



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0410455-2 B1

(22) Data do Depósito: 19/05/2004

(45) Data de Concessão: 15/05/2018



(54) Título: SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS, USO DO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS, E, MÉTODO DE FABRICAR O SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS EM TRÊS CAMADAS

(51) Int.Cl.: A61K 9/00

(30) Prioridade Unionista: 23/05/2003 EP 03101490.5, 23/05/2003 US 60/473,055

(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME B.V.

(72) Inventor(es): RUDOLF JOHANNES JOSEPH GROENEWEGEM; WOUTER DE GRAAFF; HENK JAN OUT

“SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS, USO DO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS, E, MÉTODO DE FABRICAR O SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS EM TRÊS CAMADAS”

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se ao campo de contracepção feminina e terapia de reposição hormonal.

 A presente invenção refere-se a um sistema de liberação de drogas (dispositivo) para a liberação simultânea de duas ou mais substâncias ativas e, mais particularmente, a um sistema de liberação de droga vaginal em
10 forma de anel, cujo sistema libera as substâncias ativas sem uma relação substancialmente constante durante um período prolongado de tempo. Porque a invenção pertence a um artigo de liberação de droga para uso intra-vaginal, seu uso é focalizado em indicações médicas tipicamente femininas, como contracepção e reposição hormonal. O artigo de acordo com a invenção está
15 particularmente na forma de um anel e será, a seguir, referido como um anel vaginal.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

 Os anéis vaginais são conhecidos. A técnica antecedente inclui, neste aspecto, os seguintes documentos de patente.

20 Patentes US 3 995 633 e 3 995 634 descrevem reservatórios separados, preferivelmente esféricos ou cilíndricos, contendo diferentes substâncias ativas que são montados em suportes especialmente construídos.

 A patente US 4 237 885 descreve um tubo ou bobina de material polimérico que é dividido em porções por meio de uma pluralidade
25 de “espaçadores” providos no tubo, após o que cada uma das porções de tubo separadas é cheia com uma diferente substância ativa em um fluido de

silicone e as duas extremidades do tubo são subsequente-mente conectadas uma na outra. Neste sistema de liberação, no entanto, o transporte (difusão) de material ativo de um reservatório para o outro ocorre através da parede do tubo, especialmente quando de armazenamento prolongado, de modo que a relação de liberação fixada pré-ajustada entre as substâncias ativas em questão irá mudar durante um período de tempo.

A publicação de patente européia 0 050 867 descreve um anel vaginal em duas camadas que compreende um anel de suporte farmacologicamente aceitável coberto por duas camadas, preferivelmente de elastômeros de silicone pelo que a camada interna é um elastômero de silicone carregado com uma substância ativa.

A patente US 4 292 965 descreve um sistema de ligação vaginal em forma de anel de três camadas feito de elastômero de silicone.

A patente US 4 596 576 descreve um anel vaginal de dois compartimentos em que cada compartimento contém uma substância ativa diferente. Para obter um anel apropriado com uma relação de liberação constante entre as várias substâncias ativas, as porções finais dos compartimentos são unidas por batentes de vidro.

A publicação de patente WO 97/02015 descreve um dispositivo de dois compartimentos, um primeiro compartimento consistindo de um núcleo, uma camada média com medicamento, e uma camada externa sem medicamento, e um segundo compartimento consistindo de um núcleo com medicamento e uma camada externa sem medicamento.

EP 876 815 descreve um anel vaginal (Nuvaring ®) que é projetado para a liberação simultânea de um composto esteróide progestogênico e um composto esteróide estrogênico em uma relação fisiológica fixada durante um período de tempo prolongado. O sistema de liberação de droga compreende um compartimento compreendendo um núcleo de polímero termoplástico contendo a mistura dos compostos

progestogênicos e estrogênicos e uma película de polímero termoplástico, o composto progestogênico sendo inicialmente dissolvido no material de núcleo de polímero em um grau relativamente baixo de super-saturação.

09

5 A partir das descrições acima, é evidente que, por exemplo, o material, as camadas e os compartimentos são, em todos os aspectos, de um dispositivo de anel que desempenha um papel nos projetos que foram desenvolvidos.

10 Todas as escolhas são geralmente feitas tendo em vista obter um padrão de liberação constante, que é complicado quando duas ou mais substâncias ativas estão envolvidas. O último é de importância particular no campo da contracepção, como para este fim com frequência uma combinação de um progestógeno e um estrógeno é usada. Também, na reposição hormonal, no entanto, deseja-se ter anéis que liberam combinações de drogas.

15 Dentre as discussões acima, EP 876 815 fixa claramente um padrão; ele envolve um projeto de um compartimento, elimina a necessidade de um polímero silástico pelo uso de combinações de EVA, e libera duas ou mais substâncias ativas em uma relação substancialmente constante uma para a outra durante um período prolongado de tempo.

20 Como qualquer produto de tecnologia o tempo todo, no entanto, também o mais recente pode ainda ser melhorado. O dispositivo de liberação de droga descrito em EP 876815 é fisicamente estável somente quando armazenado abaixo da temperatura ambiente. Ele requer armazenamento e transporte abaixo da temperatura ambiente o que é caro e requer muito cuidado. Além disso, se não for armazenado abaixo da
25 temperatura ambiente, o esteróide eventualmente cristaliza sobre a película do dispositivo que pode levar a uma elevada liberação descontrolável e súbita.

O presente sistema de liberação de droga melhorado resolve este problema porque ele é fisicamente estável sob condições de temperatura ambiente e, assim, não precisa de condições especiais de armazenamento e

transporte.

Além disso, no presente sistema de liberação de drogas melhorado, é possível ajustar a taxa de liberação de mais do que um composto farmacologicamente ativo independentemente do outro, enquanto mantendo a estabilidade física do sistema.

10

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê um anel vaginal de desenho em três camadas, fisicamente estável em temperatura ambiente, a partir do qual pelo menos dois compostos farmacologicamente ativos podem ser liberados independentemente um do outro.

O anel compreende pelo menos um compartimento compreendendo (i) um núcleo de polímero termoplástico com medicamento, (ii) uma camada intermediária de polímero termoplástico com medicamento e (iii) uma película de polímero termoplástico sem medicamento cobrindo a camada intermediária. A camada intermediária é medicamentosa (carregada) com (a) cristais de uma primeira substância ativa e com (b) uma segunda substância ativa em forma dissolvida. O núcleo é carregado com a segunda substância ativa também, opcionalmente na mesma concentração que na camada intermediária.

FIGURAS

Figura 1 :

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel (ENG) para todas as bateladas de 4,0 mm.

Figura 2:

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel para todas as bateladas de 3,5 mm.

Figura 3:

Taxas de liberação *in vitro* de etinil estradiol (EE) para todas as bateladas de 4,0 mm.

Figura 4:

Taxas de liberação *in vitro* de etinil estradiol para todas as bateladas de 3,5 mm.

11

Figura 5:

5 Descrição esquemática de um anel vaginal da presente invenção.

Figura 6:

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel e etinil estradiol de um anel A1.

Figura 7:

10 Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel e etinil estradiol de um anel A2.

Figura 8:

15 Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel e etinil estradiol de um anel A3.

Figura 9:

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel e etinil estradiol de um anel A4.

Figura 10:

20 Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel e etinil estradiol de um anel B1.

Figura 11:

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel e etinil estradiol de um anel B2.

Figura 12:

25 Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel e etinil estradiol de um anel B3.

Figura 13:

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel e etinil estradiol de

um anel de um anel B4.

Figura 14:

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel para variantes de fibras E, F, G, H e I.

12

5 **Figura 15:**

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel para variantes de fibras J, K, L, W e X.

Figura 16:

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel para variantes de fibras M, N, O, P e Q.

10

Figura 17:

Taxas de liberação *in vitro* de etonogestrel para variantes de fibras R, S, T, U e V.

Figura 18:

15

Taxas de liberação *in vitro* de etinil estradiol para variantes de fibras E, F, G, H e I.

Figura 19:

Taxas de liberação *in vitro* de etinil estradiol para variantes de fibras J, K, L, W e X.

20

Figura 20:

Taxas de liberação *in vitro* de etinil estradiol para variantes de fibras M, N, O, P e Q.

Figura 21:

25 Taxas de liberação *in vitro* de etinil estradiol para variantes de fibras R, S, T, U e V.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A lei de Fick de difusão governa a liberação de compostos, como esteróides contraceptivos de um anel. De acordo com esta lei, a quantidade de massa transferida sobre o limite é uma função inversa da

distância através do limite. Em um projeto de duas camadas, o esteróide mais próximo da camada externa (a película) irá difundir primeiro e isto resulta em depleção do núcleo externo e, assim, a distância de difusão irá aumentar. A depleção da camada de núcleo externo e o aumento resultante da distância de difusão irá resultar em uma diminuição da taxa de liberação. Quando se fala sobre a taxa de liberação da substância de droga, o problema da depleção e aumento da distância de difusão pode ser superado por concentração da substância de droga em uma camada intermediária entre uma película de placebo e um núcleo de placebo. Porque a substância de droga é então concentrada em uma camada relativamente fina, o aumento da distância de difusão durante a liberação é mínimo, resultando em uma taxa de liberação mais constante com o tempo.

A taxa de liberação de um projeto de reservatório cilíndrico/membrana é:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{2\pi L D_p K_{ps} \Delta C}{\ln(r_0/r_1)}$$

15 L = o comprimento do cilindro

D_p = o coeficiente de difusão do composto em um polímero de película

$K_{p/s}$ = o coeficiente de divisão do esteróide entre o polímero de película e núcleo

20 ΔC = a diferença em concentração entre o núcleo (ou camada intermediária) e a película

r_0 = é o raio global, isto é, o raio do cilindro incluindo a película

r_1 = é o raio do núcleo

A equação mostra que a liberação de ordem zero é obtida quando o termo no lado à direita da equação é constante, isto é, não é uma função de tempo. A extensão da distância de difusão devido à depleção do núcleo é insignificante em um projeto de três camadas contendo uma

substância de droga e, assim, o termo (r_0/r_1) pode ser considerado quase constante. No caso do esteróide na camada intermediária estar presente no estado dissolvido, o gradiente de concentração (ΔC) irá diminuir uniformemente com tempo e conseqüentemente a taxa de liberação dM/dt irá diminuir (se desviar da cinética de liberação de ordem zero).

A presente invenção provê um sistema de liberação de droga compreendendo pelo menos duas substâncias de droga ativas.

A presente invenção provê um sistema de liberação de droga, tipicamente um em uma forma substancialmente conformada como um anel para administração vaginal, que compreende pelo menos um compartimento consistindo de (i) um núcleo de polímero termoplástico, (ii) uma camada intermediária de polímero termoplástico e (iii) uma película de polímero termoplástico cobrindo a camada intermediária, em que referida camada intermediária compreende (a) cristais de um primeiro composto farmacologicamente ativo e (b) um segundo composto farmacologicamente ativo em estado dissolvido e em que referido núcleo compreende referido segundo composto também, opcionalmente na mesma concentração como na camada intermediária.

A essência deste novo anel em três camadas da presente invenção repousa na provisão da possibilidade de ajustar as taxas de liberação de mais do que um composto farmacologicamente ativo independentemente um do outro enquanto mantendo a estabilidade física do anel em temperatura ambiente.

Isto é obtido por (1) incorporação dos reservatórios cristalinos do (primeiro) composto na camada intermediária do anel, (2) carga tanto da camada intermediária como do núcleo do anel com o segundo composto em forma dissolvida, assim aumentando o reservatório do composto, e (3) definição da espessura da película do anel.

Em uma forma de realização específica da presente invenção,

os compostos são esteróides. Para maior facilidade, os requerentes abaixo se refere a esteróides, apesar de compostos não esteroidais serem contemplados também pela presente invenção.

As moléculas esteróides incorporadas no retículo cristalino estão em equilíbrio dinâmico com o esteróide dissolvido no polímero da camada intermediária. Quando não ocorre difusão, a concentração de esteróide no polímero será igual ou se aproximar da concentração de equilíbrio. Após o anel ter sido colocado em uma imersão, o esteróide irá começar a difundir do anel e a concentração do esteróide dissolvido na camada intermediária polimérica irá cair levemente. Como uma consequência disto, os cristais esteróides irão começar a dissolver. Assim, a diminuição do gradiente de concentração devido ao transporte difusivo do anel é contrabalançada pelo esteróide no reservatório cristalino. As figuras 1 e 2 ilustram este efeito estabilizador de cristais na camada intermediária. No começo, a inclinação da curva de liberação é muito plana, isto é, indica que a liberação é da ordem de quase zero até o dia 10. Então, após o dia 10, a curva de liberação rapidamente se torna mais íngreme, isto é, a taxa de liberação se torna mais dependente do tempo (ordem menor que zero). Aparentemente, este momento coincide com o momento em que o tamanho e a quantidade de cristais na matriz de polímero tinham diminuído além de um certo ponto e deste ponto sobre a perda de esteróide devido à difusão fora do anel não pode ser mais adequadamente contrabalançada por cristais que entram em dissolução. Quando a maior parte dos cristais são dissolvidos, o gradiente de concentração não é mais estabilizado e, assim, uma curva mais íngreme é vista. A estabilização do gradiente de concentração por este mecanismo funciona quando a dissolução dos cristais de esteróides prossegue mais rápido comparado com a perda de esteróide devido a difusão. Assim, a queda de concentração é contra-balançada, em uma certa extensão, e o efeito claro será zero, porque os cristais dissolvem relativamente mais rápido no polímero.

Em outras palavras, o presente projeto de três camadas é um
anel de três camadas compreendendo pelo menos um compartimento
consistindo de (i) uma camada intermediária carregada com dois esteróides,
um (esteróide A) parcialmente presente na fase cristalina e parcialmente
5 dissolvida no polímero e outro (esteróide B) completamente dissolvido no
polímero, (ii) um núcleo carregado com esteróide B (completamente
dissolvido e opcionalmente na mesma concentração que a camada
intermediária) e (iii) uma película de placebo.

10 No presente anel de três camadas, o esteróide B não é somente
acomodado na camada intermediária, mas também no núcleo. Em uma forma
de realização da presente invenção, a concentração do esteróide B é igual que
no núcleo e na camada intermediária.

Ao carregar tanto o núcleo como a camada intermediária com
esteróide B, o reservatório para esteróide B é muito aumentado, permitindo
15 uma taxa de liberação bastante constante deste esteróide em um período
prolongado (ver figuras 3 e 4). Como um resultado deste projeto, a taxa de
liberação de esteróide A e a taxa de liberação de esteróide B podem ser
ajustadas independentemente uma da outra. Além disso, por carga do núcleo
com esteróide B, também uma retro-difusão do esteróide B da camada
20 intermediária de volta ao núcleo é evitada. A retro-difusão do esteróide B
deve levar a uma concentração diminuindo uniformemente na camada
intermediária e assim um perfil de liberação decrescente quando do
armazenamento (até uma distribuição uniforme do esteróide B no núcleo e
camada intermediária). Também o esteróide A pode ser retro-difundido no
25 núcleo. Isto é, no entanto, menos crítico porque a concentração de esteróide A
na camada intermediária é estabilizada devido à sua presença na forma
cristalina. Em uma forma de realização especial da presente invenção,
esteróide A, em forma dissolvida, pode ser também no entanto carregada no
núcleo. Isto irá reduzir (ou eliminar) os efeitos de difusão internos.

Assim, o conceito deste anel vaginal de três camadas é concentrar esteróide em uma camada intermediária relativamente fina em que parte da mesma estará presente na forma de cristais dispersos na camada intermediária fina. A taxa de liberação desejada de esteróide A é obtida por ajuste da espessura da película. Assim, o esteróide A é incorporado em forma cristalina e esteróide B em forma dissolvida, assim tornando possível ajustar a concentração de esteróide B à espessura de película já pré-fixada. Porque o volume da camada intermediária pode ser relativamente pequeno, esta abordagem pode levar a um teor relativamente pequeno e pode se tornar exaurido relativamente rápido. Uma possível depleção muito rápida do anel de três camadas é evitada por carga do núcleo com o segundo esteróide (B) também.

