



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84287 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 9/00  
A61K 31/56  
A61P 15/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

### (54) СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

(21) а200510424  
(22) 19.05.2004  
(24) 10.10.2008  
(86) РСТ/EP2004/050850, 19.05.2004  
(31) 03101490.5  
(32) 23.05.2003  
(33) EP  
(31) 60/473,055  
(32) 23.05.2003  
(33) US  
(46) 10.10.2008, Бюл.№ 19, 2008 р.  
(72) ГРУНЕВЕГЕН РУДОЛФ ЙОХАНЕС ЙОСЕФ,  
ДЕ ГРАФФ ВАУТЕР, АУТ ГЕНК ЯН  
(73) Н.В. ОРГАНОН  
(56) WO 97/02015 A, 23.01.1997  
(57) 1. Система доставки лікарських засобів, яка має щонайменше одну камеру, що складається з (i) насиченого лікарським засобом ядра з термопластичного полімеру, (ii) насиченого лікарськими засобами проміжного шару з термопластичного полімеру і (iii) ненасиченої ліками оболонки з термопластичного полімеру, що покриває проміжний шар, причому у зазначений проміжний шар введені (а) кристали першої фармацевтично активної сполуки та (b) друга фармацевтично активна сполука у розчиненому вигляді і у зазначене ядро введена зазначена друга сполука у розчиненому вигляді.  
2. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка відрізняється тим, що є фізично стабільною приблизно при 18-30°C.  
3. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка відрізняється тим, що зазначена друга сполука представлена у ядрі у тій самій концентрації, що і в проміжному шарі.  
4. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка відрізняється тим, що така система доставки, по суті, має кільцеподібну форму і призначена для введення у піхву.  
5. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка відрізняється тим, що зазначеною першою активною сполукою є стероїд, і зазначеною другою активною сполукою є стероїд.  
6. Система доставки лікарських засобів за п. 5, яка відрізняється тим, що зазначеною першою активною сполукою є прогестоген.

2

7. Система доставки лікарських засобів за п. 5, яка відрізняється тим, що зазначеною другою активною сполукою є естроген.  
8. Система доставки лікарських засобів за п. 7, яка відрізняється тим, що естрогеном є етинілестрадіол.  
9. Система доставки лікарських засобів за п. 6, яка відрізняється тим, що прогестогеном є етоногестрел.  
10. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка відрізняється тим, що першою активною сполукою є етоногестрел, а другою активною сполукою є етинілестрадіол.  
11. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка відрізняється тим, що у ній щонайменше оболонка, але, як варіант, також ядро і проміжний шар містять кополімер етилену і вінілацетату, як термопластичний полімер.  
12. Система доставки лікарських засобів за п. 11, яка відрізняється тим, що у ній ядро і проміжний шар містять кополімер етилену і вінілацетату того ж самого типу, як термопластичний полімер.  
13. Система доставки лікарських засобів за п. 11, яка відрізняється тим, що у ній ядро і проміжний шар мають тип кополімеру етилену і вінілацетату, відмінний від термопластичного полімеру.  
14. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка відрізняється тим, що у ній в ядро додатково введена перша сполука.  
15. Система доставки лікарських засобів за п. 8, яка відрізняється тим, що етинілестрадіол складає у проміжному шарі і ядрі від приблизно 0,05 до приблизно 1,5мас.%.  
16. Система доставки лікарських засобів за п. 15, яка відрізняється тим, що етинілестрадіол складає у проміжному шарі і ядрі від приблизно 0,08 до приблизно 0,5мас.%.  
17. Система доставки лікарських засобів за п. 16, яка відрізняється тим, що етинілестрадіол складає у проміжному шарі і ядрі від приблизно 0,09 до приблизно 0,18мас.%.  
18. Система доставки лікарських засобів за п. 17, яка відрізняється тим, що етинілестрадіол складає у проміжному шарі і ядрі від приблизно 0,09 до приблизно 0,15мас.%.  
(11) 84287 (13) C2

(13) C2

(11) 84287

(19) UA

19. Система доставки лікарських засобів за п. 16, яка **відрізняється** тим, що етинілестрадіол складає у проміжному шарі і ядрі від приблизно 0,09 до приблизно 0,20мас.%.  
20. Система доставки лікарських засобів за п. 9, яка **відрізняється** тим, що етоногестрел складає у проміжному шарі від приблизно 6 до приблизно 80мас.%.  
21. Система доставки лікарських засобів за п. 20, яка **відрізняється** тим, що етоногестрел складає у проміжному шарі від приблизно 6 до приблизно 70мас.%.  
22. Система доставки лікарських засобів за п. 21, яка **відрізняється** тим, що етоногестрел складає у проміжному шарі від приблизно 10 до приблизно 53мас.%.  
23. Система доставки лікарських засобів за п. 22, яка **відрізняється** тим, що етоногестрел складає у проміжному шарі від приблизно 10 до приблизно 30мас.%.  
24. Система доставки лікарських засобів за п. 23, яка **відрізняється** тим, що етоногестрел складає у проміжному шарі від приблизно 10 до приблизно 15мас.%.  
25. Система доставки лікарських засобів за п. 24, яка **відрізняється** тим, що етоногестрел складає у проміжному шарі від приблизно 10 до приблизно 12мас.%.  
26. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка **відрізняється** тим, що відношення  $R_1/R_2$ , яке показано на Фіг.5, лежить між приблизно 1,0075 та приблизно 2,0000, і відношення  $R_2/R_3$  лежить між приблизно 1,0075 та приблизно 2,0000.  
27. Система доставки лікарських засобів за п. 26, яка **відрізняється** тим, що відношення  $R_1/R_2$ , яке показано на Фіг.5, лежить між приблизно 1,0100 та приблизно 1,5000, а відношення  $R_2/R_3$  лежить між приблизно 1,0200 та приблизно 1,5000.  
28. Система доставки лікарських засобів за п. 27, яка **відрізняється** тим, що відношення  $R_1/R_2$ , яке показано на Фіг.5, лежить між приблизно 1,0300 та приблизно 1,3000, а відношення  $R_2/R_3$  лежить між приблизно 1,0200 та приблизно 1,5000.  
29. Система доставки лікарських засобів за п. 28, яка **відрізняється** тим, що відношення  $R_1/R_2$ , яке показано на Фіг.5, лежить між приблизно 1,0400 та приблизно 1,1800, а відношення  $R_2/R_3$  лежить між приблизно 1,0200 та приблизно 1,0500.  
30. Система доставки лікарських засобів за п. 1, яка **відрізняється** тим, що відношення  $R_1/R_2$ , яке показано на Фіг.5, лежить між приблизно 1,0300 та приблизно 1,2000, а відношення  $R_2/R_3$  лежить між приблизно 1,0100 та приблизно 1,0900.  
31. Система доставки лікарських засобів за пп. 5-30, яка **відрізняється** тим, що у ній проміжний шар додатково містить антимікробний засіб.  
32. Система доставки лікарських засобів за пп. 5-30, яка **відрізняється** тим, що у ній ядро додатково містить антимікробний засіб.  
33. Система доставки лікарських засобів за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона містить дві камери.  
34. Система доставки лікарських засобів за п.33, яка **відрізняється** тим, що друга камера містить антимікробний засіб.

35. Система доставки лікарських засобів за будь-яким з пп. 31-34, яка **відрізняється** тим, що антимікробним засобом є конденсаційний полімер мигдалевої кислоти.  
36. Спосіб контрацепції, який включає операції (i) розміщення системи доставки лікарських засобів за будь-яким з пп. 1-30 у піхвовому тракті жінки і (ii) утримання системи у піхвовому тракті щонайменше приблизно 21 день.  
37. Спосіб контрацепції, який включає операції (i) розміщення системи доставки лікарських засобів за будь-яким з пп. 1-30 у піхвовому тракті жінки, (ii) утримання системи у піхвовому тракті щонайменше приблизно 21 день і (iii) видалення системи приблизно за один тиждень до менструації.  
38. Спосіб супутнього забезпечення контрацепції і лікування або запобігання венеричним захворюванням, який включає операції (i) розміщення системи доставки лікарських засобів за будь-яким з пп. 31-35 у піхвовому тракті жінки і (ii) утримання системи у піхвовому тракті щонайменше приблизно 21 день.  
39. Спосіб супутнього забезпечення контрацепції і лікування або запобігання венеричним захворюванням, який включає операції (i) розміщення системи доставки лікарських засобів за будь-яким з пп. 31-35 у піхвовому тракті жінки, (ii) утримання системи у піхвовому тракті щонайменше приблизно 21 день і (iii) видалення системи приблизно за один тиждень до менструації.  
40. Використання системи доставки лікарських засобів за будь-яким з пп. 1-30 для виготовлення контрацептивного комплекту.  
41. Використання системи доставки лікарських засобів за будь-яким з пп. 1-30 для виготовлення медикаменту для гормонзамісної терапії.  
42. Використання системи доставки лікарських засобів за будь-яким з пп. 31-35 для виготовлення комбінованого препарату, щоб забезпечити контрацепцію і лікування і/або запобігання венеричним захворюванням.  
43. Використання за п.42, яке **відрізняється** тим, що захворюванням є СНІД.  
44. Використання за п.42, яке **відрізняється** тим, що захворюванням є герпес.  
45. Використання за п.42, яке **відрізняється** тим, що захворюванням є хламідіоз.  
46. Використання за п.42, яке **відрізняється** тим, що захворюванням є гонорея.  
47. Спосіб виготовлення тришарової системи доставки ліків за п. 1, який включає:  
(i) виготовлення насиченого ядра з гранульованого гомогенного полімеру і насиченого проміжного шару з гранульованого гомогенного полімеру;  
(ii) спільне екструджування гранульованого ядра і гранульованого проміжного шару з оболонкою з гранульованого полімеру у формі тришарової системи доставки лікарських засобів.  
48. Спосіб за п. 47, який **відрізняється** тим, що операція (i) включає:  
а) здрібнювання полімеру;  
б) змішування здрібненого у порошок полімеру з активними сполуками, які будуть введені у проміжний шар;

