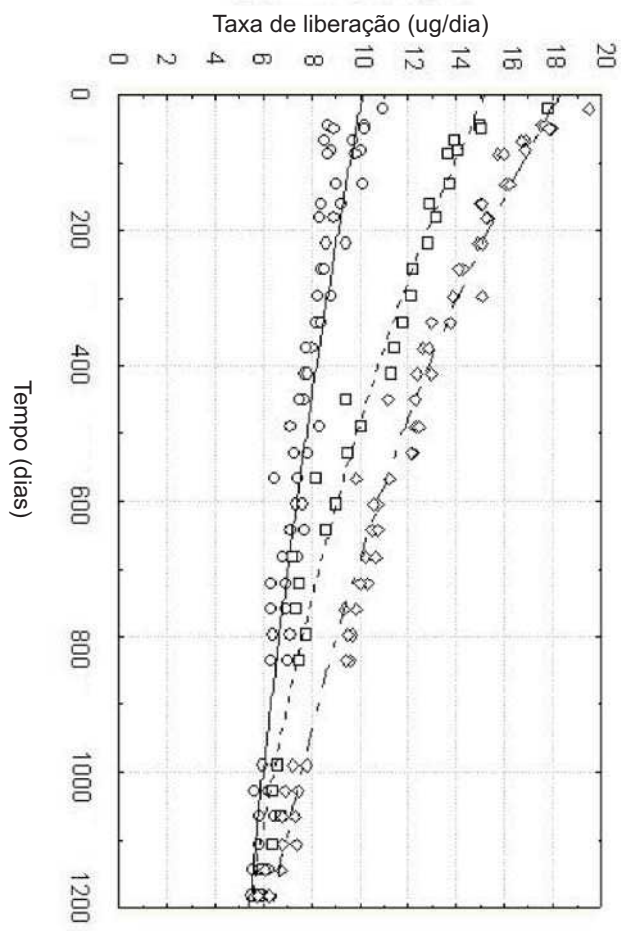


Fig 4