Em uma forma de realização diferente da presente invenção, o sistema de liberação de droga é um anel vaginal de três camadas compreendendo, pelo menos, um compartimento consistindo de (i) uma camada intermediária carregada com esteróide A parcialmente presente na fase cristalina e parcialmente dissolvida no polímero e (ii) um núcleo carregado com esteróide B que é completamente dissolvido no polímero e (iii) uma película de placebo. Este projeto de anel, apesar de conter apenas um esteróide na camada intermediária, (como oposto a dois esteróides no projeto de anel descrito acima), irá, após algum tempo, ficar no mesmo projeto como o anel descrito acima em que se tem dois esteróides na camada intermediária. Isto é porque, em um período de tempo, o esteróide B irá difundir na camada intermediária e, em um ponto particular de tempo, irá conter (i) uma camada intermediária medicamentosa com dois esteróides, um (esteróide A) parcialmente presente na fase cristalina e parcialmente dissolvido no polímero e o outro (esteróide B) completamente dissolvido no polímero, (ii) um núcleo carregado com o esteróide B (completamente dissolvido) e (iii) uma película de placebo.

O anel vaginal da presente invenção pode ser fabricado por um processo conhecido de extrusão, como co-extrusão e/ou mistura -extrusão. O núcleo carregado com droga, a camada intermediária carregada com droga e a camada externa não medicamentosa são todos co-extrusados. As fibras assim obtidas são cortadas em pedaços do comprimento requerido e cada peça é montada em um dispositivo em forma de anel em qualquer modo apropriado. Os anéis são então embalados, por exemplo, em um sachê apropriado, opcionalmente após serem esterilizados ou desinfetados.

O polímero termoplástico que pode ser usado na prática da invenção, pode ser em princípio qualquer polímero termoplástico ou material de elastômero apropriado para uso farmacêutico, como polietileno de baixa densidade, copolímeros de etileno-acetato de vinila, e copolímeros de estireno-butadieno-estireno. Em uma forma de realização específica, o copolímero de etileno- acetato de vinila (poli-EVA) é usado devido às suas excelentes propriedades mecânicas e físicas (por exemplo, solubilidade dos esteróides no material). O material poli-EVA pode ser usado para o núcleo, a camada intermediária, assim como a película, e pode ser qualquer copolímero de etileno- acetato de vinila comercialmente disponível, como os produtos disponíveis sob os nomes comerciais: Elvax, Evatane, Lupolen, Movriton, Ultrathene, Ateva e Vestypar.

Em uma forma de realização, tanto o núcleo como a camada intermediária são feitos do mesmo tipo de polímero. Em outra forma de realização, o núcleo e a camada intermediária não são feitos do mesmo tipo de polímero a fim de permitir uma outra flexibilidade do anel. Ao eleger diferentes tipos de polímero para o núcleo e a camada intermediária, uma escolha precisa da flexibilidade do anel é possível.

O anel vaginal de acordo com a invenção pode ser fabricado em qualquer tamanho como requerido. Em uma forma de realização, o anel tem um diâmetro externo (circunferência externa) de entre 50 e 60 mm e em

outra forma de realização entre 52 e 56 mm, o diâmetro de seção transversal está entre cerca de 2,5 e 5 mm, em uma forma de realização específica entre cerca de 3,0 e 4,5 mm, e em outra forma de realização entre cerca de 3,5 e 4,0 mm e em ainda outra forma de realização é de 4,0 mm. (9)

5 É também um objeto da presente invenção prover um anel vaginal melhorado em que a camada intermediária e/ou o núcleo, além de esteróides para contracepção ou reposição hormonal, também compreende anti-microbianos, por exemplo para concomitantemente tratar e/ou evitar doenças sexualmente transmitidas (STDs) como HIV, herpes, clamídia e gonorréia.

10 Na presente invenção, a superfície do corpo de núcleo tem mais do que 800 mm^2 , e em outra forma de realização mais do que 1000 mm^2 e tipicamente será da ordem de $1700 - 2200 \text{ mm}^2$, apesar de superfícies significativamente maiores serem possíveis, desde que o desenho (dimensões

15 físicas) do anel vaginal evite a inconveniência para o indivíduo. Pode ser requerido, às vezes, adicionar um segundo compartimento que 'um compartimento de placebo ou um compartimento carregado com uma ou mais de outras drogas. Este compartimento extra pode ser necessário por exemplo na prática de terapia de reposição hormonal, onde a relação entre o

20 progestógeno e estrógeno é diferente da relação apropriada para contracepção. Este compartimento extra pode ser também necessidade de administrar, além dos esteróides, drogas anti-microbianas para tratar e/ou evitar DSTs, como AIDS, clamídia, herpes e gonorréia.

Qualquer droga anti-microbiana pode ser incorporada em um

25 anel vaginal da presente invenção (na camada intermediária e/ou no núcleo e/ou em um compartimento adicional). A droga anti-microbiana pode ser qualquer droga anti-bacteriana como um antibiótico, qualquer agente anti-viral, qualquer agente anti-fúngico ou qualquer agente anti-protozoário. Um exemplo de uma droga anti-microbiana contemplada para ser incorporada no

anel vaginal da presente invenção o polímero de condensação de ácido mandélico (*Zanefeld et al. (2002), Fertility and Sterility 78 (5): 1107 - 1115*).
 Outro exemplo é dapivirina (4-[[4-[2,4,6-trimetilfenil) amino-2-pirimidinil] amino] benzonitrila).

Figura 5 mostra uma descrição esquemática do anel vaginal da presente invenção. R_1 é o diâmetro da fibra de três camadas. R_2 é o raio do núcleo junto com a camada intermediária e R_3 é o raio do núcleo. As relações de R_1/R_2 e R_2/R_3 descritas na figura são definidas como a seguir:

Faixas	R_1/R_2	R_2/R_3
Forma de realização 1	1,0075 - 2,0000	1,0075 - 2,0000
Forma de realização 2	1,0100 - 1,5000	1,0200 - 1,5000
Forma de realização 3	1,0300 - 1,3000	1,0200 - 1,5000
Forma de realização 4	1,0400 - 1,1800	1,0200 - 1,0500
Forma de realização 5	1,0300 - 1,2000	1,0100 - 1,0900

Como usado aqui, "temperatura ambiente" está em qualquer ponto entre cerca de 18 °C a cerca de 30 °C.

Como usado aqui, um sistema de liberação de droga fisicamente estável (anel) é um sistema que pode ser armazenado a cerca de 18 °C – 30 °C durante pelo menos cerca de um e um meio ano (1,5) sem qualquer formação de cristal esteróide sobre a superfície da película do anel vaginal.

O anel vaginal de acordo com a invenção é primariamente projetado para uso contraceptivo, mas, como dito acima, também pode ser usado sob algumas condições em uma TRH (terapia de reposição hormonal).

O anel vaginal da presente invenção pode – como dito acima – também ser usado para prover concomitantemente contracepção e combater doença microbiana. A infecção microbiana a ser tratada e/ou evitada pode ser qualquer infecção bacteriana, viral, fúngica ou protozoária. Especificamente, as doenças sexualmente transmitidas como HIV, clamídia, gonorréia, ou herpes, podem ser tratadas por incorporação de um agente anti-microbiano no anel da presente invenção.

É um outro objeto da invenção prover um método de

21

10

15

20

25

A presente invenção também provê um uso de um sistema de liberação de drogas da presente invenção para a fabricação de uma preparação combinada para prover contracepção e tratar e/ou prevenir uma doença sexualmente transmitida como por exemplo AIDS, herpes, clamídia, e

gonorréia.

O composto esteroidal progestogênico da presente invenção pode ser qualquer progestógeno apropriado, como desogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, norgestimato, gestodeno ou qualquer outro composto esteroidal com atividade progestogênica. O composto esteroidal estrogênico pode ser qualquer estrógeno apropriado, como estradiol, estriol, mestranol e etinil estradiol. Em uma forma de realização específica da presente invenção, o progestógeno é etonogestrel. Em uma forma de realização específica da presente invenção, o estrógeno para uso contraceptivo é etinil estradiol. Em outra forma de realização, estradiol é o estrógeno usado para TRH.

Em uma forma de realização da presente invenção, etinil estradiol está presente na camada intermediária e no núcleo de cerca de 0,05 - 1,5% em peso. Em outras formas de realização, etinil estradiol está presente na camada intermediária e no núcleo de cerca de 0,08 - 0,5% em peso, cerca de 0,09 - 0,20% em peso, cerca de 0,09 - 0,18% em peso ou cerca de 0,09 - 0,15% em peso.

Em uma forma de realização da presente invenção, etonogestrel está presente na camada intermediária de cerca de 6 - 80% em peso. Em outras formas de realização, etonogestrel está presente na camada intermediária cerca de 6 - 70% em peso, cerca de 10 - 53% em peso, cerca de 10 - 30% em peso, cerca de 10 - 15% em peso, ou cerca de 10 - 12% em peso.

A presente invenção também provê um método de fabricação de sistema de liberação de drogas em três camadas da presente invenção por:

- (i) produzir um granulado de núcleo de polímero homogêneo (medicamentoso) carregado e um granulado de camada intermediária de polímero homogêneo (medicamentoso) carregado,
- (ii) co-extrusar o granulado de núcleo e o granulado de camada intermediária com um granulado de película de polímero para formar o sistema de liberação de drogas em três camadas.

A produção do granulado de núcleo de polímero homogêneo (medicamentoso) carregado e o granulado de camada intermediária de polímero homogêneo (medicamentoso) carregado compreende:

23

- 5
- (a) triturar o polímero,
- (b) misturar, em pó seco, o polímero triturado com os compostos ativos a serem carregados na camada intermediária;
- (c) misturar, em pó seco, o polímero triturado com o composto ativo para ser carregado no núcleo;
- 10 (d) extrusar, em mistura, as misturas em pó resultantes das etapas (b) e (c);
- (e) cortar os filamentos de polímero carregados resultantes em grânulos, assim obtendo um granulado de núcleo e um granulado de camada intermediária;
- 15 (f) lubrificar tanto o granulado de núcleo como o granulado intermediário com um lubrificante;
- em que as etapas (b) e (c) são inter-permutáveis.

A presente invenção é ainda descrita nos seguintes exemplos que não são de nenhum modo destinado a imitar o escopo da invenção como reivindicada.

20

EXEMPLOS

Exemplo 1 – Preparação do anel de três camadas

Oito fibras de três camadas (8) foram preparadas (A1-A4 e B1-B4). As fibras foram esticadas a 3,5 mm (Bx) e 4,0 mm (Ax) de um único capilar (4,1 mm).

25

A fim de misturar os ingredientes ativos etonogestrel (esteróide A) e etinil estradiol (esteróide B) de modo homogêneo através do polímero, duas etapas de mistura subsequentes foram realizadas. Na primeira etapa, a mistura do pó seco foi realizada com os compostos ativos micronizados e pó de polímero. Estes compostos micronizados foram

- misturados com pó de polímero em um tambor de aço inoxidável usando um Rhonrad (princípio de barril) com uma velocidade de rotação fixada de aproximadamente 26 rpm durante 60 min. Esta primeira etapa de mistura de pó foi realizada para misturar o polímero e compostos ativos para tanto o núcleo (pó de polímero e etinil estradiol micronizado) assim como para a camada intermediária (o pó de polímero, etinil estradiol micronizado e etonogestrel micronizado). Subseqüentemente, a mistura de pó homogeneizado foi extrusada misturada usando uma extrusora de parafuso duplo co-rotativo de 25 mm (Berztorff ZE25) e os filamentos de polímero medicamentosos resultantes foram cortados em grânulos usando um granulador Scheer. De acordo com este processo, um granulado de núcleo de batelada e granulado de camada intermediária em batelada foram fabricados. Após granulação, estas bateladas foram lubrificadas com estearato de magnésio a fim de facilitar a próxima etapa de processamento (co-extrusão).
- 15 A composição das bateladas de granulado que foi usada para fabricar a fibra com três camadas, usando um processo de co-extrusão, foi descrita na tabela 1 abaixo.

Tabela 1:

Material	Composição	
	granulado de núcleo	Granulado de camada intermediária
Etonogestrel	-	10,3%
Etinil estradiol	0,095%	0,092%
Evatane 28 - 25	99,8%	89,5%
Estearato de magnésio	0,1%	0,1%
Total	100,0%	100,0%

Co-extrusão de três camadas

- 20 Uma co-extrusora Plastic Maschinenbau (15/18 mm) em combinação com EX10, extrusora Fourné (10 mm) foi usada para a trico-extrusão. As extrusoras Plastic Machnenbau de 18 mm e 15 mm processaram o núcleo e a camada intermediária respectivamente e a extrusora Fourné de 10 mm foi usada para processar a película (camada externa). As três extrusoras
- 25 foram conectadas com um bloco de fiação de 3 compartimentos (Ankutech,

Alemanha), com 3 bombas de fiação separadas (para controlar a taxa de fluxo de volume (fluxo em fusão) de cada camada). Os três fluxos em fusão foram combinadas em uma fieira resultando em uma fibra com 3 camadas. Um capilar de 4,1 mm foi usado. Todas as fibras foram extrusadas em temperatura de extrusão de 110 °C.

A taxa de fiação foi ajustada para obter o diâmetro de fibra desejado, ou 3,5 mm ou 4,0 mm, e a espessura de camada desejada para a película e camada intermediária foi obtida por ajuste das bombas de fiação. Cada uma das variantes de fibra de três camadas foi produzida por uso da taxa de fiação apropriada e ajustes da bomba de fiação (totalmente 2 x 4 variantes, A1-A4 e B1-B4). Após aproximadamente 20 min, a co-extrusão da tri-camada de cada variante, a fibra de três camadas foi coletada em uma bobina de aço inoxidável durante 30 min. O diâmetro externo da fibra foi medido em linha continuamente usando um micrômetro a laser e registrado. No início e no final destes 30 min,, o diâmetro da fibra, espessura da camada média, espessura da película foram medidos e registrados.

As fibras carregadas foram processadas em uma velocidade de extrusão de 3 m/min para variantes A e 3,9 m/min para variantes B. Exceto variante 3, que foi processado a 1,0 m/min para a fibra A3 e 1,3 m/min para a fibra B3.

Dimensões da fibra

As dimensões da fibra (diâmetro externo, espessura da camada intermediária e espessura da película) foram determinados diretamente após processamento e em 10 anéis montados. O diâmetro externo foi determinado por meio de calibre da espessura do laser (Mitutoyo). As espessuras camada intermediária e da película foram determinadas usando um microscópio (Jena). Os resultados para as bateladas carregadas foram mostrados nas tabelas 2a e 2b.

Tabela 2A: Dimensões da fibra de fibras carregadas de 4,0 mm processadas

em uma velocidade de extrusão de 3 m/min (exceto variante A3, que foi processada a 1 m/min).

Variante	Diâmetro fibra [mm]	Camada intermediária [μm]	Película [μm]	Polímero de película	R1/R2	R2/R3
A1	4,00	67	66	Evatane 1020 VN3	1,0341	1,0359
A2	4,00	61	81	Evatane 1020 VN3	1,0422	1,0328
A3	3,99	67	294	Evatane 1040 VN4	1,1728	1,0410
A4	4,00	51	80	Evatane 1020 VN3	1,0417	1,0273

Tabela 2b: Dimensões das fibras carregadas de 3,5 mm processadas a uma velocidade de extrusão de 3,9 m/min (exceto variante B3, que foi processada a 1,3 m/min).