с) змішування здрібненого у порошок полімеру з активною сполукою, яка буде введена у ядро;  
d) змішане екструдкування отриманих в результаті операцій (b) і (c) порошкових сумішей;  
е) розрізання отриманої насиченої полімерної нитки на гранули, отримуючи таким чином гранульоване ядро і гранульований проміжний шар;  
f) змазування обох - гранульованого ядра і гранульованого проміжного шару, мастилом, причому операції (b) і (c) є взаємозамінними.  
49. Система доставки лікарських засобів, яка має щонайменше одну камеру, що складається з (i)

насиченого лікарськими засобами ядра з термопластичного полімеру,  
(ii) насиченого лікарськими засобами проміжного шару з термопластичного полімеру і  
(iii) ненасиченої ліками оболонки з термопластичного полімеру, що покриває проміжний шар, причому у зазначений проміжний шар введені кристали першої фармацевтично активної сполуки, а зазначене ядро насичене другою фармацевтично активною сполукою у розчиненому вигляді.

Даний винахід стосується області контрацепції жінки і гормонозамінюючої терапії.

Представлений винахід стосується системи (пристрою) доставки лікарських засобів для одночасного виділення двох або більше активних речовин і, зокрема, кільцеподібної системи доставки лікарських засобів для піхви, за допомогою яких система вивільняє активні речовини, по суті, у постійному співвідношенні за тривалий проміжок часу. Оскільки винахід стосується доставки лікарських засобів при внутрішньопіховому використанні, він зазвичай використовується при таких медичних показниках жінки, як контрацепція або гормонозамінююча терапія. Виріб згідно винаходу представлений у вигляді кільця, і в подальшому буде називати його піховим кільцем.

Піхові кільця є відомими і область техніки, що слугувала в цьому відношенні передумовою створення винаходу, включає наступні патенти.

У U.S. No. 3,995,633 і 3,995,634, розкрито окремі, переважно сферичні або циліндричні резервуари, що містять різні активні речовини, які змонтовані у спеціально сконструйовані обойми.

У U.S. No. 4,237,885 розкрито канюлю або спіраль з полімерного матеріалу, яка розділена на частини за допомогою сукупності "прокладок" вмонтованих в канюлю, після чого, кожна з розділених частин канюлі заповнюється іншою активною речовиною із силіконовим маслом, а два кінці канюлі потім з'єднуються один з одним. Однак у цій системі виділення, через стінку канюлі активний матеріал проходить (дифузія) з одного резервуара в інший, особливо при тривалому зберіганні, так що заздалегідь задане фіксоване співвідношення вивільнення між активними речовинами є сумнівним і повинно через якийсь час змінюватися.

У європейській публікації патенту 0,050,867 розкрито двошарове піхове кільце, яке має фармакологічно прийнятне опорне кільце покриті двома шарами переважно силіконових еластомерів, причому внутрішній шар із силіконового еластомеру насичений активною речовиною.

У US No. 4,292,965 описана кільцеподібна система доставки для піхви з трьома шарами зробленими із силіконових еластомерів.

У US 4,596,576 розкрито піхове кільце з двома камерами, у якому кожна камера містить іншу активну речовину. Для отримання відповідного кільця з постійним співвідношенням виділення між

різними активними речовинами кінцеві частини камер з'єднані скляною пробкою.

У публікації патенту WO 97/02015 описано пристрій з двома камерами, перша камера містить ядро, насичений ліками середній шар і не насичений ліками зовнішній шар і друга камера містить насичене ліками ядро і не насичений ліками зовнішній шар.

У EP 876815 розкрито піхове кільце (Nuvaring®), яке призначене для одночасного виділення прогестогенної стероїдної сполуки та естрогенної стероїдної сполуки у фіксованому фізіологічному співвідношенні за тривалий період часу. Система доставки лікарських засобів має одну камеру, що має ядро з термопластичного полімеру, яке містить суміш прогестогенної та естрогенної сполук і оболонку з термопластичного полімеру, прогестогенна сполука спочатку розчиняється у матеріалі полімеру ядра з відносно низьким ступенем перенасичення.

З наведених вище розкриттів винаходів витікає, що, наприклад, матеріал, шари і камери в усіх відношеннях є спроектованим і розробленим кільцевим пристроєм.

Все це зазвичай зроблено з метою отримання моделі постійного виділення, яка ускладнюється, коли застосовуються дві або більше активних речовин. Останнє - особливо важливо в області контрацепції, оскільки з цією метою часто застосовується комбінація прогестогену та естрогену. Також при заміні гормону бажано мати кільця, які доставляють комбінації лікарських засобів.

Серед наведених вище розкриттів винаходів, EP 876815 чітко визначає стандарт; там використовують модель з одною камерою, уникають необхідності використовувати еластичний полімер при використанні комбінацій ЕВА і дві або більше активних речовини виділяються, по суті, з постійним співвідношенням одна до одної за тривалий проміжок часу.

Як на будь-який виріб це технологія на всі часи, однак згодом також можна буде це ще удосконалити. Пристрій доставки лікарських засобів розкритий у EP 876815 є фізично стабільним тільки, коли зберігається при температурі нижче кімнатної. Він потребує зберігання і транспортування при температурі нижче кімнатної, що дорого коштує і потребує більшої уваги. Більш того, якщо він не зберігається при температурі нижче кімнатної, стероїд з часом кристалізується на оболонці при-

строю, що може привести до не контрольованого виділення і виділення при розриві.

Удосконалена система доставки лікарських засобів вирішує цю проблему, оскільки вона є фізично стабільною при режимах кімнатної температури і отже не потребує спеціальних умов зберігання і транспортування.

Більш того в удосконаленій системі доставки лікарських засобів можливо регулювання швидкості виділення більш ніж одної фармацевтично активної сполуки незалежно від іншої, доки підтримується фізична стабільність системи.

Винахід представляє трьохшарове піхове кільце, фізично стабільне при кімнатній температурі, з якого можуть бути виділені незалежно одна від одної щонайменше дві фармацевтично активні сполуки.

Кільце має, щонайменше, одну камеру, яке має (i) насичене ліками ядро з термопластичного полімеру, (ii) насичений ліками проміжний шар з термопластичного полімеру і (iii) не насичену ліками оболонку з термопластичного полімеру, що покриває проміжний шар. Проміжний шар насичений (заповнений) (a) кристалами першої активної речовини і (b) другої активної речовини у розчинному вигляді. Ядро заповнене другою активною речовиною, як варіант, у тій же концентрації, як і у проміжному шарі.

Фіг.1:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу (ЕНГ) для всіх 4.0мм партій.

Фіг.2:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу (ЕНГ) для всіх 3.5мм партій.

Фіг.3:

Швидкості виділення *in vitro* етинілестріадіолу (ЕЕ) для всіх 4.0мм партій.

Фіг.4:

Швидкості виділення *in vitro* етинілестріадіолу (ЕЕ) для всіх 3.5мм партій.

Фіг.5:

Схематичний опис піхового кільця.

Фіг.6:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу та етинілестріадіолу з одного кільця A1.

Фіг.7:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу та етинілестріадіолу з одного кільця A2.

Фіг.8:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу та етинілестріадіолу з одного кільця A3.

Фіг.9:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу та етинілестріадіолу з одного кільця A4.

Фіг.10:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу та етинілестріадіолу з одного кільця B1.

Фіг.11:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу та етинілестріадіолу з одного кільця B2.

Фіг.12:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу та етинілестріадіолу з одного кільця B3.

Фіг.13:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу та етинілестріадіолу з одного кільця B4.

Фіг.14:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу для типів волокна E<sub>1</sub> F, G, H і I.