Variante	Diâmetro da fibra [mm]	Camada intermediária [μm]	Película [μm]	Polímero de película	R1/R2	R2/R3
B1	3,49	54	58	Evatane 1020 VN3	1,0344	1,0331
B2	3,51	52	73	Evatane 1020 VN3	1,0434	1,0319
B3	3,50	59	261	Evatane 1040 VN4	1,1753	1,0413
B4	3,50	48	70	Evatane 1020 VN3	1,0417	1,0294

A concentração dos constituintes ativos no núcleo e camada intermediária foi idêntica para todos anéis (10,3% ENG, 0,092% EE na camada intermediária e 0,095% EE no núcleo). A concentração de 0,092 e 0,095% para a camada intermediária e núcleo respectivamente, foi considerada (praticamente) idêntica.

Taxas de liberação in vitro

Resultados para liberação *in vitro* são mostrados na tabela 3, figuras 1 a 4 e figuras 6 a 13. Figuras 1 e 2 mostram a taxa de liberação de etonogestrel de uma amostra de cada tipo de anel testado. Figuras 3 e 4 mostram a taxa de liberação de etinil estradiol de uma amostra de cada tipo de anel testado. Figuras 6 a 13 também mostram as taxas de liberação de etonogestrel e etinil estradiol de uma amostra de cada tipo de anel testado (A1-A4 e B1-B4). Na tabela 3, as taxas de liberação são calculadas de seis (6) amostras de cada tipo de anel testado.

Tabela 3: Taxas de liberação *in vitro* para todas as bateladas produzidas a $t = 0$.

Batelada	Taxa de liberação <i>in vitro</i> de etonogestrel (µg/dia/anel)				Taxa de liberação <i>in vitro</i> de EE (µg/dia/anel)			
	Dia 1	Dia médio (2 - 21)	Rsd (%)	Dia 21	Dia 1	Dia médio (2 - 21)	Rsd (%)	Dia 21
A1	258-264	194	1	177-180	22-22	14	1	11 - 12
A2	216-225	162	1	149-152	19-20	12	1	10 - 10
A3	179-184	119	0	113-114	25-25	11	0	8 - 9
A4	213-221	156	1	130-132	19-20	12	1	10 - 10
B1	223-232	188	1	157-163	19-21	13	2	10 - 11
B2	191-197	158	1	139-143	18-19	11	1	9 - 10
B3	168-172	117	1	110-112	26-26	10	1	8 - 8
B4	182-196	145	2	104-111	17-19	11	2	9 - 9

A taxa de liberação de dia 1 e dia 21 é apresentada como a faixa de resultados individuais de 6 anéis (valores mínimo e máximo são dados).

- 5 A liberação de dia 2-21 média representa a taxa de liberação média para o dia 2 até e incluindo o dia 21. O valor apresentado é a média de 6 anéis.

Montagem

- 10 As bateladas de 4 mm (Ax) foram cortadas em pedaços de 157 mm e soldadas com uma temperatura de solda de 130 °C e um tempo de solda de 15 segundos, na unidade de solda mono TWI.

As fibras de 3,5 mm foram cortadas em pedaços de 157 mm e as extremidades foram coladas juntas (Loctite, tipo 406 e 770, número de cat. 40621 e 77012).

- 15 Assim, um novo desenho de anel de três camadas, com camadas variando de 50 a 300 µm, foi processado em variações limitadas na espessura da película e espessura da camada intermediária.

EXEMPLO 2- ESTABILIDADE FÍSICA

- 20 A estabilidade ao armazenamento de NuvaRing ® em temperatura de armazenamento normal (até 30 °C) é limitada devido à formação de cristais de esteróides sobre a superfície da película do anel vaginal, que leva a uma aumentada liberação fixada, a assim chamada

liberação de pico e assim a uma diminuída estabilidade física. A liberação de pico (liberação de 1 dia) de 8 bateladas de um anel da presente invenção foi testada no tempo zero e após 12, 18 e 24 meses de armazenamento a 30 °C/ 75% U.R. em um sachê de laminado de folha de alumínio fechado (WO 99/30976). A liberação de pico de 3 bateladas de NuvaRing ® representativas foi também testada em tempo zero e após 12, 18 e 24 meses de armazenamento a 370 °C / 75% umidade relativa no referido sachê de laminado de folha de alumínio fechado. A taxa de liberação em tempo zero foi determinada por análise de 12 anéis por batelada e a taxa de liberação após 12, 18 e 24 meses foi determinada por análise de 6 anéis por batelada. Os resultados destas análises são descritos nas tabelas 4, 5 e 6. É evidente que a liberação de pico de todas as três bateladas NuvaRing ® aumenta quando de armazenamento já após 12 meses a 30 °C. Com exceção de variante A3, todas as sete bateladas de um anel da presente invenção mostram uma liberação de pico constante ou menor após armazenamento a 30 °C. O exame visual de anéis de batelada A3, revelou que o aumento na liberação de pico não é devido à formação de cristais de esteróides sobre a superfície do anel. O fato de que o aumento na liberação de pico de batelada A3 não é devido a formação de cristais na superfície do anel é também mostrado pelas diferenças pequenas observadas entre resultado de teste individual como indicado pelo valor de RSD baixo (desvio padrão relativo).

Tabela 4: Taxa de liberação de dia 1 em tempo zero e após 12 meses de armazenamento a 30 °C / 75% umidade relativa

NuvaRing®	Liberação fixada			
	Resultados individuais t = 0	RSD (%)	Resultados individuais t = 12 meses	RSD (%)
N1	186,4, 193,2, 186,6, 185,5, 189,9, 188,5, 187,8, 187,6, 189,6, 184,4, 188,3, 190,2	1,3	210,6, 191,0, 179,5, 178,6, 171,8, 205,9	8,3
N2	197,4, 199,0, 199,3, 198,2, 199,7, 198,3, 205,1, 200,5, 200,4, 200,1, 200,3, 198,3	1,0	188,5, 190,5, 194,4, 195,4, 215,3, 200,1	4,9
N3	194,6, 197,5, 197,0, 193,8, 198,3, 197,5, 198,3, 199,4, 198,7, 204,5, 211,6, 201,8	2,4	255,1, 325,3, 276,3, 215,0, 505,9, 222,5	36,6

29

Anel da presente invenção				
A1	260,7, 264,9, 263,7, 260,3, 263,6, 261,6, 265,2, 264,7, 263,7, 261,7, 265,5, 258,4	0,9	210,2, 207,1, 220,7, 217,2, 209,3, 209,2	2,5
A2	219,5, 221,6, 219,5, 219,2, 219,4, 225,0, 222,5, 221,7, 215,8, 223,6, 218,0, 221,2	1,1	184,2, 181,1, 176,9, 179,9, 177,3, 177,0	1,6
A3	181,0, 180,8, 180,0, 182,2, 179,3, 180,7, 180,5, 181,5, 181,2, 182,1, 180,7, 193,6	0,6	198,7, 194,0, 197,7, 202,5, 199,0, 199,5	1,4
A4	217,9, 213,4, 216,3, 216,9, 215,1, 219,2, 220,1, 220,6, 221,1, 218,0, 217,9, 219,2	1,1	169,1, 171,1, 176,6, 176,6, 175,0, 169,3	2,0
B1	222,9, 230,0, 225,5, 227,8, 230,5, 229,4, 229,5, 226,8, 226,4, 231,9, 232,3, 226,6	1,2	181,6, 178,4, 180,8, 181,8, 178,1, 179,0	0,9
B2	194,8, 194,5, 194,3, 197,4, 190,9, 195,2, 194,9, 192,8, 191,5, 192,6, 194,2, 194,0	0,9	154,1, 152,5, 151,0, 154,3, 154,1, 153,7	0,8
B3	171,3, 171,3, 170,1, 171,4, 168,8, 172,0, 171,5, 171,5, 169,7, 169,7, 167,5, 167,9	0,9	179,0, 177,8, 176,6, 183,2, 179,1, 178,9	1,2
B4	188,2, 189,9, 195,8, 185,9, 189,9, 181,7, 194,3, 192,2, 191,5, 182,5, 189,7, 193,6	2,3	155,1, 150,6, 148,8, 150,4, 151,6, 148,3	1,6

Tabela 5: Taxa de liberação de dia 1 em tempo zero e após 18 meses de armazenamento a 30 °C / 75% umidade relativa

NuvaRing®	Liberação fixada			
	Resultados individuais t = 0	RSD (%)	Resultados individuais t = 18 meses	RSD (%)
N1	186,4, 193,2, 186,6, 185,5, 189,9, 188,5, 187,8, 187,6, 189,6, 184,4, 188,3, 190,2	1,3	188,6, 237,0, 301,8, 252,6, 234,0, 186,4	18,5
N2	197,4, 199,0, 199,3, 198,2, 199,7, 198,3, 205,1, 200,5, 200,4, 200,1, 200,3, 198,3	1,0	210,8, 183,0, 261,6, 202,1, 241,8, 249,4	13,7
N3	194,6, 197,5, 197,0, 193,8, 198,3, 197,5, 198,3, 199,4, 198,7, 204,5, 211,6, 201,8	2,4	479,6, 560,2, 510,2, 483,0, 579,4, 477,9	8,6
Anel da presente invenção				
A1	260,7, 264,9, 263,7, 260,3, 263,6, 261,6, 265,2, 264,7, 263,7, 261,7, 265,5, 258,4	0,9	205,5, 209,1, 201,9, 207,5, 199,0, 198,3	2,2

30

NuvaRing®	Liberação fixada			
	Resultados individuais t = 0	RSD (%)	Resultados individuais t = 24 meses	RSD (%)
N1	186,4, 193,2, 186,6, 185,5, 189,9, 188,5, 187,8, 187,6, 189,6, 184,4, 188,3, 190,2	1,3	199,0, 175,9, 219,9, 188,9, 206,9, 184,8	8,2
N2	197,4, 199,0, 199,3, 198,2, 199,7, 198,3, 205,1, 200,5, 200,4, 200,1, 200,3, 198,3	1,0	247,0, 275,7, 297,3, 371,9, 215,6, 269,0	19,0
N3	194,6, 197,5, 197,0, 193,8 198,3, 197,5, 198,3, 199,4, 198,7, 204,5, 211,6, 201,8	2,4	271,3, 262,2, 268,1, 247,2, 436,6, 329,4	23,6
Anel da presente invenção				
A1	260,7, 264,9, 263,7, 260,3, 263,6, 261,6, 265,2, 264,7, 263,7, 261,7, 265,5, 258,4	0,9	206,4, 208,6, 201,8, 203,7, 209,9, 213,7	2,1
A2	219,5, 221,6, 219,5, 219,2, 219,4, 225,0, 222,5, 221,7, 215,8, 223,6, 218,0, 221,2	1,1	179,1, 172,1, 173,4, 179,8, 179,8, 172,8	2,0
A3	181,0, 180,8, 180,0, 182,2, 179,3, 180,7, 180,5, 181,5, 181,2, 182,1, 180,7, 193,6	0,6	197,7, 195,8, 196,8, 197,8, 197,7, 204,9	1,6

A4	217,9, 213,4, 216,3, 216,9, 215,1, 219,2, 220,1, 220,6, 221,1, 218,0, 217,9, 219,2,	1,1	170,1, 163,6, 163,5, 1,6 168,2, 164,6, 166,9	
B1	222,9, 230,0, 225,5, 227,8, 230,5, 229,4, 229,5, 226,8, 226,4, 231,9, 232,3, 226,6	1,2	171,3, 170,3, 172,1, 1,5 175,9, 168,2, 171,8	
B2	194,8, 194,5, 194,3, 197,4, 190,9, 195,2, 194,9, 192,8, 191,5, 192,6, 194,2, 194,0,	0,9	143,5, 145,8, 146,8, 1,6 148,0, 150,0, 148,8	
B3	171,3, 171,3, 170,1, 171,4, 168,8, 172,0, 171,5, 171,5, 169,7, 169,7, 167,5, 167,9	0,9	173,9, 173,0, 173,9, 0,9 177,4, 175,4, 175,9	
B4	188,2, 189,9, 195,8, 185,9, 189,9, 181,7, 194,3, 192,2, 191,5, 182,5, 189,7, 193,6	2,3	145,0, 145,6, 144,9, 0,8 143,9, 142,6, 143,4	

31

Exemplo 3 – Anel de três camadas melhorado versus anel descrito em US 4 292 965

Este exemplo ilustra os benefícios do presente anel de três camadas melhorado com relação ao anel de três camadas descrito em US 4 292 965.

Em US 4 292 965, dois esteróides são acomodados na camada intermediária, nenhum esteróide está presente no núcleo.

A essência do anel de três camadas melhorado é que a taxa de liberação de dois ou mais esteróides pode ser ajustada independentemente uma da outra e que o anel é capaz de sustentar esta taxa de liberação durante um período mais prolongado de tempo enquanto mantendo estabilidade física em condições de temperatura ambiente. Este exemplo demonstra a vantagem de um anel de três camadas melhorado que também tem um núcleo carregado sobre um desenho de anel com um núcleo não medicamentoso como descrito em US 4 292 965.

Não é possível carregar mais do que um esteróide na camada intermediária na forma cristalina e ter uma liberação independente. A fim de ajustar a taxa de liberação de dois (ou mais) esteróides de um compartimento, somente um esteróide pode estar presente na fase cristalina e o(s) outro(s) precisa estar presente na fase dissolvida. No caso de esteróide A estar parcialmente presente na fase cristalina, o esteróide no retículo cristalino

estará em equilíbrio dinâmico com esteróide dissolvido. Porque a concentração de esteróide A é pré-determinada, a taxa de liberação de esteróide A pode ser ajustada por escolha da espessura da película certa. Considerando o fato de que a espessura da película já é usada como um meio para ajustar a taxa de liberação de esteróide A, a taxa de liberação do segundo componente, esteróide B, pode ser somente ajustada por escolha da concentração apropriada. Porque o esteróide B somente está presente na forma dissolvida, mais esteróide pode ser incorporado no anel (enquanto mantendo o mesmo gradiente de concentração sobre a membrana) por aumento do volume do reservatório (o núcleo). Assim, o volume do reservatório determina a quantidade de esteróide B dissolvido que pode ser carregado no anel.

Para anel A2 da presente invenção (ver exemplo 1), o volume da camada intermediária e reservatório de núcleo pode ser calculado como a seguir. As dimensões de fibra de anel A2 são de aproximadamente : comprimento 15,7 cm, diâmetro 4,0 mm, espessura de camada intermediária cerca de 60 μm e película cerca de 80 μm e o volume da camada intermediária e o núcleo de aproximadamente $V_{\text{int}} = 0,11 \text{ ml}$ e $V_{\text{núcleo}} = 1,71 \text{ ml}$. As densidades tanto do núcleo como da camada intermediária são relativamente próxima a 1 g/ml e conseqüentemente a massa do núcleo e camada intermediária tem aproximadamente 1,71 g e 0,11 g, respectivamente. A concentração EE no núcleo e camada intermediária é de aproximadamente 0,095% m/m e assim o núcleo contém aproximadamente 1620 μg EE e a camada intermediária contém aproximadamente 106 μg de EE. Assim, neste caso particular (A2) mais do que aproximadamente 15 vezes mais EE pode ser carregado no desenho de três camadas melhorado comparado com um anel com um núcleo não medicamentoso.

A liberação de EE do anel A2 como função de tempo é apresentada na figura 3 e pode ser usada para ilustrar a vantagem de carregar

o núcleo com EE. A liberação em estado semi-uniforme (dia de liberação 2 – 21) está entre 15 e 10 µg/dia e o teor da camada intermediária sozinha (106 µg) pode ser insuficiente para manter uma taxa de liberação bastante constante durante um período mais longo do que alguns dias. Após menos de 7 dias, a camada intermediária deve ser quase que completamente exaurida e a taxa de liberação deve cair já dramaticamente após alguns dias.

Além disso, em um desenho de anel, como o de US 4 292 965, devido à difusão interna no núcleo, uma situação de não equilíbrio é obtida e, conseqüentemente, a concentração de EE na camada intermediária irá diminuir, o que resulta em um produto farmacêutico com um perfil de liberação instável. No entanto, quando o núcleo é carregado com a mesma concentração de EE como na camada intermediária, a situação de equilíbrio desejada é obtida.