Фіг.15:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу для типів волокна J, K, L, W і X.

Фіг.16:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу для типів волокна M, N, O<sub>1</sub> P та Q.

Фіг.17:

Швидкості виділення *in vitro* етоногестрелу для типів волокна R, S, T, U та V.

Фіг.18:

Швидкості виділення *in vitro* етинілестріадіолу для типів волокна E, F, G, H та I.

Фіг.19:

Швидкості виділення *in vitro* етинілестріадіолу для типів волокна J, K<sub>1</sub> L, W та X.

Фіг.20:

Швидкості виділення *in vitro* етинілестріадіолу для типів волокна M<sub>1</sub> N<sub>1</sub> O<sub>1</sub> P та Q.

Фіг.21:

Швидкості виділення *in vitro* етинілестріадіолу для типів волокна R, S, T, U та V.

Закон дифузії Фіка впливає на виділення з кільця сполук таких, як контрацептивні стероїди. Згідно цього закону об'єм маси, що переміщується через межу є зворотною функцією довжини від краю межі. У двошаровій моделі стероїд найближчий до зовнішнього шару (оболонки) повинен дифундувати першим і це призводить до зменшення зовнішньої поверхні ядра і тому дифузійна довжина збільшується. Зменшення зовнішнього шару ядра і в результаті цього збільшення дифузійної довжини призводить до зменшення швидкості виділення. Коли мова йде про швидкість виділення однієї лікарської субстанції, проблему зменшення або збільшення дифузійної довжини можна здолати концентруючи лікарську субстанцію у проміжному шарі між оболонкою з плацебо і ядром із плацебо. Оскільки, лікарська субстанція тоді сконцентрована відповідно у тонкому шарі, подовження дифузійної довжини протягом виділення є мінімальним, що призводить до більш постійної швидкості виділення на протязі досить довгого часу.

Швидкістю виділення у моделі циліндричного резервуару/мембрани є:

$$DM=27\pi LD_pK_{p/s}\Delta C$$

$$dt \ln(r_0/r_1)$$

L=довжина циліндру

D<sub>p</sub>=коефіцієнт дифузії сполуки у полімерній оболонці

K<sub>p/s</sub>=коефіцієнт розподілу стероїду між оболонкою і ядром з полімеру

ΔC=різниця у концентрації між ядром (або проміжним шаром) і стоком

r<sub>0</sub>=умарний радіус, тобто радіус циліндру, включаючи оболонку

r<sub>1</sub>=радіус ядра

З рівняння видно, що нульовий порядок виділення отримують, коли член рівняння справа дорівнює константі, тобто не є функцією часу. Подов-

ження дифузійної довжини завдяки зменшенню ядра є незначним у трьохшаровій моделі, що містить одну лікарську субстанцію і член рівняння ( $r_0/r_1$ ) може вважатися константою. У випадку присутності у розчинному вигляді стероїду, градієнт концентрації ( $\Delta C$ ) з часом монотонно убиває і тому швидкість виділення  $dM/dt$  зменшиться (відхилиться від кінетики виділення нульового порядку).

Об'єкт винаходу представляє систему доставки лікарських засобів, яка має щонайменше дві лікарські субстанції.

Об'єкт винаходу представляє систему доставки лікарських засобів, типово, головним чином, кільцеподібної форми, призначеної для введення у піхву, яка має, щонайменше, одну камеру, що містить (i) ядро з термопластичного полімеру, (ii) проміжний шар з термопластичного полімеру і (iii) оболонку з термопластичного полімеру, що покриває проміжний шар, причому зазначений проміжний шар має (a) кристали першої фармацевтично активної сполуки і (b) другої фармацевтично активної сполуки у розчинному виді, а зазначене ядро має зазначену другу сполуку також, як варіант, такої ж концентрації, як у проміжному шарі.

Суть об'єкта винаходу цього нового трьохшарового кільця полягає у забезпеченні можливості регулювати швидкість виділення більш ніж одної фармацевтично активної сполуки незалежно одна від іншої доки при кімнатній температурі підтримується фізична стабільність кільця.

Це досягається (1) введенням кристалічних резервуарів з (першої) сполукою у проміжний шар кільця, (2) наповненням обох проміжного шару і ядра кільця другою сполукою у розчинному виді, і таким чином збільшенням резервуару для сполуки і (3) визначенням товщини оболонки кільця.

У конкретному втіленні об'єкту винаходу сполуками є стероїди. Для полегшення ми в подальшому будемо говорити про стероїди, хоча також будуть розглядатися і не стероїдні сполуки.

Молекули стероїду введені у кристалічну решітку перебувають у динамічній рівновазі із стероїдом розчинним у полімері проміжного шару. Коли немає дифузії, концентрація стероїду у полімері буде дорівнювати або буде близькою до рівноважної концентрації. Потім у кільце вставляють стік, стероїд повинен почати виливатися назовні кільця і концентрація стероїду розчиненого у полімерному проміжному шарі повинна незначно зменшитися. В результаті чого кристали стероїду повинні почати розчинятися. Таким чином, зменшення градієнта концентрації завдяки дифундівного переміщення назовні кільця урівноважується стероїдом у кристалічному резервуарі. Фіг.1 та 2 ілюструють цей ефект стабілізації кристалів у проміжному шарі. Спочатку нахил кривої виділення дуже невеликий, тобто вказує, що виділення майже нульового порядку до 10 днів. Потім, після 10 днів, крива виділення раптом стає більш крутішою, тобто швидкість виділення стає більш залежною від часу (менше нульового порядку). Імовірно цей момент співпадає з моментом у якому розмір і кількість кристалів у матриці полімеру має зменшитися з певної точки і з цієї точки втрата стероїду завдяки дифузії зовні кільця не може бути

більше пропорційно урівноважених кристалів, що продовжують розчинюватися. Коли більшість кристалів розчиниться, градієнт концентрації стабілізується ненадовго і тому крива стає крутішою. Градієнт концентрації стабілізується цими функціями технічного процесу, коли розчинення кристалів стероїду протікає швидко порівняно з втратою стероїду завдяки дифузії. Тому зниження концентрації обернено пропорційне певній величині і результуючий ефект повинен бути нульовим і забезпечується кристалами, що розчиняються відносно швидко у полімері.

Іншими словами об'єкт винаходу є трьохшарове кільце, що має щонайменше одну камеру, що складається з (i) проміжного шару заповненого двома стероїдами, один (стероїд А) частково представляє кристалічну фазу і частково розчинний у полімері, а інший (стероїд В) повністю розчинний у полімері, (ii) ядра заповненого стероїдом В (повністю розчинним і, як варіант, у тій же концентрації, як у проміжному шарі) і (iii) оболонки з плацебо.

У трьохшаровому кільці стероїд В розміщується не тільки у проміжному шарі, але також і у ядрі. В одному з втілень винаходу концентрація стероїду В є однаковою, як у ядрі так і в проміжному шарі.

При заповненні обох ядра і проміжного шару стероїдом В, резервуар для стероїду В є значно більшим, що дозволяє у певній мірі зробити постійною швидкість виділення цього стероїду на протязі тривалого проміжку часу (див. Фіг.3 і 4). В результаті цього швидкість виділення стероїду А і швидкість виділення стероїду В можуть регулюватися незалежно одна від одної. Крім того, при заповненні ядра стероїдом В, також можна запобігти зворотній дифузії стероїду В від проміжного шару назад до ядра. Зворотна дифузія стероїду В повинна приводити до монотонно убутної концентрації у проміжному шарі і отже зменшити профіль виділення при зберіганні (до рівномірного розподілу стероїду В у ядрі і проміжному шарі). Також стероїд А може зворотно дифундувати до ядра. Однак, це є менш критичним, оскільки концентрація стероїду А у проміжному шарі є стабільною, тому що він присутній у кристалічній формі. У конкретному втіленні об'єкту винаходу стероїд А, у розчинному виді, можна, однак, також ввести у ядро. Це повинно послабити (або усунути) дію внутрішньої дифузії.

Таким чином концепцією цього трьохшарового піхового кільця є збільшення концентрації стероїду у відносно тонкому проміжному шарі, причому частина його буде представлена у вигляді кристалів розосереджених у тонкому проміжному шарі. Бажану швидкість виділення стероїду А отримують регулюючи товщину оболонки. Тому стероїд А вводять у кристалічній формі, а стероїд В у розчинному виді таким чином роблячи можливим регулювання концентрації стероїду В у оболонці із заздалегідь заданою товщиною оболонки. Оскільки об'єм проміжного шару може бути відносно малим, це може привести до відносно малої місткості і він може відносно швидко спорознитися. Можливо також запобігти швидкому спорозненню трьох-

шарового кільця, також заповнивши ядро другим стероїдом (В).

У іншому втіленні винаходу системою доставки лікарських засобів є піхове кільце, що має щонайменше одну камеру, яке складається з (i) проміжного шару заповненого стероїдом А представленим у кристалічній фазі і частково розчиненого у полімері, (ii) ядра заповненого стероїдом В, який повністю розчинений у полімері і (iii) оболонки з плацебо. Ця модель кільця хоча і містить у проміжному шарі тільки один стероїд (на противагу двом стероїдам у моделі кільця, описаній вище), повинна на протязі деякого часу перетворитися на ту ж саму модель кільця, описану вище, причому мати два стероїди у проміжному шарі. Тому що за якийсь проміжок часу стероїд В дифундує у проміжний шар і в певний момент часу повинен міститися у (i) проміжному шарі насиченому двома стероїдами, один (стероїд А) частково представлений у кристалічній фазі і частково розчинений у полімері, а інший (стероїд В) повністю розчинений у полімері, (ii) ядрі заповненому "стероїдом В (повністю розчиненим) (iii) оболонці з плацебо.

Піхове кільце може бути виготовлене за допомогою відомого процесу екструзії, такого як спільна екструзія і /або сумішна екструзія. Заповнене лікарськими засобами ядро, заповнений лікарськими засобами проміжний шар і ненасичений ліками зовнішній шар - всі спільно екструдуються. Волокна отримані таким способом розрізаються на куски потрібної довжини і кожний кусок вмонтовується у кільцеподібний пристрій у будь-який підходящий спосіб. Потім кільця запаковуються, наприклад, у підходящий маленький пакет і, як варіант, потім стерилізуються або дезінфікуються.

Термопластичний полімер, який може бути застосований у винаході може в принципі бути будь-яким термопластичним полімером або матеріалом з еластомеру придатним для фармацевтичного використання, таким як поліетилен з низькою щільністю, кополімери етилену і вінілацетату і кополімери стіролу і бутадієнстіролу. У конкретному втіленні використовується кополімер етилену і вінілацетату (полі-ЕВА) завдяки його відмінним механічним і фізичним властивостям (наприклад, розчинність стероїду у цій речовині). Матеріал з полі-ЕВА може бути використаний для ядра, проміжного шару, а також оболонки і може бути будь-яким кополімером етилену і вінілацетату, що випускається серійно, таким як продукція, що випускається під торговими марками: Elvax, Evatane, Lupolen, Movriton, Ultrathene, Ateva and Vestypar.

У одному з втілень обидва ядро і проміжний шар зроблені з одного і того ж типу полімеру. У іншому втіленні ядро і проміжний шар не зроблені з одного і того ж типу полімеру для того, щоб у подальшому передбачити еластичність кільця. При виборі інших типів полімеру для ядра і проміжного шару, можливо отримати кращу еластичність кільця.

Піхове кільце згідно винаходу може бути виготовлене будь-якого розміру, що вимагається. В одному з втілень винаходу, кільце має зовнішній діаметр (зовнішню окружність) між 50 і 60мм а в

іншому втіленні між 52 і 56мм; діаметр поперечного перерізу між приблизно 2.5 і 5 мм, у конкретному втіленні між приблизно 3.0 і 4.5мм, і в іншому втіленні між приблизно 3.5 і 4.0мм, а ще в одному втіленні складає 4.0мм.

Об'єкт винаходу представляє собою удосконалене піхове кільце, у якому проміжний шар і/або ядро крім стероїдів для контрацепції або гормонозаміняючих включає також антимікробний препарат, наприклад, для супутнього лікування і/або для запобігання венеричних захворювань, таких як ВІЧ, герпес, хламиди і гонорея.

У піхового кільця поверхня ядра складає більше ніж 800мм<sup>2</sup>, а в іншому втіленні більш ніж 1000мм<sup>2</sup> і типово повинна бути порядку 1700-2200мм<sup>2</sup>, хоча, можливі значно більші поверхні, передбачено, що ця модель (фізичні розміри) піхового кільця запобігає незручностям. Можливо з часом буде потрібно додати другу камеру, яке є камерою з плацебо або камерою насиченою одним або більше інших лікарських засобів. Така додаткова камера може бути необхідною, наприклад, для застосування у гормонозаміняючий терапії, де співвідношення між прогестогеном і естрогеном відрізняється від співвідношення придатного для контрацепції. В таку додаткову камеру може також бути необхідним ввести додатково стероїди, антимікробні препарати для лікування і/або запобігання венеричних захворювань, таких як СПІД, хламиди, герпес і гонорея.

Будь-який антимікробний препарат може бути включений у піхове кільце (у проміжний шар і/або у ядро і/або у додаткову камеру). Антимікробним препаратом можуть бути будь-які з антибактеріальних ліків такі, як будь-який антибіотик, будь-який протівірусний засіб, будь-який протигрибковий засіб або будь-який протипротозойний засіб. Прикладом антимікробного препарату, який буде введено у піхове кільце є конденсаційний полімер мигдалевої кислоти (Zanefeld et al (2002), Fertility and Sterility 78(5): 1107-1115). Іншим прикладом є (4-[[4-[2,4,6-триметилфеніл]аміно-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил) дапівирин.

На Фіг.5 показано схематичний опис піхового кільця. R<sub>1</sub> - діаметр трьохшарового волокна. R<sub>2</sub> - радіус ядра разом з проміжним шаром і R<sub>3</sub> - радіус ядра. Відношення R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub> і R<sub>2</sub>/R<sub>3</sub> описані для цієї Фіг. визначені як:

| Діапазони  | R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub> | R <sub>2</sub> /R <sub>3</sub> |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Втілення 1 | 1.0075-2.0000                  | 1.0075-2.0000                  |
| Втілення 2 | 1.0100-1.5000                  | 1.0200-1.5000                  |
| Втілення 3 | 1.0300-1.3000                  | 1.0200-1.5000                  |
| Втілення 4 | 1.0400-1.1800                  | 1.0200-1.0500                  |
| Втілення 5 | 1.0300-1.2000                  | 1.0100-1.0900                  |

Використана тут «кімнатна температура» знаходиться десь приблизно між 18°C і приблизно 30°C.

Використана тут фізично стабільна система доставки лікарських засобів (кільце) є системою, яка може зберігатися при приблизно 18°C-30°C щонайменше приблизно півтора (1,5) року без утворення кристалів стероїду на поверхні оболонки піхового кільця.

Піхове кільце згідно винаходу розроблене головним чином для контрацептивного використання, але, як зазначено вище, може бути також використано при певних умовах у ГЗТ (гормонозамінюючій терапії).

Піхове кільце, як зазначено вище, може бути також використано для супутнього забезпечення контрацепції і боротьби з мікробними захворюваннями. Мікробною інфекцією, яка буде лікуватися і/або запобігати їй може бути будь-яка бактеріальна, вірусна, грибкова або протозойна інфекція. Особливо венеричні захворювання такі, як ВІЧ, хламиди, гонорея або герпес можуть бути вилікувані введенням антимікробного засобу у кільце.

Крім того надається спосіб контрацепції, який включає операції розміщення системи доставки лікарських засобів у піховому тракті жінки і утримання її там щонайменше приблизно 21 день.

У іншому втіленні надається спосіб супровідного забезпечення контрацепції і лікування або запобігання венеричним захворюванням, який включає операції розміщення системи доставки лікарських засобів у піховому тракті жінки і утримання її там щонайменше приблизно 21 день.

В одному з втілень система доставки лікарських засобів видаляється приблизно після 21 дня приблизно за один тиждень до менструації. У іншому втіленні система доставки лікарських засобів видаляється приблизно після 42, 63, 84, 105, 126, 147, 186, 189, 210, 231, 252, 273, 294, 315, 336 або 357 днів приблизно за один тиждень до менструації. Приблизно після тижня, у який проходить менструація у піховий тракт жінки вставляється нова система доставки лікарських засобів, для забезпечення контрацепції у наступному циклі або циклах.

Крім того, передбачається використання системи доставки лікарських засобів для виготовлення контрацептивного комплексу.

Крім того, здійснюється використання системи доставки лікарських засобів для виготовлення медикаменту для гормонозамінюючої терапії.

Також забезпечується використання системи доставки лікарських засобів для виготовлення комбінованого препарату, щоб забезпечити контрацепцію і лікування і/або запобігання венеричним захворюванням, таким як, наприклад, СПІД, герпес, хламиди і гонорея.

Прогестогенною стероїдною сполукою може бути будь-який підходящий прогестоген, такий як дезогестрел, етоногестрел, левоноргестрел, норгестімат, гестоден або будь-яка інша стероїдна сполука з прогестогенною активністю. Естрогенною стероїдною сполукою може бути будь-який підходящий естроген, такий як естрадіол, естріол, местранол, етинілестрадіол. У конкретному втіленні винаходу, прогестогеном є етоногестрел. У конкретному втіленні винаходу естрогеном для контрацептивного використання є етинілестрадіол. У іншому втіленні винаходу естрадіолом є естроген, що використовується ГЗТ.