Este comportamento de estado não uniforme devido à difusão interna (também chamada retro-difusão) é inerente ao desenho de três camadas de acordo com US 4 292 965 enquanto o desenho de três camadas melhorado elimina também estes efeitos indesejados.

EXEMPLO 4 – Preparação de anéis de três camadas adicionais

Vinte (2) fibras de três camadas adicionais foram preparadas (E-X). As variantes de fibras tinham uma dimensão de 4 mm (E-V), 3 mm (variante W) e 5 mm (variante X). Todas as fibras foram fiadas de um capilar único (3,6 mm).

Vários granulados de núcleo e intermediário (C1-C4 e D1-D2, respectivamente) foram preparados usando essencialmente o mesmo método que no exemplo 1 com as seguintes mudanças pequenas:

Granulados C4, D1 e D2 foram misturados em um tambor de aço inoxidável usando um Rhonrad (princípio de barril) com uma velocidade fixa de aproximadamente 47 rpm durante 60 min.

Tabela 7: Composição de granulados de núcleo

Variante	Etonogestrel	etinil estradiol	Ateva 2820A	Estearato de magnésio	Total
C1	--	0,16%	99,7%	0,1%	100,0%
C2	--	0,13%	99,8%	0,1%	100,0%
C3	--	0,20%	99,7%	0,1%	100,0%
C4	0,33%	0,16%	99,4%	0,1%	100,0%

34

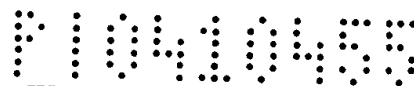
Tabela 8: Composição de granulados de camada intermediária

Variante	Etonogestrel	etinil estradiol	Ateva 2820A	Estearato de magnésio	Total
D1	10,5%	0,16%	89,2%	0,1%	100,0%
D2	52,5%	0,16%	47,2%	0,1%	100,0%

Co-extrusão de três camadas

5 Uma trico-extrusora Fourné (25/18/18 mm) foi usada para a produção de fibras de três camadas. A extrusora de 25 mm processou a camada de núcleo, enquanto as duas extrusoras de 18 mm processaram a camada intermediária e a película (camada externa) respectivamente. As três extrusoras foram conectadas com um bloco de fiação de 3 compartimentos com 3 bombas separadas de fiação (para controlar a taxa de fluxo de volume (fluxo em fusão) de cada camada). Os três fluxos em fusão foram combinados em uma fieira resultando em uma fibra com 3 camadas. Um capilar de 3,6 mm foi usado. Todas as fibras foram extrusadas em uma temperatura de extrusão de 110 °C.

15 A taxa de fiação foi ajustada para obter o diâmetro de fibra desejado de 3, 4 ou 5 mm. A espessura de camada desejada para a película e camada intermediária foi obtida por ajuste das bombas de fiação. Cada uma das variantes de fibra de três camadas foi produzida por uso de taxa de fiação apropriada e ajustes de bomba de fiação (totalmente 20 variantes, E-X). Após aproximadamente 20 min, a co-extrusão de três camadas de cada variante, a fibra de três camadas foi coletada em uma bobina de aço inoxidável durante 20 120 min. O diâmetro externo da fibra foi medido em linha continuamente usando um micrômetro a laser e registrado. No início e no final destes 120 minutos, o diâmetro da fibra, espessura da camada do meio, e a espessura da



película foram medidos e registrados. As variantes W e X foram coletadas durante somente 30 min. As fibras carregadas foram processadas em uma velocidade de extrusão de 2,00 m/min para variantes E-V, a 3,59 m/min para variante W, e a 1,28 m/min para variante X.

30

5 Dimensões da fibra

A espessura da camada intermediária e a espessura da película foram determinadas para cada variante de fibra de peças de fibra de 4 amostras durante a trico-extrusão. O diâmetro externo foi determinado para cada variante de fibra de peças de fibra de 6 amostras durante o processamento em fibras trico-extrudadas. O diâmetro externo foi determinado por meio de um calibre de espessura a laser (Zumbach). As espessuras da camada intermediária e da película foram determinadas usando um microscópio (Jena). Os resultados para as bateladas carregadas são mostrados nas tabelas 9a, 9b e 9c.

15 **Tabela 9a:** Dimensões de fibra de fibras carregadas de 4 mm processadas em uma velocidade de extrusão de 2,00 m/min

Variante	Diâmetro da fibra [mm]	Composição Núcleo	Camada intermediária [μm]	Composição camada intermediária	Película [μm]	R1/R2	R2/R3	Polímero de película
E	4,01	C1	61	D1	110	1,0580	1,0333	Ateva 1070
F	4,01	C3	60	D1	100	1,0525	1,0325	Ateva 1070
G	4,02	C3	63	D1	126	1,0669	1,0346	Ateva 1070
H	4,02	C2	53	D1	94,	1,0491	1,0284	Ateva 1070
I	4,04	C2	62	D1	123	1,0648	1,0338	Ateva 1070
J	4,02	C1	148	D1	110	1,0579	1,0845	Ateva 1070
K	4,00	C1	28	D2	111	1,0588	1,0150	Ateva 1070
L	4,03	C4	67	D1	112	1,0589	1,0365	Ateva 1070
M	4,01	C1	61	D1	146	1,0780	1,0339	Ateva 1231
N	4,03	C2	60	D1	133	1,0701	1,0329	Ateva 1231
O	4,01	C2	63	D1	167	1,0909	1,0355	Ateva 1231
P	4,02	C3	63	D1	132	1,0703	1,0347	Ateva 1231
Q	4,02	C3	60	D1	161	1,0871	1,0335	Ateva 1231
R	4,04	C1	70	D1	315	1,1848	1,0428	Ateva 1525
S	4,05	C2	69	D1	277	1,1585	1,0411	Ateva 1525
T	4,02	C2	68	D1	335	1,2000	1,0423	Ateva 1525
U	4,04	C3	67	D1	298	1,1731	1,0405	Ateva 1525
V	4,04	C3	65	D1	334	1,1981	1,0401	Ateva 1525

Tabela 9b: Dimensões de fibra de fibras carregadas de 3 mm processadas em uma velocidade de extrusão de 3,59 m/min

Variante	Diâmetro fibra [mm]	composição núcleo	Camada interme diária [μm]	Compo- sição camada interme diária	Películ a [μm]	R1/R2	R2/R3	Polímero de película
W	3,03	C1	45	D1	83	1,0580	1,0324	Ateva 1070

36

Tabela 9c: Dimensões de fibra de fibras carregadas de 5 mm processadas em uma velocidade de extrusão de 1,28 m/min

Variante	Diâmetro fibra [mm]	composição núcleo	Camada interme diária [μm]	Compo- sição camada interme diária	Películ a [μm]	R1/R2	R2/R3	Polímero de película
X	5,00	C1	74	D1	138	1,0584	1,0323	Ateva 1070

5 Taxas de liberação *in vitro*

Resultados para liberação *in vitro* são mostrados na tabela 10 e figuras 14 a 21 que mostram taxas de liberação de etonogestrel e etinil estradiol de todas fibras (E-W). Na tabela 10 e também nas figuras 14 - 21, as taxas de liberação são calculadas de seis (6) amostras de cada tipo de anel testado.

Tabela 10: Taxas de liberação *in vitro* para todas bateladas produzidas a t = 0

Batelada	Taxa de liberação <i>in vitro</i> de etonogestrel (μg/dia/anel)				Taxa de liberação <i>in vitro</i> de EE (μg/dia/anel)			
	Dia 1	Dia médio (2 - 21)	Rsd (%)	Dia 21	Dia 1	Dia médio (2 - 21)	Rsd (%)	Dia 21
E	140-153	94	1	89 - 90	23-24	14	3	12 - 13
F	153-162	108	2	99 - 104	29-30	19	2	17 - 18
G	125-131	82	1	76 - 79	24-25	15	2	12 - 14
H	148-157	106	2	97 - 101	20-21	13	3	10 - 12
I	122-127	82	1	76 - 79	17-18	10	4	8 - 9
J	208-214	101	1	91 - 93	23-24	14	2	12 - 13
K	123-135	95	2	88 - 93	21-23	13	3	11 - 12
L	178-187	98	2	87 - 91	21-23	13	3	11 - 11
M	187-197	123	1	113 - 117	34-35	19	2	16 - 17
N	193-198	133	1	121 - 125	30-31	17	2	14 - 15
O	165-171	106	1	98 - 101	26-28	14	2	11 - 12
P	182-208	138	1	127 - 131	39-44	25	2	22 - 23
Q	170-180	112	1	103 - 107	38-40	21	2	19 - 19
R	186-203	118	1	109 - 113	26-29	19	2	15 - 17
S	226-236	131	1	123 - 126	36-38	18	2	14 - 15
T	190-197	110	1	102 - 105	27-29	15	2	12 - 12
U	218-224	125	1	116 - 119	41-44	24	2	20 - 22
V	181-193	111	1	103 - 107	30-32	22	2	19 - 19
W	120-122	96	1	83 - 85	21-21	13	2	11 - 12
X	134-144	84	3	77 - 84	21-22	12	3	10 - 12

A taxa de liberação de dia 1 e dia 21 é apresentada como a faixa de resultados individuais de 6 anéis (valores mínimo e máximo são dados).

37

- 5 A liberação de dia médio 2-21 representa a taxa de liberação média do dia 2 até e incluindo o dia 21. O valor apresentado é a média de 6 anéis.

Montagem

- 10 As fibras de 4 mm (E-V) foram cortadas em pedaços de 157 mm e soldadas com uma temperatura de solda de 130 °C e um tempo de solda de 17 segundos em uma unidade de montagem do CCM (Centrum voor Cosntructie en Mechatronica, Holanda). As fibras W e X foram manualmente cortadas em 157 mm e as extremidades das fibras foram coladas juntas usando um adesivo Loctite (tipo 406 e 770; catálogo número 40621 e 77012).

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de liberação de drogas, caracterizado pelo fato de compreender pelo menos um compartimento consistindo de (i) um núcleo de polímero termoplástico carregado com droga, (ii) uma camada intermediária de polímero termoplástico carregado com droga e (iii) uma película de polímero termoplástico não medicamentosa cobrindo a camada intermediária, em que a referida camada intermediária é carregada com (a) cristais de um primeiro composto farmacologicamente ativo e com (b) um segundo composto farmacologicamente ativo em forma dissolvida e em que referido núcleo é carregado com referido segundo composto em forma dissolvida.

2. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é fisicamente estável em cerca de 18-30 °C.

3. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido segundo composto no núcleo está presente na mesma concentração que na camada intermediária.

4. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sistema de liberação tem forma de anel e se destina para administração vaginal.

5. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido primeiro composto ativo é um esteróide e o referido segundo composto ativo é um esteróide.

6. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o referido primeiro esteróide ativo é um progestógeno.

7. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o referido segundo esteróide ativo é um estrógeno.

8. Sistema de liberação de drogas de acordo com a

reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o estrógeno é etinil estradiol.

9. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o progestógeno é etonogestrel.

10. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro composto ativo é etonogestrel e o segundo composto ativo é etinil estradiol.

11. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos a película, mas opcionalmente também o núcleo e a camada intermediária compreendem copolímero etileno- acetato de vinila como o polímero termoplástico.

12. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o núcleo e a camada intermediária compreendem o mesmo tipo de copolímero etileno-acetato de vinila como o polímero termoplástico.

13. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o núcleo e a camada intermediária compreendem um tipo diferente de copolímero etileno- acetato de vinila como polímero termoplástico.

14. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o núcleo é adicionalmente carregado com o primeiro composto.

15. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o etinil estradiol está presente na camada intermediária e no núcleo em 0,05-1,5 % em peso.

16. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o etinil estradiol está presente na camada intermediária e no núcleo em 0,08-0,5 % em peso.

17. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o etinil estradiol está presente

na camada intermediária e no núcleo em 0,09-0,18 % em peso.

18. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o etinil estradiol está presente na camada intermediária e no núcleo em 0,09-0,15 % em peso.

19. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o etinil estradiol está presente na camada intermediária e no núcleo em 0,09-0,20 % em peso.

20. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o etonogestrel está presente na camada intermediária em 6-80 % em peso.

21. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o etonogestrel está presente na camada intermediária em 6-70 % em peso.

22. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o etonogestrel está presente na camada intermediária em 10-53 % em peso.

23. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o etonogestrel está presente na camada intermediária em 10-30 % em peso.

24. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o etonogestrel está presente na camada intermediária em 10-15 % em peso.

25. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o etonogestrel está presente na camada intermediária em 10-12 % em peso.

26. Sistema de liberação de drogas de acordo com as reivindicações 5-25, caracterizado pelo fato de que a camada intermediária contém, adicionalmente, um agente anti-microbiano.

27. Sistema de liberação de drogas de acordo com as

reivindicações 5-25, caracterizado pelo fato de que o núcleo contém, adicionalmente, um agente anti-microbiano.

28. Sistema de liberação de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-27, caracterizado pelo fato de que o dispositivo contém dois compartimentos.

29. Sistema de liberação de drogas de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o segundo compartimento contém um agente anti-microbiano.

30. Sistema de liberação de drogas de acordo com as reivindicações 26-29, caracterizado pelo fato de que o agente anti-microbiano é polímero de condensação de ácido mandélico.

31. Uso do sistema de liberação de drogas como definido nas reivindicações 1-25, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um kit contraceptivo.

32. Uso do sistema de liberação de drogas como definido nas reivindicações 1-25, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a terapia de reposição hormonal.

33. Uso do sistema de liberação de drogas como definido nas reivindicações 1-30, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma preparação combinada para prover contracepção e para tratar e/ou prevenir uma doença sexualmente transmitida.

34. Uso de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a doença é AIDS.

35. Uso de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a doença é herpes.

36. Uso de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a doença é clamídia.

37. Uso de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a doença é gonorréia.

38. Método de fabricar o sistema de liberação de drogas em três camadas como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender:

(iii) produzir um granulado de núcleo de polímero homogêneo carregado e um granulado de camada intermediária de polímero homogêneo carregado,

(iv) co-extrusar o granulado de núcleo e o granulado de camada intermediária com um granulado de película de polímero para formar o sistema de liberação de drogas em três camadas.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a etapa (i) compreende:

(a) triturar o polímero,

(b) misturar, em pó seco, o polímero triturado com os compostos ativos a serem carregados na camada intermediária;

(c) misturar, em pó seco, o polímero triturado com o composto ativo para ser carregado no núcleo;

(d) extrusar, em mistura, as misturas em pó resultantes das etapas (b) e (c);

(e) cortar os filamentos de polímero carregados resultantes em grânulos, assim obtendo um granulado de núcleo e um granulado de camada intermediária;

(f) lubrificar tanto o granulado de núcleo como o granulado intermediário com um lubrificante;

em que as etapas (b) e (c) são inter-permutáveis.

40. Sistema de liberação de drogas, caracterizado pelo fato de compreender pelo menos um compartimento consistindo de (i) um núcleo de polímero termoplástico carregado com droga, (ii) uma camada intermediária de polímero termoplástico carregado com droga e (iii) uma película de polímero termoplástico não medicamentosa cobrindo a camada intermediária,

em que referida camada intermediária é carregada com cristais de um primeiro composto farmacologicamente ativo e em que referido núcleo é carregado com um segundo composto farmacologicamente ativo em forma dissolvida.