В одному із втілень винаходу етинілестрадіол складає у проміжному шарі і у ядрі приблизно 0.05-1.5% маси. У інших втіленнях етинілестрадіол складає у проміжному шарі і у ядрі приблизно

0.08-0.5% маси, приблизно 0.09-0.20% маси, приблизно 0.09-0.18% маси або приблизно 0.09-0.15% маси.

В одному з втілень винаходу етоногестрел складає у проміжному шарі приблизно 6-80% маси. У інших втіленнях етоногестрел складає у проміжному шарі приблизно 6-70% маси, приблизно 10-53% маси, приблизно 10-30% маси, приблизно 10-15% маси, або приблизно 10-12% маси.

Винахід також надає спосіб виготовлення трьохшарової системи доставки лікарських засобів, що включає:

(i) Виготовлення заповненого (насиченого ліками) ядра з гранульованого гомогенного полімеру і заповненого (насиченого ліками) проміжного шару з гранульованого гомогенного полімеру, (ii) Спільне екструджування гранульованого ядра і гранульованого проміжного шару з оболонкою з гранульованого полімеру у формі трьохшарової системи доставки лікарських засобів.

Виробництво заповненого (насиченого ліками) ядра з гранульованого гомогенного полімеру і заповненого (насиченого ліками) проміжного шару з гранульованого гомогенного полімеру включає:

- а) здрібнювання полімеру;
- б) змішування здрібненого у порошок полімеру з активними сполуками, які будуть введені у проміжний шар;
- в) змішування здрібненого у порошок полімеру з активною сполукою, яка буде введена у ядро;
- г) сумішне екструджування отриманих в результаті операцій (б) і (в) порошкових сумішей;
- е) розрізання отриманої насиченої полімерної нитки на гранули, отримуючи таким чином гранульоване ядро і гранульований проміжний шар;
- ф) змазування обох гранульованого ядра і гранульованого проміжного шару мастилом, причому операції (б) і (в) є взаємозамінними.

Представлений винахід додатково описаний у наступних прикладах, які ні в який спосіб не обмежують об'єму заявленого винаходу.

Приклади

Приклад 1 - Виготовлення трьохшарового кільця

Були підготовані вісім (8) трьохшарових волокон (A1-A4 і B1-B4). Волокна були витягнуті на 3.5mm (Bx) і 4.0mm (Ax) з однаковим капілярами (4.1mm).

Для того щоб змішати активні інгредієнти етоногестрелу (стероїд A) і етинілестрадіолу (стероїд B) з полімером, щоб вони були повністю однорідними, виконуються наступні операції змішування. У першій операції порошкова суміш зроблена з тонкоздрібнених активних сполук і порошкового полімеру Ці тонкоздрібнені сполуки були змішані з порошковим полімером у барабані Rhöngrad (принцип обробки у обертовому барабані з дозатором) з нержавіючої сталі з використанням фіксованої швидкості обертання приблизно 260б/хв. на протязі 60 хвилин. Перша операція змішування порошку була виконана, щоб змішати полімер і активні сполуки для обох ядра (полімерний порошок і тонкоздрібнений етинілестрадіол) і для проміжного шару (полімерний порошок, тонкоздрібнений етинілестрадіол і тонкоздрібнений етоногестрел).

Потім гомогенізована порошкова суміш була піддана сумішній екструзії з використанням сумішного екструдера (Berztorff ZE25) з обертовим в одному напрямку 25мм двозаходним шнеком і отримана полімерна нитка була розрізана на гранули з використанням гранулятора Scheeg. Згідно цього процесу була виготовлена партія гранульованого яд-

ра і партія гранульованого проміжного шару. Після грануляції ці партії були змащені стеаратом магнію для того, щоб полегшити наступну операцію обробки (спільну екструзію). Композиція гранульованих партій, які були використані для виготовлення трьохшарового волокна з використання процесу спільної екструзії показана у таблиці 1 нижче

Таблиця 1

| Речовина         | Гранулят ядра | Композиція               |
|------------------|---------------|--------------------------|
|                  |               | Гранулят проміжного шару |
| Етоногестрел     | -             | 10.3%                    |
| Етинілестріадіол | 0.095%        | 0.092%                   |
| Еватан 28-25     | 99.8%         | 89.5%                    |
| Стеарат магнію   | 0.1%          | 0.1%                     |
| Разом            | 100.0%        | 100.0%                   |

#### Спільна екструзія трьох шарів

Для потрійної спільної екструзії були використані спільний екструдер Plastic Maschinenbau (15/18мм) у комбінації з екструдером EX10, Fournе (10мм). 18мм і 15мм екструдерами Plastic Maschinenbau відповідно обробляли ядро і проміжний шар, а 10мм екструдер Fournе використовувався для обробки оболонки (зовнішнього шару). Три екструдери були з'єднані з 3-камерним блоком формування (Alkutes, Germany), і 3 окремими прядильними насосами (для контролю за об'ємною швидкістю плин (плину розплаву) кожного шару). Три плин розплавів комбінуються у мундштук отриманий з волокна 3 шарів. Був використаний капіляр 4.1мм. Всі волокна були екстродовані при температурі екструзії 110°C.

Швидкість формування була пристосована для отримання волокна бажаного діаметру чи 3.5мм або 4.0мм, і шар бажаної товщини для оболонки і проміжного шару були отримані за допомогою регулювання прядильних насосів. Кожний з типів трьохшарового волокна виготовляють, використовуючи відповідну швидкість формування і регулюючи прядильні насоси (повністю 2x4 типи, A1-A4 і

B1-B4). Після приблизно 20 хвилин спільної екструзії трьох шарів кожного типу, трьохшарове волокно намотують на бобіну з нержавіючої сталі на протязі 30 хвилин. Зовнішній діаметр волокна вимірюють в оперативному режимі з використанням лазерного мікрометра і записують. На початку і в кінці 30-хвилинного періоду часу вимірюють і записують діаметр волокна, товщину середнього шару і товщину оболонки.

Насичені волокна обробляють із швидкістю екструзії 3м/хв для типів А і 3.9м/хв. для типів В. За винятком типу 3, яке обробляють за 1.0м/хв для волокна А3 і 1.3м/хв для волокна В3.

#### Розміри волокна

Розміри волокна (зовнішній діаметр, товщина проміжного шару і товщина оболонки визначаються безпосередньо після обробки і на 10 змонтованих кільцях. Зовнішній діаметр визначають за допомогою лазерного товщинометру (Mitutoyo). Товщину проміжного шару і оболонки визначають використовуючи мікроскоп (Jena). Результати по насиченим партіям показані у Таблицях 2a і 2b.

Таблиця 2a

Розміри волокна для 4.0мм насичених волокон оброблених із швидкістю екструзії 3м/хв (за винятком типу А3, який обробляється із швидкістю 1м/хв)

| Тип | Діаметр волокна (мм) | Проміжний шар [μкм] | Оболонка [μкм] | Полімер ядра    | R1/R2  | R2/R3  |
|-----|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|--------|--------|
| A1  | 4.00                 | 67                  | 66             | Еватан 1020 VN3 | 1.0341 | 1.0359 |
| A2  | 4.00                 | 61                  | 81             | Еватан 1020 VN3 | 1.0422 | 1.0328 |
| A3  | 3.99                 | 67                  | 294            | Еватан 1040 VN4 | 1.1728 | 1.0410 |
| A4  | 4.00                 | 51                  | 80             | Еватан 1020 VN3 | 1.0417 | 1.0273 |

Таблиця 2b

Розміри волокна для 3.5мм насичених волокон оброблених із швидкістю екструзії 3.9м/хв (за винятком типу В3, який обробляється із швидкістю 1.3м/хв)

| Тип | Діаметр волокна (мм) | Проміжний шар [μкм] | Оболонка [μкм] | Полімер ядра    | R1/R2  | R2/R3  |
|-----|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|--------|--------|
| B1  | 3.49                 | 54                  | 58             | Еватан 1020 VN3 | 1.0344 | 1.0331 |
| B2  | 3.51                 | 52                  | 73             | Еватан 1020 VN3 | 1.0434 | 1.0319 |
| B3  | 3.50                 | 59                  | 261            | Еватан 2040 VN4 | 1.1753 | 1.0413 |
| B4  | 3.50                 | 48                  | 70             | Еватан 1020 VN3 | 1.0417 | 1.0294 |

Концентрація активних складових у ядрі і проміжному шарі ідентична для всіх кілець (10.3%

ЕНГ, 0.092% ЕЕ у проміжному шарі і 0.095 % ЕЕ у ядрі). Концентрація 0.092 і 0.095% для проміжного

шару і ядра відповідно комбінується (практично) ідентично.

Швидкості виділення in-vitro

Результати для виділення in-vitro показані у Таблиці 3, на Фіг.1-4 і 6-13. На Фіг.1 і 2 показана швидкість виділення етоногестрелу з одного зразка кожного виду тестованого кільця. На Фіг.3 і 4

показана швидкість виділення етинілестрадіолу з одного зразка кожного виду тестованого кільця. На Фіг.6-13 також показані швидкості виділення етоногестрелу і етинілестрадіолу з одного зразка кожного виду тестованого кільця. (A1-A4 і B1-B4). У Таблиці 3 показані обчислені швидкості виділення шести (6) зразків кожного виду тестованого кільця.

Таблиця 3

Швидкості виділення in vitro для всіх виготовлених партій при t=0

| Партія | Швидкість виділення етоногестрелу in-vitro (мкг/день/кільце) |                       |         | Швидкість виділення ЕЕ (мкг/день/кільце) |        |                       |         |
|--------|--|-----------------------|---------|--|--------|-----------------------|---------|
|        | День 1   | Середній строк (2-21) | BCB (%) | День 21                                  | День 1 | Середній строк (2-21) | BCB (%) |
| A1     | 258-264  | 194                   | 1       | 177-180                                  | 22-22  | 14                    | 1       |
| A2     | 216-225  | 162                   | 1       | 149-152                                  | 19-20  | 12                    | 1       |
| A3     | 179-184  | 119                   | 0       | 113-114                                  | 25-25  | 11                    | 0       |
| A4     | 213-221  | 156                   | 1       | 130-132                                  | 19-20  | 12                    | 1       |
| B1     | 223-232  | 188                   | 1       | 157-163                                  | 19-21  | 13                    | 2       |
| B2     | 191-197  | 158                   | 1       | 139-143                                  | 18-19  | 11                    | 1       |
| B3     | 168-172  | 117                   | 1       | 110-112                                  | 26-26  | 10                    | 1       |
| B4     | 182-196  | 145                   | 2       | 104-111                                  | 17-19  | 11                    | 2       |

Швидкість виділення на день 1 і день 21 представлена як діапазон індивідуальних результатів для 6 кілець (надані максимальне і мінімальне значення).

За середній строк 2-21 день виділення представлено середньою швидкістю виділення на день 2 до і включно до дня 21. Представлене значення є середнім для 6 кілець.

Монтаж

4мм партії (Ax) розрізають на куски по 157мм і зварюють з температурою зварювання 130°C і часом зварювання 15 секунд, на монозварювальній установці TWI.

3.5мм волокна розрізають на куски по 157мм і кінці склеюють разом (Loctite, type 406 and 770; cat nr. 40621 and 77012).

Отже модель нового трьохшарового кільця з шарами, що варіюються від 50 до 300мкм, обробляється з обмеженими відхиленнями по товщині оболонки і по товщині проміжного шару.

Приклад 2 - Фізична стабільність

Зберігання фізичної стабільності кільця NuvaRing® при нормальній кімнатній температурі (до 30°C) обмежене завдяки формуванню кристалів стероїду на поверхні оболонки піхового кільця, яке призводить до збільшення початкового виділення, інакше кажучи виділення при розриві і отже зменшення фізичної стабільності. Виділення при розриві (день 1 виділення) у 8 партіях кілець було прогестоване з початку відліку часу і після 12, 18 і

24 місяців зберігання 30°C/75% ВВ (відносної вологості) у закритому алюмінієвому покритому фольгою маленькому пакеті. (WO 99/30976). Виділення при розриві у 3 представлених партій кільця NuvaRing® було прогестовано з початку відліку часу і після 12, 18 і 24 місяців зберігання 30°C/75% ВВ (відносної вологості) у зазначеному закритому алюмінієвому покритому фольгою маленькому пакеті. Швидкість виділення на початку відліку часу була визначена шляхом аналізу партії з 12 кілець, а швидкість виділення після 12, 18 і 24 місяців була визначена шляхом аналізу партії з 6 кілець. Результати цього аналізу показані у Таблицях 4, 5 і 6. З цього видно, що виділення при розриві для всіх трьох партій кілець NuvaRing® збільшилось при зберіганні вже після 12 місяців при 30°C. За виключенням варіанту А3, всі сім партій кілець показують постійне або знижене виділення при розриві після зберігання при 30°C. При візуальному спостереженні за кільцями з партії А3 визначено, що збільшення виділення при розриві відбувається не завдяки формуванню кристалів стероїду на поверхні кільця. Факт, що збільшення виділення при розриві у партії А3 відбувалося не завдяки утворенню кристалів на поверхні кільця також показано з незначними розбіжностями, що спостерігалися між індивідуальними результатами тесту, які показані при низькому значенні BCB (відносного середнього відхилення).

Таблиця 4

Швидкість виділення на початку відліку часу - день 1 і після 12 місяців зберігання при 30°C/75% ВВ

| Кільце NuvaRing® | Початкове виділення  |         |   |         |
|------------------|--|---------|---|---------|
|                  | Індивідуальні результати t=0   | BCB (%) | Індивідуальні результати t=12 місяців   | BCB (%) |
| 1                | 2  | 3       | 4                                       | 5       |
| N1               | 186.4, 193.2, 186.6, 185.5, 189.9, 188.5, 187.8, 197.6, 189.6, 184.4, 188.3, 190.2 | 1.3     | 210.6 191.0, 179.5, 178.6, 171.8, 205.9 | 8.3     |

Продовження таблиці 4

| 1                      | 2   | 3   | 4  | 5    |
|------------------------|---|-----|--|------|
| N2                     | 197.4, 199.0, 199.3, 198.2,<br>199.7, 198.3, 205.1, 200.5,<br>200.4, 200.1, 200.3, 198.3  | 1.0 | 188.5, 190.5,<br>194.4, 195.4,<br>215.3, 200.1 | 4.9  |
| N3                     | 194.6, 197.5, 197.0, 193.8,<br>198.3, 197.5, 198.3, 199.4,<br>198.7, 204.5, 211.6, 201.8  | 2.4 | 255.1, 325.3,<br>276.3, 215.0,<br>505.9, 222.5 | 36.6 |
| Кільце згідно винаходу |   |     |  |      |
| A1                     | 260.7, 264.9, 263.7, 260.3,<br>263.6, 261.6, 265.2, 264.7,<br>263.7, 261.7, 265.5, 258.4  | 0.9 | 210.2, 207.1,<br>220.7, 217.2,<br>209.3, 209.2 | 2.5  |
| A2                     | 219.5, 221.6, 219.5, 219.2,<br>219.4, 225.0, 222.5, 221.7,<br>215.8, 223.6, 218.0, 221.2  | 1.1 | 184.2, 181.1,<br>176.9, 179.9,<br>177.3, 177.0 | 1.6  |
| A3                     | 181.0, 180.8, 180.0, 182.2,<br>179.3, 180.7, 180.5, 181.5,<br>181.2, 182.1, 180.7, 193.6  | 0.6 | 198.7, 194.0,<br>197.7, 202.5,<br>199.0, 199.5 | 1.4  |
| A4                     | 217.9, 213.4, 216.3, 216.9,<br>215.1, 219.2, 220.1, 220.6,<br>221.1, 218.0, 217.9, 219.2, | 1.1 | 169.1, 171.1,<br>176.6, 176.6,<br>175.0, 169.3 | 2.0  |
| B1                     | 222.9, 230.0, 225.5, 227.8,<br>230.5, 229.4, 229.5, 226.8,<br>226.4, 231.9, 232.3, 226.6  | 1.2 | 181.6, 178.4,<br>180.8, 181.8,<br>178.1, 179.0 | 0.9  |
| B2                     | 194.8, 194.5, 194.3, 197.4,<br>190.9, 195.2, 194.9, 192.8,<br>191.5, 192.6, 194.2, 194.0, | 0.9 | 154.1, 152.5,<br>151.0, 154.3,<br>154.1, 153.7 | 0.8  |
| B3                     | 171.3, 171.3, 170.1, 171.4,<br>168.8, 172.0, 171.5, 171.5,<br>169.7, 169.7, 167.5, 167.9  | 0.9 | 179.0, 177.8,<br>176.6, 183.2,<br>179.1, 178.9 | 1.2  |
| B4                     | 188.2, 189.9, 195.8, 185.9,<br>189.9, 181.7, 194.3, 192.2,<br>191.5, 182.5, 189.7, 193.6  | 2/3 | 155.1, 150.6,<br>148.8, 150.4,<br>151.6, 148.3 | 1.6  |