45

FIGURA 1

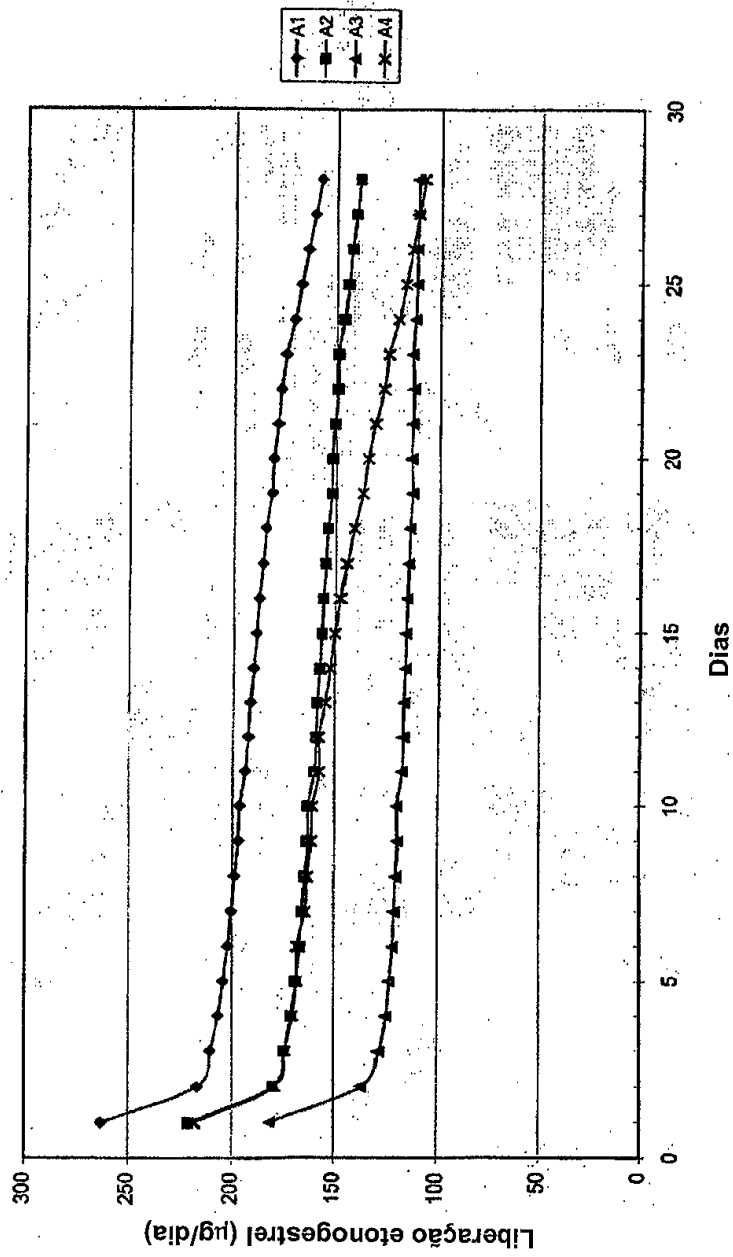


FIGURA 2

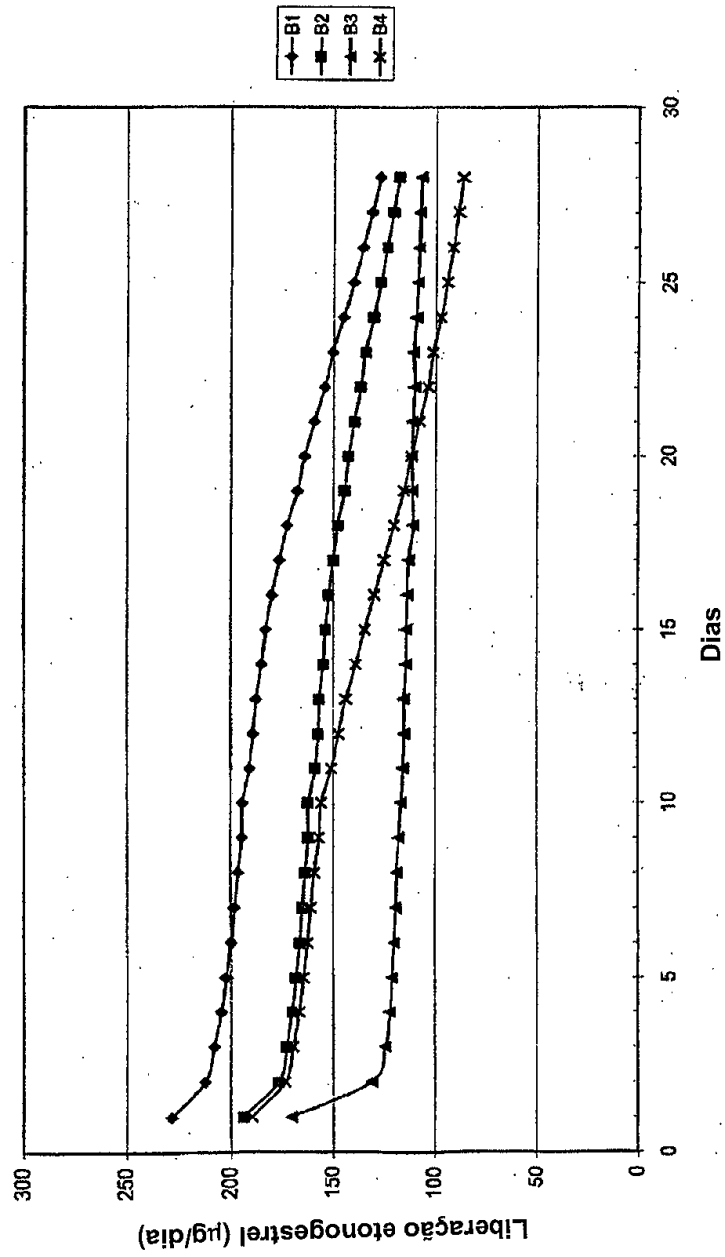


FIGURA 3

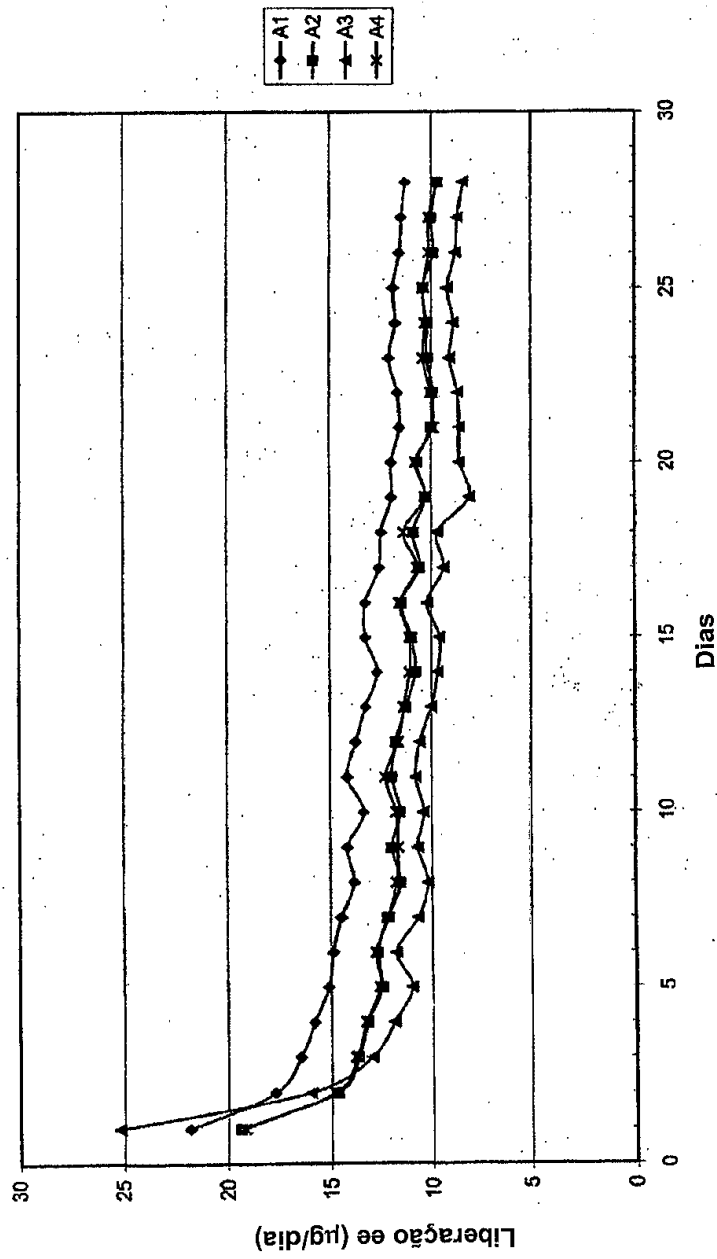


FIGURA 4

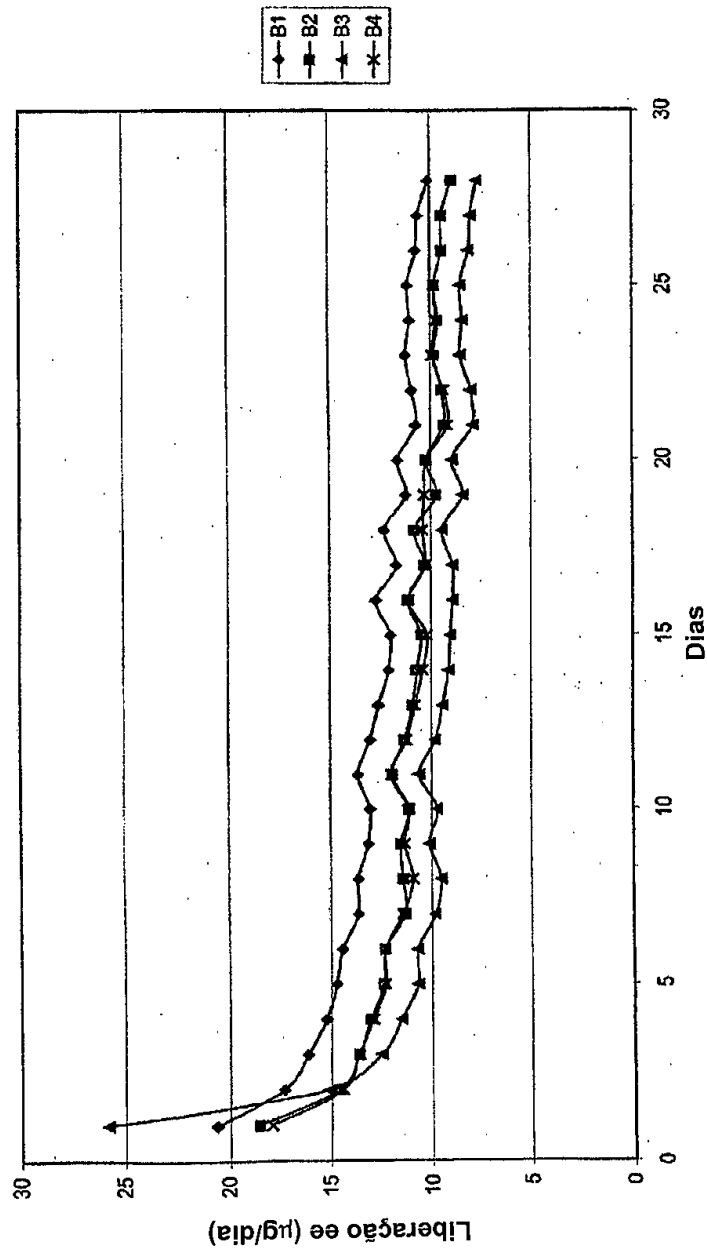


FIGURA 5

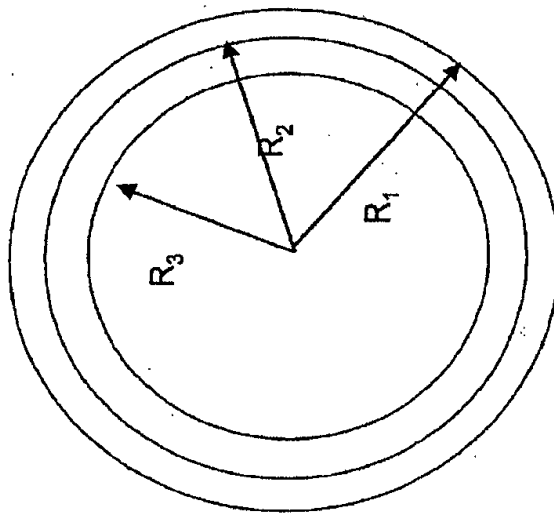


FIGURA 6

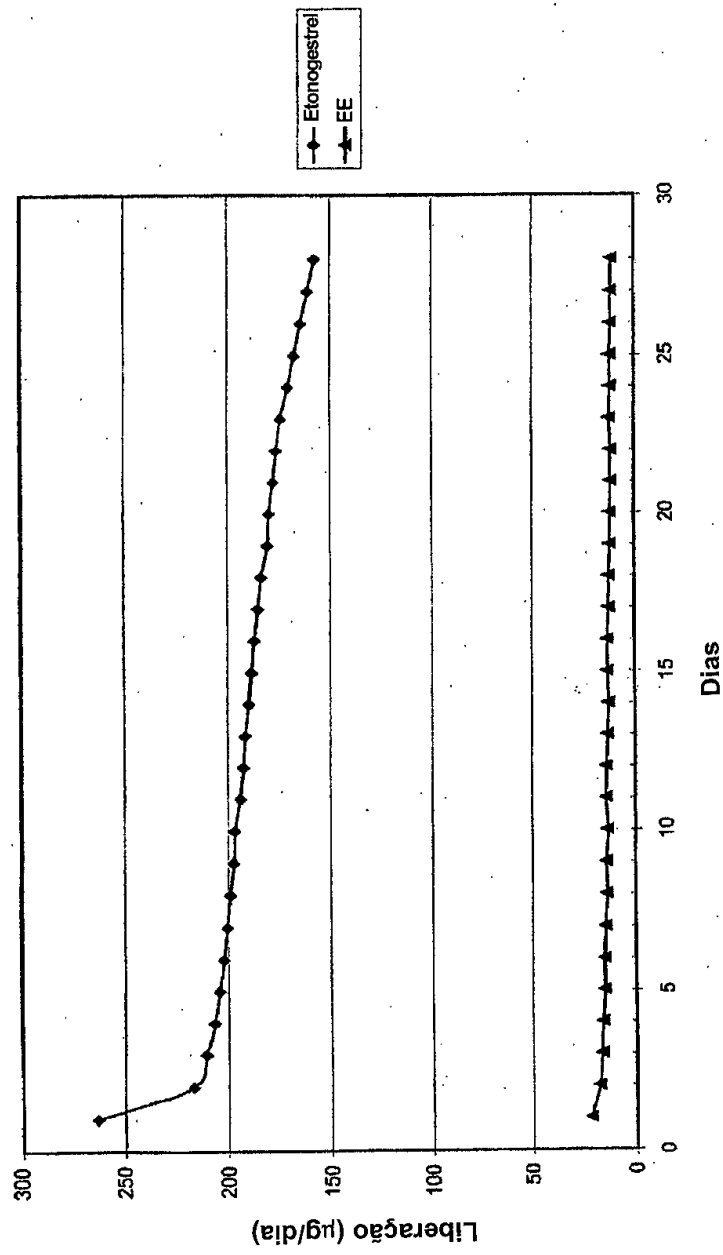
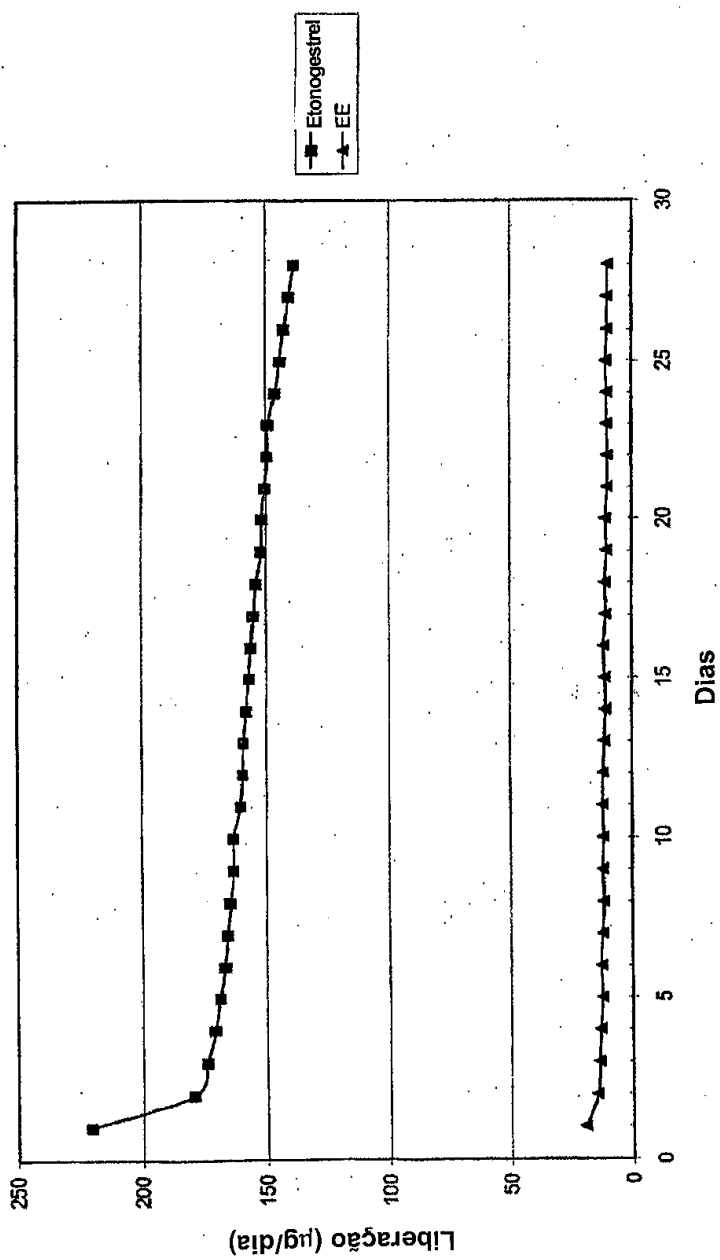