Таблиця 5

Швидкість виділення на початку відліку часу - день 1 і після 18 місяців зберігання при 30°C/75% ВВ

| Кільце NuvaRing®       | Початкове виділення  |         |  |         |
|------------------------|--|---------|--|---------|
|                        | Індивідуальні результати t=0   | ВСВ (%) | Індивідуальні результати t=18 місяців          | ВСВ (%) |
| 1                      | 2  | 3       | 4  | 5       |
| N1                     | 186.4, 193.2, 186.6, 185.5,<br>189.9, 188.5, 187.8, 187.6,<br>189.6, 184.4, 188.3, 190.2 | 1.3     | 188.6, 237.0,<br>301.8, 252.6,<br>234.0, 186.4 | 18.5    |
| N2                     | 197.4, 199.0, 199.3, 198.2,<br>199.7, 198.3, 205.1, 200.5,<br>200.4, 200.1, 200.3, 198.3 | 1.0     | 210.8, 183.0,<br>261.6, 202.1,<br>241.8, 249.4 | 13.7    |
| N3                     | 194.6, 197.5, 197.0, 193.8,<br>198.3, 197.5, 198.3, 199.4,<br>198.7, 204.5, 211.6, 201.8 | 2.4     | 479.6, 560.2,<br>510.2, 483.0,<br>579.4, 477.9 | 8.6     |
| Кільце згідно винаходу |  |         |  |         |
| A1                     | 260.7, 264.9, 263.7, 260.3,<br>263.6, 261.6, 265.2, 264.7,<br>263.7, 261.7, 265.5, 258.4 | 0.9     | 205.5, 209.1,<br>201.9, 207.5,<br>199.0, 198.3 | 2.2     |
| A2                     | 219.5, 221.6, 219.5, 219.2,<br>219.4, 225.0, 222.5, 221.7,<br>215.8, 223.6, 218.0, 221.2 | 1.1     | 172.5, 174.0,<br>174.0, 180.5,<br>177.0, 174.5 | 1.7     |
| A3                     | 181.0, 180.8, 180.0, 182.2,<br>179.3, 180.7, 180.5, 181.5,<br>181.2, 182.1, 180.7, 193.6 | 0.6     | 194.0, 203.4,<br>197.9, 201.5,<br>190.2, 197.9 | 2.5     |
| A4                     | 217.9, 213.4, 216.3, 216.9,<br>215.1, 219.2, 220.1, 220.6,<br>221.1, 218.0, 217.9, 219.2 | 1.1     | 166.9, 163.2,<br>165.7, 168.1,<br>159.4, 166.4 | 1.9     |
| B1                     | 222.9, 230.0, 225.5, 227.8,<br>230.5, 229.4, 229.5, 226.8,<br>226.4, 231.9, 232.3, 226.6 | 1.2     | 171.8, 169.7,<br>167.6, 173.7,<br>171.6, 169.4 | 1.3     |

Продовження таблиці 5

| 1  | 2   | 3   | 4   | 5   |
|----|---|-----|---|-----|
| B2 | 194.8, 194.5, 194.3, 197.4,<br>190.9, 195.2, 191.5, 194.9,<br>191.5, 192.6, 194.2, 194.0, | 0.9 | 147.6, 146.1,<br>14.6.0, 146.8,<br>142.9, 143.7 | 1.3 |
| B3 | 171.3, 171.3, 170.1, 171.4,<br>168.8, 172.0, 171.5, 171.5,<br>169.7, 169.7, 167.5, 167.9  | 0,9 | 172.3, 170.9,<br>171.7, 172.0,<br>169.5, 177.1  | 1.5 |
| B4 | 188.2, 189.9, 195.8, 185.9,<br>189.9, 181.7, 194.3, 192.2,<br>194.3 182.5, 189.7, 193.6   | 2.3 | 147.5, 146.5,<br>142.4, 127.3,<br>145.6, 145.5  | 5.4 |

Таблиця 6

Швидкість виділення на початку відліку часу - день 1 і після 24 місяців зберігання при 30°C/75% ВВ

| Кільце<br>NuvaKing®    | Початкове виділення   |         |  |         |
|------------------------|---|---------|--|---------|
|                        | Індивідуальні результати t=0  | BCB (%) | Індивідуальні результати t=24 місяці           | BCB (%) |
| N1                     | 186.4, 193.2, 186.6, 185.5,<br>189.9, 188.5, 187.8, 187.6,<br>189.6, 184.4, 188.3, 190.2  | 1.3     | 199.0, 175.9,<br>219.9, 188.9,<br>206.9, 184.8 | 8.2     |
| N2                     | 197.4, 199.0, 199.3, 198.2,<br>199.7, 198.3, 205.1, 200.5,<br>200.4, 200.1, 200.3, 198.3  | 1.0     | 247.0, 275.7,<br>297.3, 371.9,<br>215.6, 269.0 | 19.0    |
| N3                     | 194.6, 197.5, 197.0, 193.8,<br>198.3, 197.5, 198.3, 199.4,<br>198.7, 204.5, 211.6, 201.8  | 2.4     | 271.3, 262.2,<br>268.1, 247.2,<br>436.6, 329.4 | 23.6    |
| Кільце згідно винаходу |   |         |  |         |
| A1                     | 260.7, 264.9, 263.7, 260.3,<br>263.6, 261.6, 265.2, 264.7,<br>263.7, 261.7, 265.5, 258.4  | 0.9     | 206.4, 208.6,<br>201.8, 203.7,<br>209.9, 213.7 | 2.1     |
| A2                     | 219.5, 221.6, 219.5, 219.2,<br>219.4, 225.0, 222.5, 221.7,<br>215.8, 223.6, 218.0, 221.2  | 1.1     | 179.1, 172.1,<br>173.4, 179.8,<br>179.8, 172.8 | 2.0     |
| A3                     | 181.0, 180.8, 180.0, 182.2,<br>179.3, 180.7, 180.5, 181.5,<br>181.2, 182.1, 180.7, 193.6  | 0.6     | 197.7, 195.8,<br>196.8, 197.8,<br>197.7, 204.9 | 1.6     |
| A4                     | 217.9, 213.4, 216.3, 216.9,<br>215.1, 219.2, 220.1, 220.6,<br>221.1, 218.0, 217.9, 219.2, | 1.1     | 170.1, 163.6,<br>163.5, 168.2,<br>164.6, 166.9 | 1.6     |
| B1                     | 222.9, 230.0, 225.5, 227.8,<br>230.5, 229.4, 229.5, 226.8,<br>226.4, 231.9, 232.3, 226.6  | 1.2     | 171.3, 170.3,<br>172.1, 175.9,<br>163.2, 171.8 | 1.5     |
| B2                     | 194.8, 194.5, 194.3, 197.4,<br>190.9, 195.2, 194.9, 192.3,<br>191.5, 192.6, 194.2, 194.0, | 0.9     | 143.5, 145.8,<br>146.8, 148.0,<br>150.0, 148.8 | 1.6     |
| B3                     | 171.3, 171.3, 170.1, 171.4,<br>168.8, 172.0, 171.5, 171.5,<br>169.7, 169.7, 167.5, 167.9  | 0.9     | 173.9, 173.0,<br>173.9, 177.4,<br>175.4, 175.9 | 0.9     |
| B4                     | 188.2, 189.9, 195.8, 185.9,<br>189.9, 181.7, 194.3, 192.2,<br>191.5, 182.5, 189.7, 193.6  | 2.3     | 145.0, 145.6,<br>144.9, 143.9,<br>142.6, 143.4 | 0.8     |

Приклад 3 - Удосконалене трьохшарове кільце у порівнянні з кільцем описаним у US 4.292.965

Цей приклад ілюструє переваги удосконаленого трьохшарового кільця відносно трьохшарового кільця описаного US 4,292,965.

У US 4,292,965 два стероїди розміщені у проміжному шарі, але немає стероїду у ядрі.

Суттю удосконалення трьохшарового кільця є те, що швидкість виділення одного або більше стероїдів може регулюватися незалежно одна від одної і, що кільце пристосовано підтримувати цю швидкість виділення більш тривалий проміжок

часу поки підтримується фізична стабільність у режимах кімнатної температури. Цей приклад демонструє перевагу удосконаленого трьохшарового кільця, яке також має заповнене ядро відносно моделі кільця з ненасиченим ліками ядром, описаним у US 4,292,965.

Неможливо заповнити проміжний шар більш ніж одним стероїдом у кристалічному виді і мати незалежне виділення. Для того, щоб регулювати швидкість виділення двох (або більше) стероїдів з одної камери, тільки один стероїд може бути представлений у кристалічній фазі, а інший (інші) ма-

ють бути представлені у розчинній фазі. У випадку, коли стероїд А частково представлений у кристалічному виді, кристалічна решітка цього стероїду повинна бути у динамічній рівновазі з розчинним стероїдом. Оскільки концентрація стероїду А заздалегідь визначена, швидкість виділення стероїду А може регулюватися при виборі потрібної товщини оболонки. Беручи до уваги той факт, що товщина оболонки вже використовується як засіб регулювання швидкості виділення стероїду А, швидкість виділення другого компоненту, стероїду В, може бути відрегульована тільки при виборі його відповідної концентрації. Оскільки стероїд В представлений тільки у розчиненому виді, у кільце можна ввести більше стероїду (поки через мембрану підтримується один і той же градієнт концентрації) при збільшенні об'єму резервуару (ядра). Отже, об'єм резервуару визначається кількістю розчиненого стероїду В, який вводиться у кільце.