FIGURA 7



52

FIGURA 8

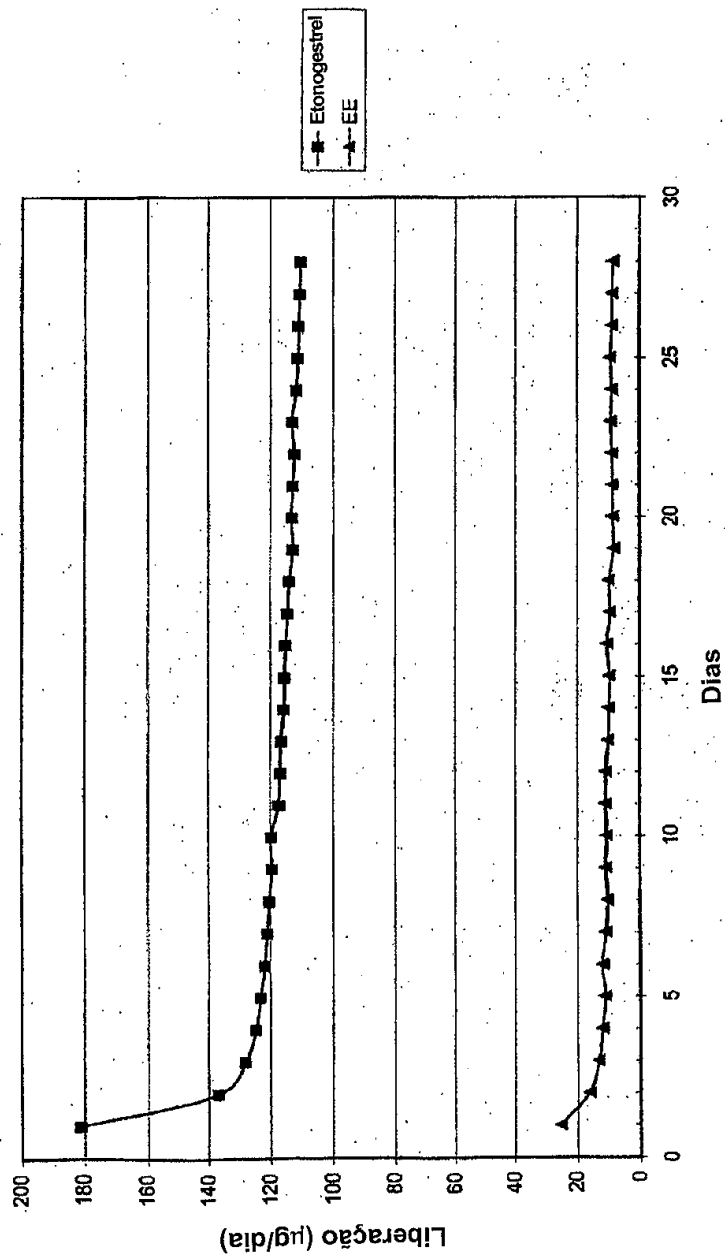


FIGURE 9

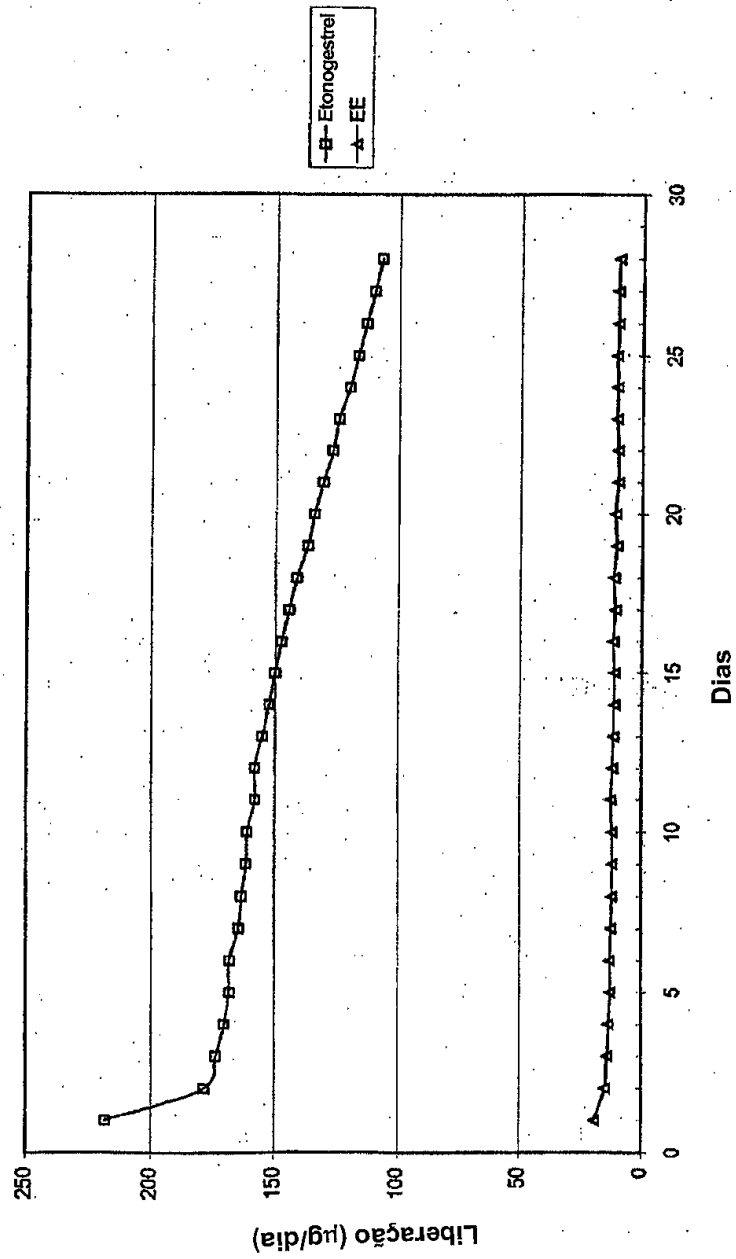
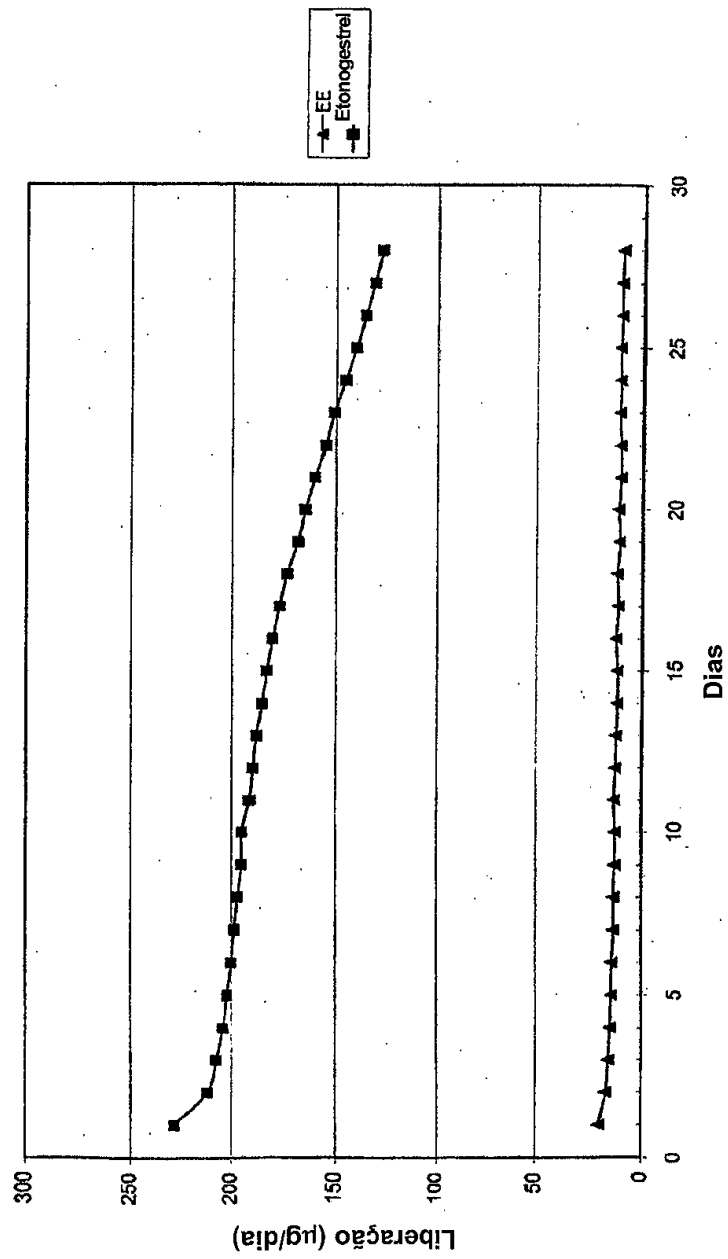


FIGURA 10



65

FIGURA 11

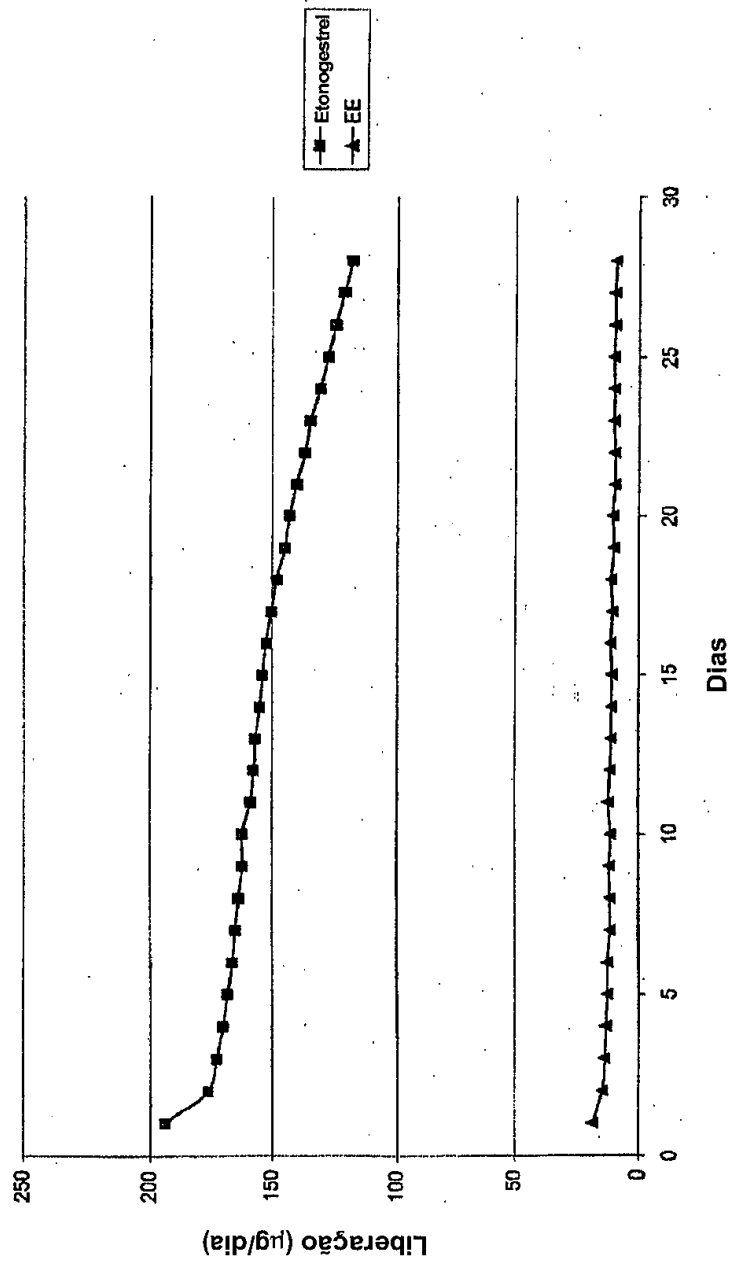
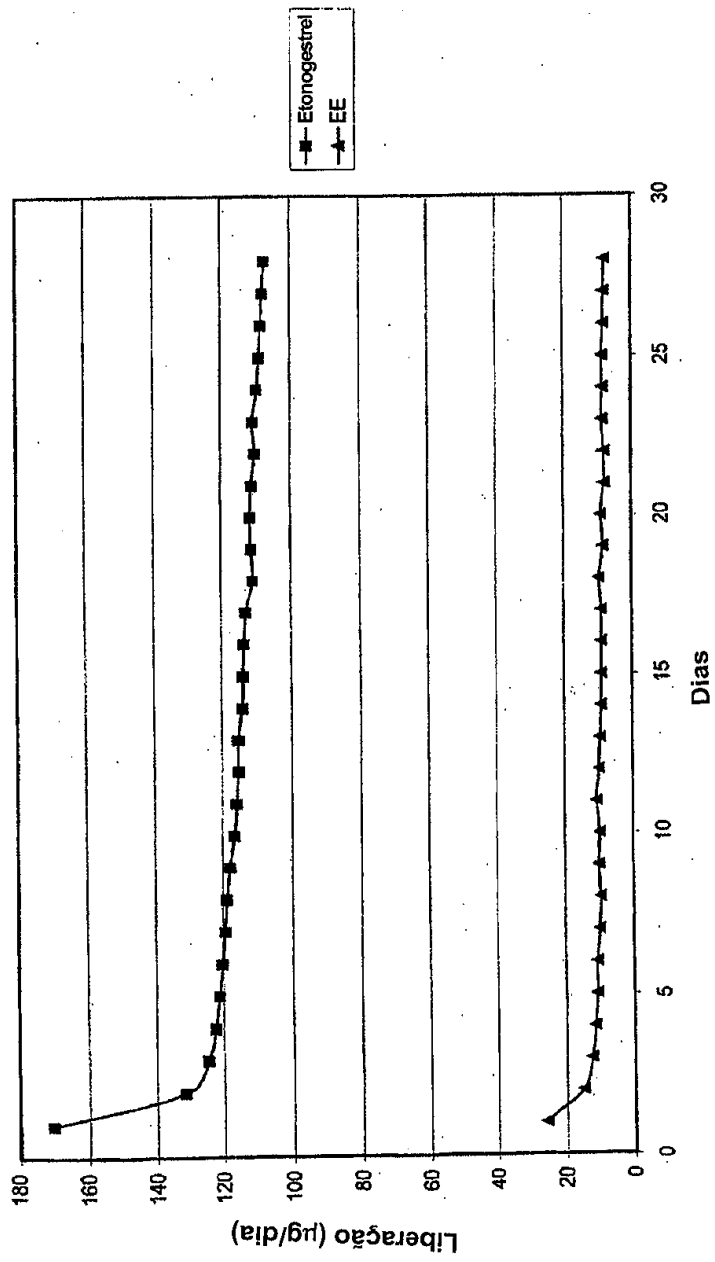
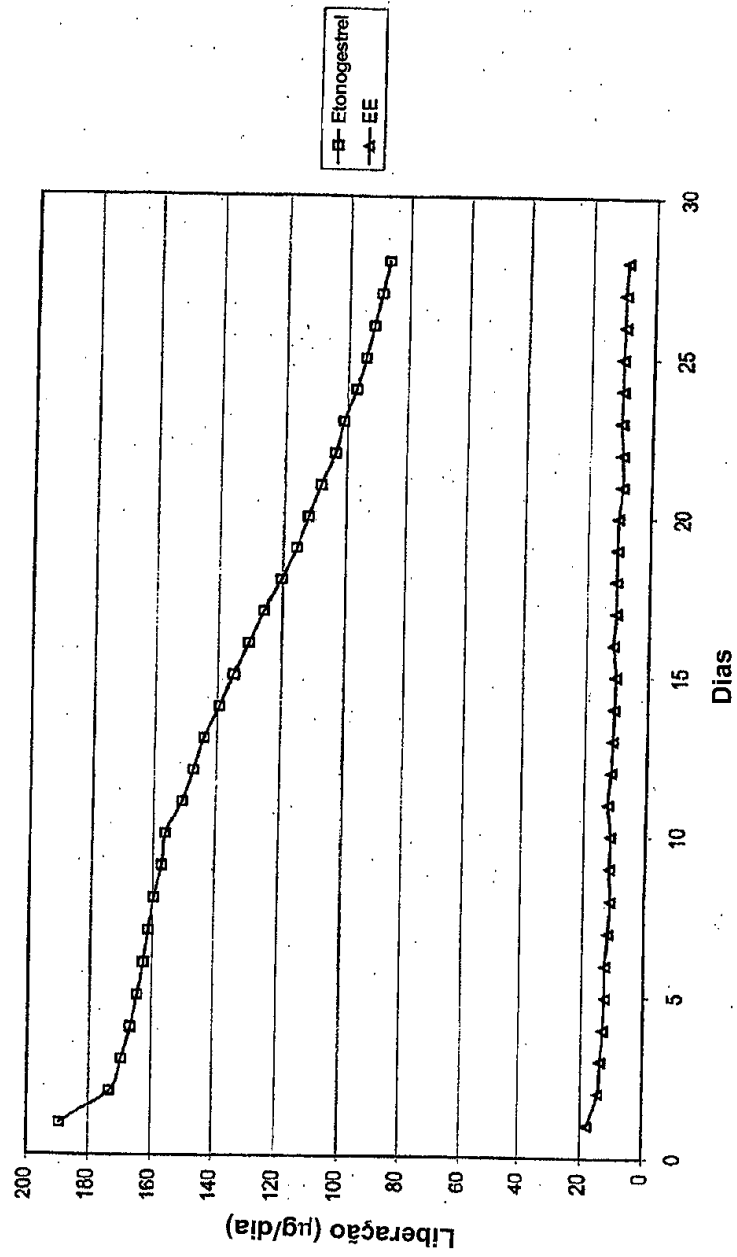


FIGURA 12



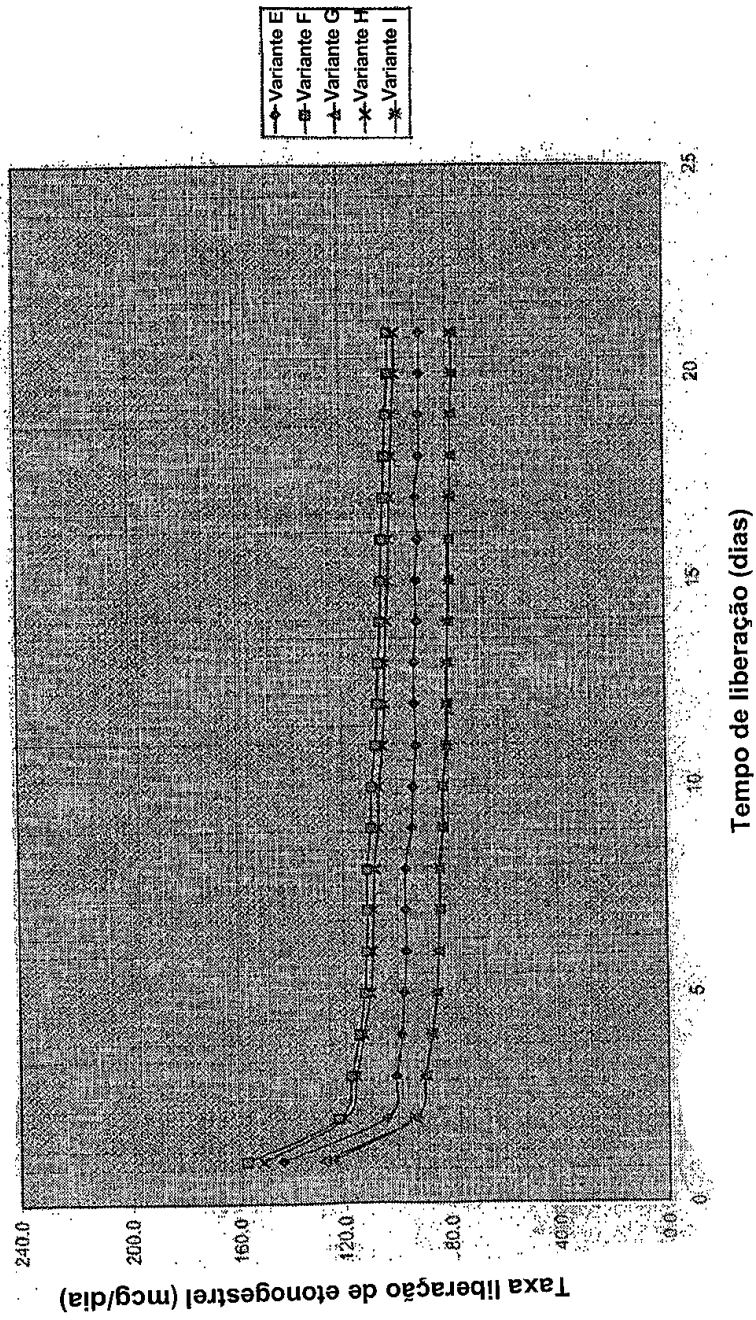
gt

FIGURA 13



58

FIGURA 14



99

FIGURA 15

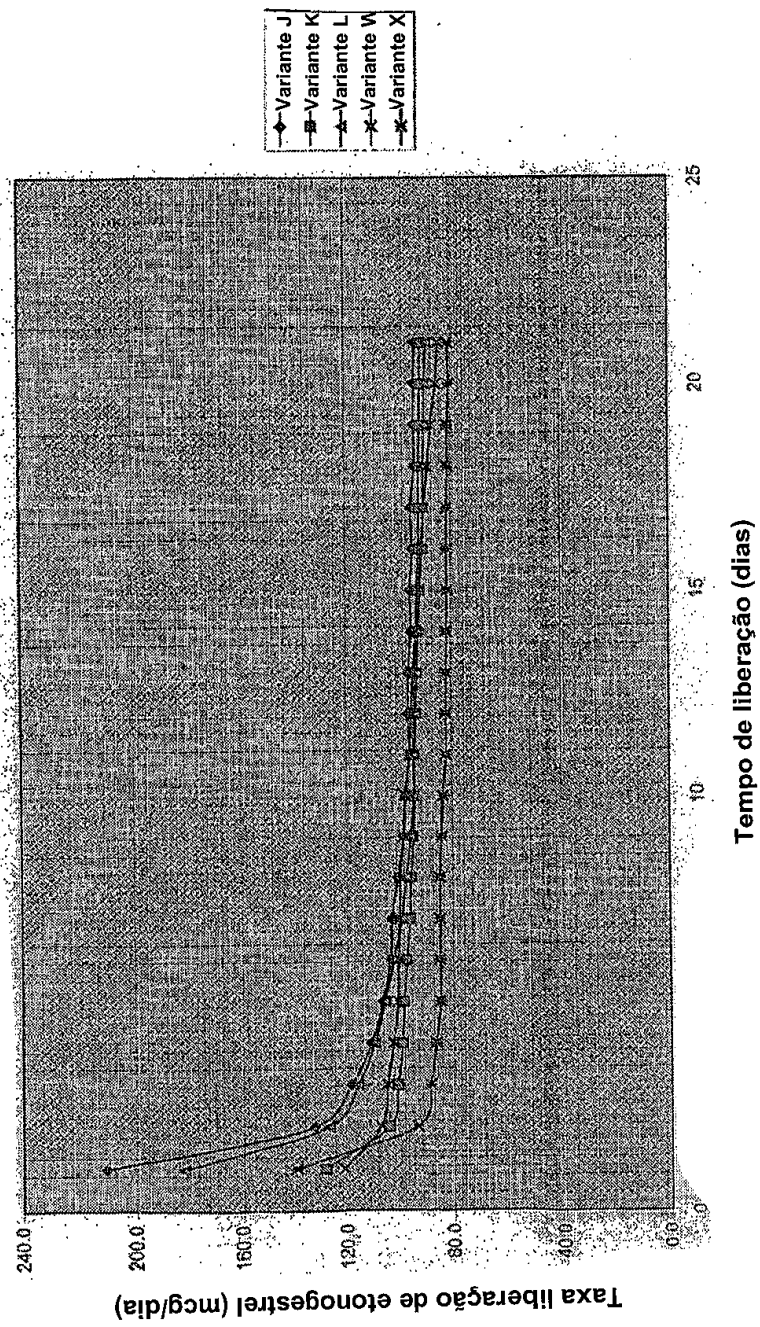


FIGURA 16

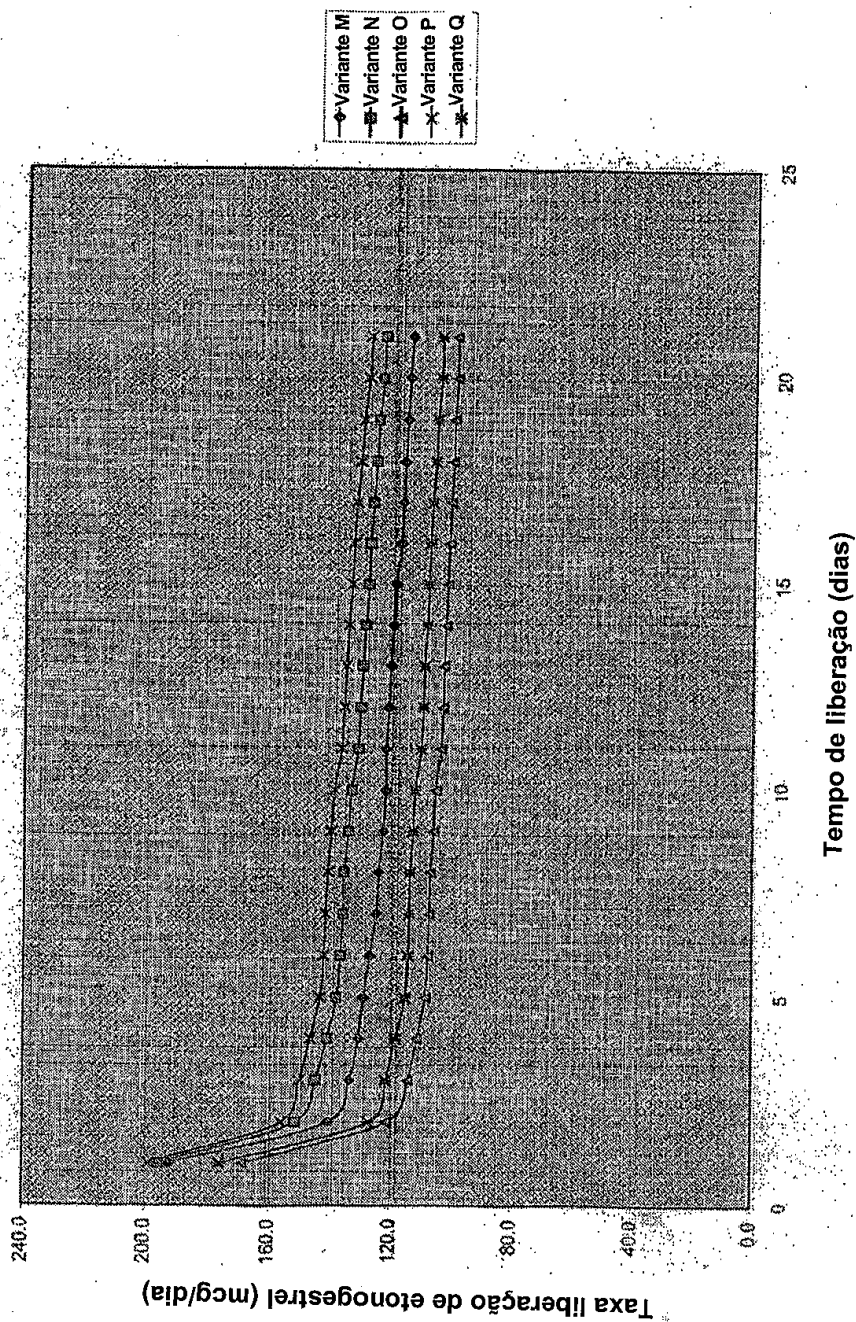
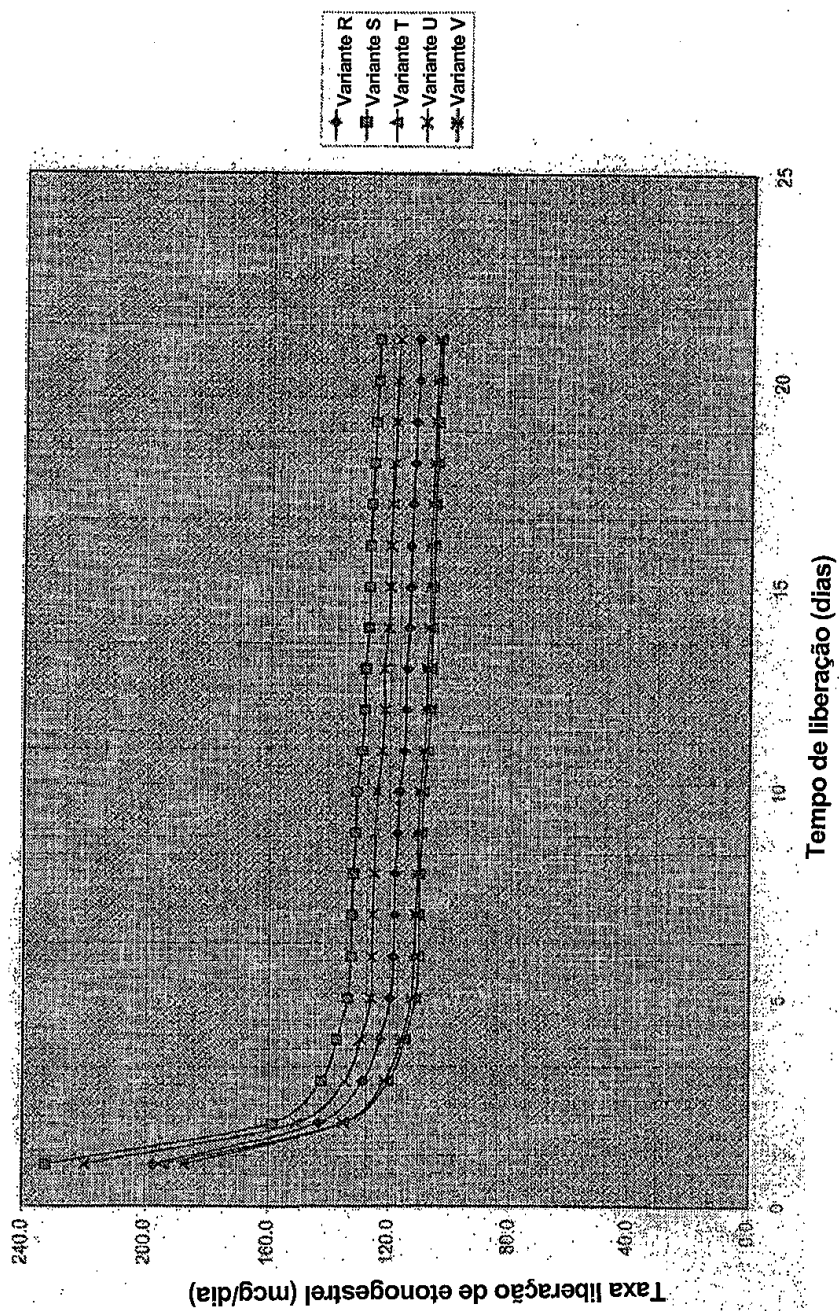
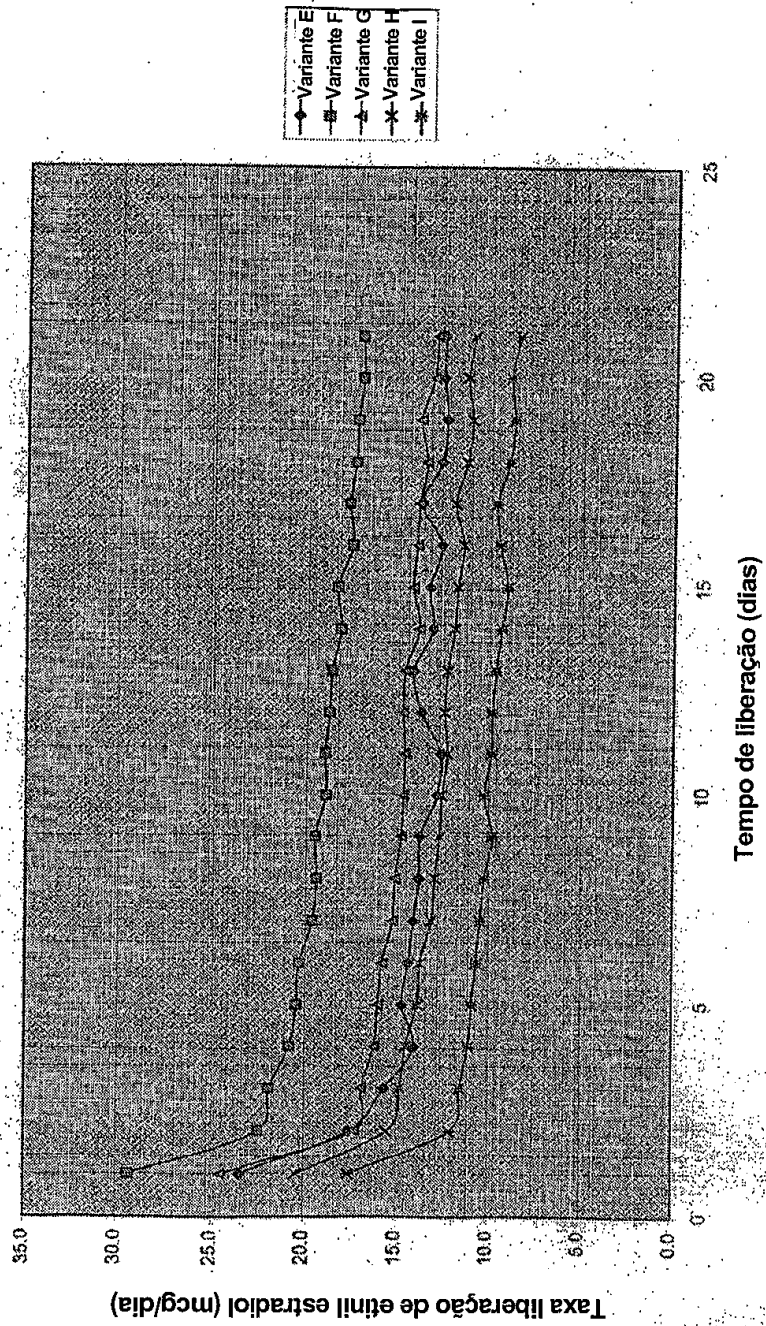


FIGURA 17



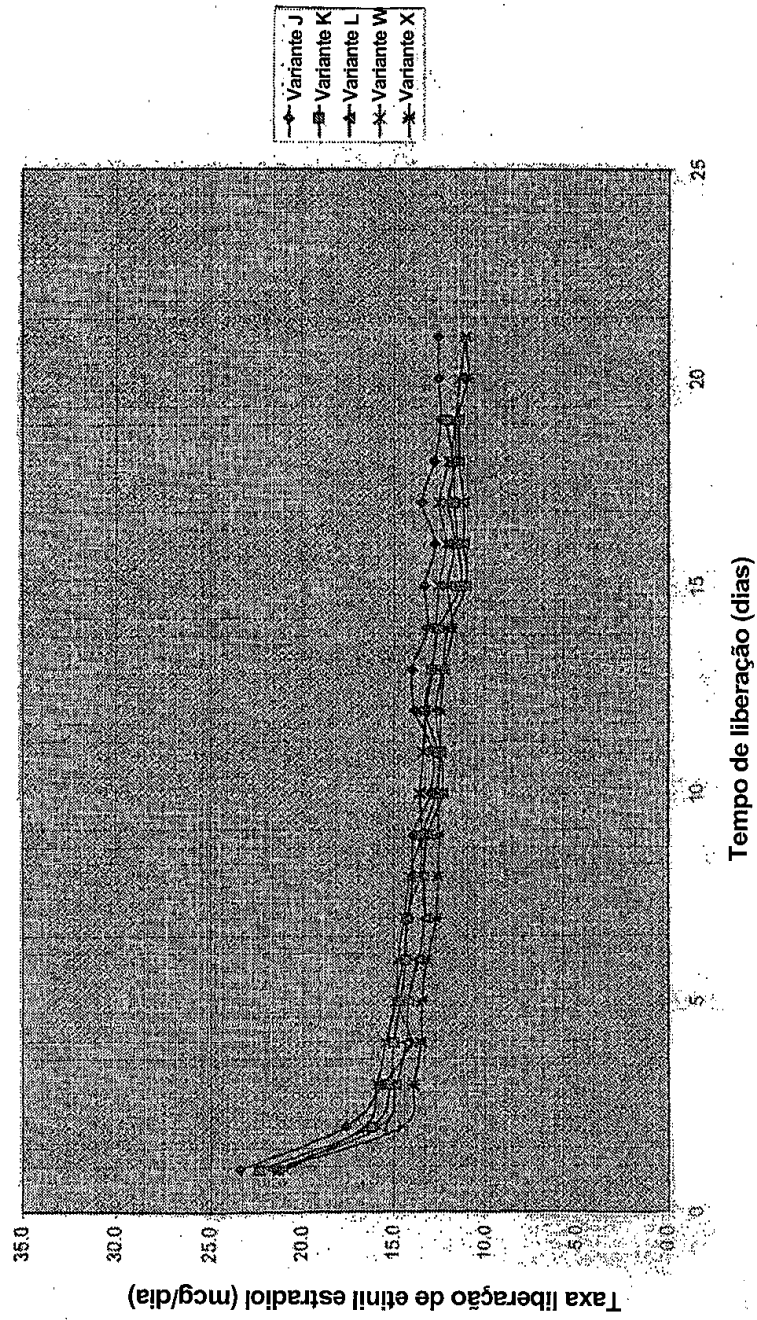
62

FIGURA 18



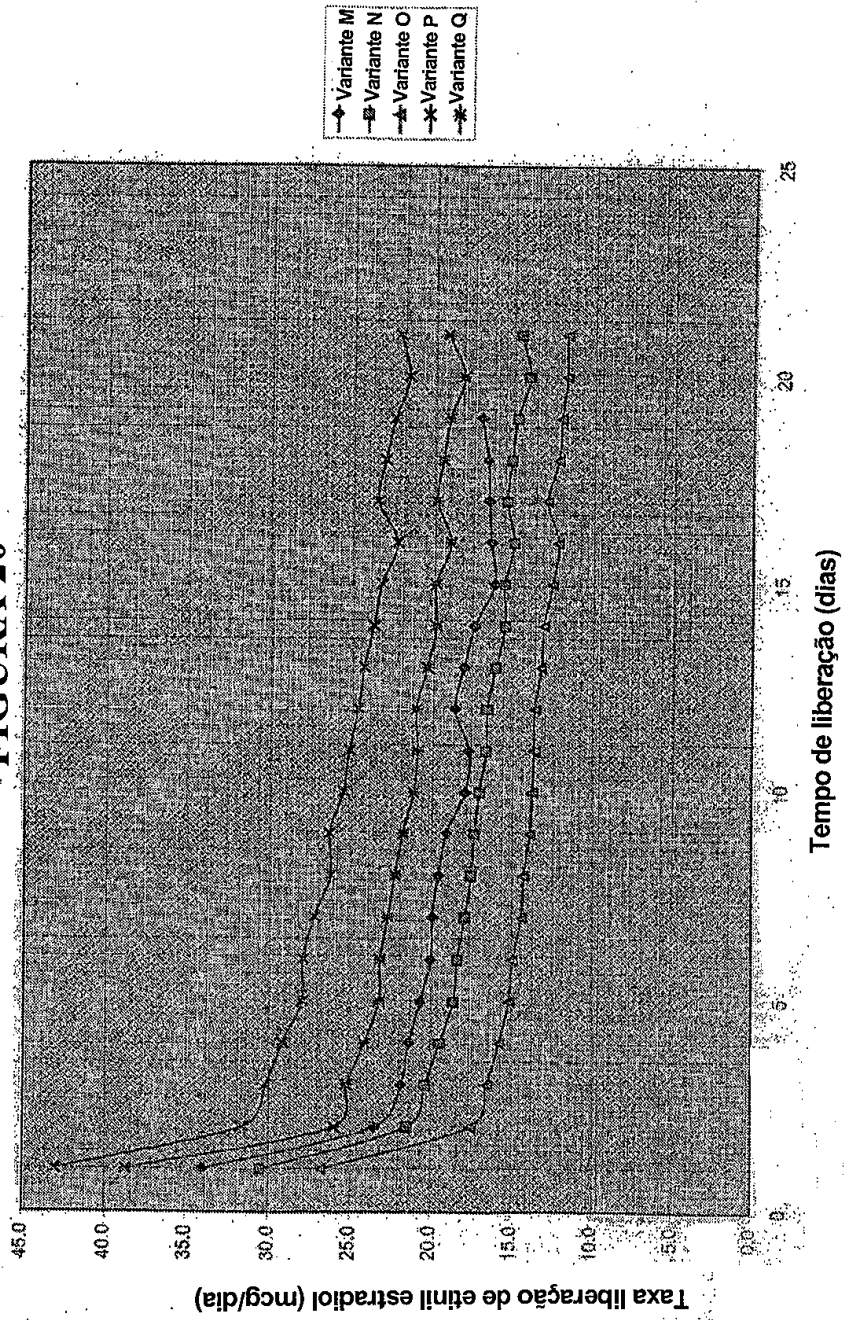
63

FIGURA 18



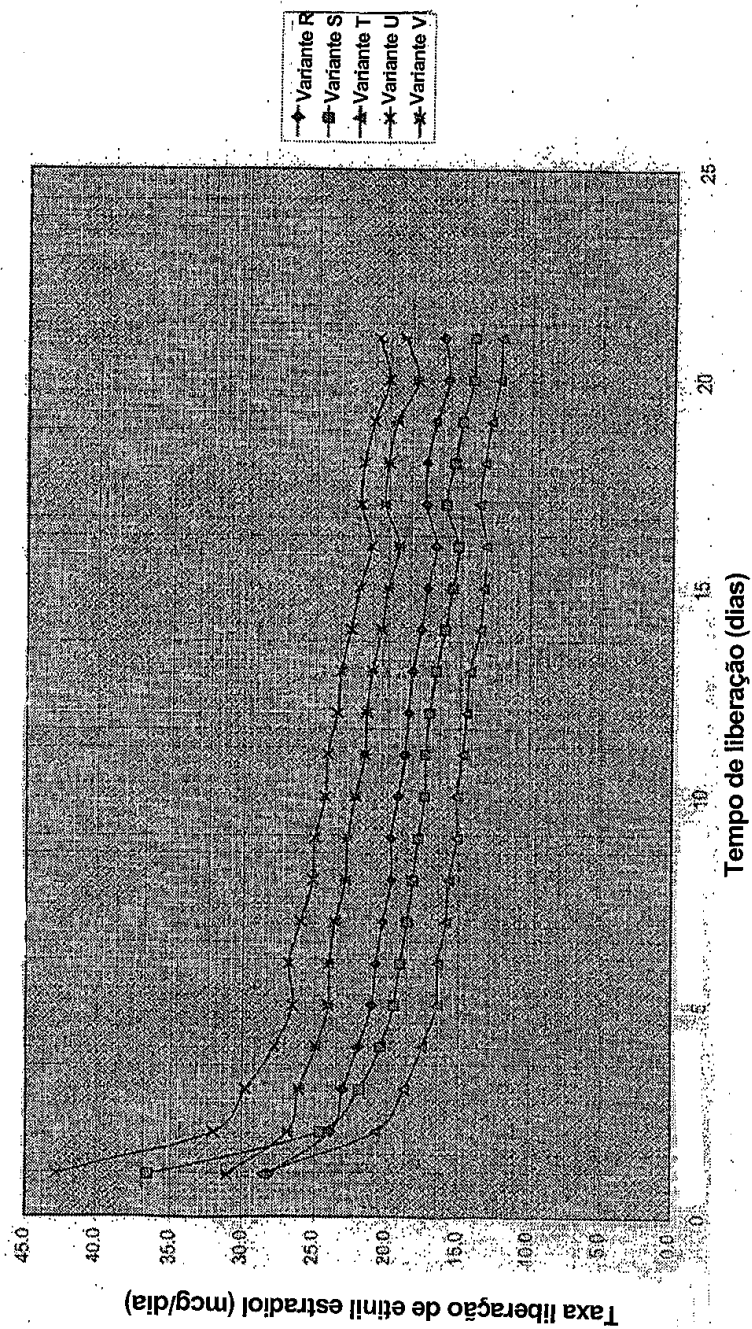
64

FIGURA 20



65

FIGURA 21



RESUMO

“SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS, USO DO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS, E, MÉTODO DE FABRICAR O SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGAS EM TRÊS CAMADAS”

A presente invenção provê um sistema de liberação de drogas compreendendo, pelo menos, um compartimento consistindo de (i) um núcleo de polímero termoplástico carregado com drogas, (ii) uma camada intermediária de polímero termoplástico carregada com drogas, e (iii) uma película de polímero termoplástico não medicamentosa, cobrindo a camada intermediária, em que referida camada intermediária é carregada com (a) cristais de um primeiro composto farmacologicamente ativo e com (b) um segundo composto farmacologicamente ativo em forma dissolvida e em que o referido núcleo é carregado com referido segundo composto em forma dissolvida.