Для кільця А2 (див. приклад 1) об'єм проміжного шару і резервуару ядра може бути обчислений наступним чином. Розміри волокна кільця А2 приблизно мають довжину 15.7 см, діаметр 4.0 мм, товщину проміжного шару біля 60 мкм і оболонки біля 80 мкм і об'єм проміжного шару ядра приблизно  $V_{\text{пш}}=0.11\text{мл}$  та  $V_{\text{ядра}}=1.71\text{мл}$ . Щільність обох ядра і проміжного шару майже відносно однакова в 1 г/мл і отже маса ядра і проміжного шару є приблизно 1.71 г і 0.21 г відповідно. Концентрація ЕЕ у ядрі і проміжному шарі приблизно 0.095% м/м. і тому ядро містить приблизно 1620 мкг ЕЕ, а проміжний шар містить приблизно 106 мкг ЕЕ. Отже, у цьому окремому випадку (А2) більш ніж у 15 разів більше ЕЕ може бути введено в удосконалену трьохшарову модель у порівнянні з ненасиченим ліками ядром.

Виділення ЕЕ з кільця А2 як функція часу представлена на Фіг.3 і може бути використана для ілюстрації переваги введення у ядро ЕЕ. Ви-

діленням у напівстійкому стані (дні 2-21 виділення) є між 15 і 10 мкг/день і місткості проміжного шару тільки (106 мкг) буде явно недостатньо для підтримки постійної швидкості виділення за період часу більший ніж декілька днів. Після менше ніж 7 днів проміжний шар буде майже повністю вичерпаний і швидкість виділення значно знизиться вже після декількох днів.

Більш того у моделі кільця представленого у US 4,292,965, завдяки внутрішній дифузії у ядрі отримають нерівновагий стан у якому концентрація ЕЕ зменшиться, отже отримають фармацевтичну продукцію з нестабільним профілем виділення. Однак, коли у ядро введено ЕЕ з тою ж самою концентрацією, як і в проміжному шарі, досягають бажаного рівноважного стану.

Цей режим нестійкого стану завдяки внутрішній дифузії (так званої зворотної дифузії) властивий трьохшаровій моделі розкритої у US 4,292,965, у той час удосконалена трьохшарова модель усуває ці небажані ефекти.

Приклад 4 - Виготовлення додаткових трьохшарових кілець

Були підготовані двадцять (20) додаткових трьохшарових волокон (Е-Х). Волокна цих типів мають розмір 4 мм (Е-В), 3 мм (тип W) і 5 мм (тип Х). Всі волокна сформовані з одноковими капілярами (3.5 мм).

Деякі грануляти ядра і проміжного шару (С1-С4 і D1-D2 відповідно) були виготовлені з використанням, по суті, того ж самого способу, який описано у Прикладі 1 з наступними незначними змінами:

Грануляти С4, D1 і D2 були змішані у барабані з нержавіючої сталі Rhönrad (принцип обробки у обертвовому барабані з дозатором) з фіксованою швидкістю приблизно 47 об/хв. на протязі 60 хвилин.

Таблиця 7

Гранульоване ядро композиції

| Тип | Етоногестрел | Етиніл-естрадіол | Ateva 2820A | Стеарат магнію | Разом  |
|-----|--------------|------------------|-------------|----------------|--------|
| 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% |

Таблиця 8

Гранулят композиції проміжного шару

| Тип | Етоногестрел | Етиніл-естрадіол | Ateva 2820A | Стеарат магнію | Разом  |
|-----|--------------|------------------|-------------|----------------|--------|
| D2  | 10.5%        | 0.16%            | 89.2%       | 0.1%           | 100.0% |
| D2  | 52.5%        | 0.16%            | 47.2%       | 0.1%           | 100.0% |

#### Спільна екструзія трьох шарів

Для виготовлення трьохшарових волокон був використаний потрійний спільний екструдер Fourne (25/18/18 мм). 25 мм екструдером обробляється шар ядра, а два 18 мм екструдери обробили проміжний шар і оболонку (зовнішній шар) відповідно. Три екструдери були з'єднані з 3-камерним блоком формування, і 3 окремими прядильними

насосами (для контролю за об'ємною швидкістю плинину (плину розплаву) кожного шару). Три плинники розплавів комбінуються у мунштук отриманий з волокна 3 шарів. Був використана капілярність 3.6 мм. Всі волокна були екстродовані при температурі екструзії 110°C.

Швидкість формування регулюється, щоб отримати волокна бажаного діаметру чи 3, 4 або

5мм. Шар бажаної товщини для оболонки і проміжного шару отримують регулюванням прядильних насосів. Кожний з типів трьохшарового волокна виготовляють, використовуючи відповідну швидкість формування і регулюючи прядильні насоси (повністю 20 типів, E-X). Після приблизно 20 хвилин спільної екструзії трьох шарів кожного типу, трьохшарове волокно намотують на бобину з нержавіючої сталі на протязі 120 хвилин. Зовнішній діаметр волокна виміряють в оперативному режимі з використанням лазерного мікрометра і записують. На початку і в кінці цих 120 хвилин виміряють і записують діаметр волокна, товщину середнього шару і товщину оболонки. Типи W і X були намотані тільки за 30 хвилин.

Насичені волокна обробляють із швидкістю екструзії 2.00м/хв для типів E-V, за 3.59м/хв. для типу W і за 1.28м/хв для типу X.

#### Розміри волокна

Товщина проміжного шару і товщина оболонки визначаються для кожного типу волокна, з частин волокон 4 зразків на протязі потрібної спільної екструзії. Зовнішній діаметр для кожного типу волокна визначається з частин волокон 6 зразків на протязі обробки волокон потрібною спільною екструзією. Зовнішній діаметр визначають за допомогою лазерного товщиноміру (Zumbach). Товщину проміжного шару і оболонки визначають використовуючи мікроскоп (Jena). Результати по насиченим партіям показані у Таблицях 9a, 9b і 9c.

Таблиця 9a

Розміри волокна для 4мм насичених волокон оброблених з швидкістю екструзії 2.00м/хв.

| Тип | Діаметр волокна [мм] | Ядро композиції | Проміжний шар [мкм] | Проміжний шар композиції | Оболонка [мкм] | R1/R2  | R2/R3  | Полімер оболонки |
|-----|----------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|----------------|--------|--------|------------------|
| 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       |

Таблиця 9b

Розміри волокна для 3мм насичених волокон оброблених з швидкістю екструзії 3.59м/хв.

| Тип | Діаметр волокна [мм] | Ядро композиції | Проміжний шар [мкм] | Проміжний шар композиції | Оболонка [мкм] | R1/R2  | R2/R3  | Полімер оболонки |
|-----|----------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|----------------|--------|--------|------------------|
| W   | 3.03                 | C1              | 45                  | D1                       | 83             | 1.0580 | 1.0324 | Ateva1070        |

Таблиця 9c

Розміри волокна для 5мм насичених волокон оброблених з швидкістю екструзії 1.28м/хв.

| Тип | Діаметр волокна [мм] | Ядро композиції | Проміжний шар [мкм] | Проміжний шар композиції | Оболонка [мкм] | R1/R2  | R2/R3  | Полімер оболонки |
|-----|----------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|----------------|--------|--------|------------------|
| X   | 5.00                 | C1              | 74                  | D1                       | 138            | 1.0584 | 1.0323 | Ateva 1070       |

#### Швидкість виділення in-vitro

Результати по виділенню in-vitro показані у Таблиці 10 і на Фіг.14-21, у яких показані швидкості виділення етоногестрелу і етинілестрадіолу для

всіх волокон. У Таблиці 10, а також на Фіг.14-21 дані обчислені швидкості шести (6) зразків кожного виду тестованого кільця.

Таблиця 10

Швидкість виділення in-vitro для всіх виготовлених серій при t=0

| Партія | Швидкість виділення етоногестрелу in-vitro (мкг/день/кілець) |                       |         | Швидкість виділення ЕЕ (мкг/день/кілець) |                       |         |         |
|--------|--|-----------------------|---------|--|-----------------------|---------|---------|
|        | День 1   | Середній строк (2-21) | BCB (%) | День 1                                   | Середній строк (2-21) | BCB (%) | День 21 |
| E      | 140-153  | 94                    | 1       | 89-90                                    | 23-24                 | 14      | 3       |
| F      | 153-162  | 108                   | 2       | 99-104                                   | 29-30                 | 19      | 2       |
| G      | 125-131  | 82                    | 1       | 76-79                                    | 24-25                 | 15      | 2       |
| H      | 148-157  | 106                   | 2       | 97-101                                   | 20-21                 | 13      | 3       |
| I      | 122-127  | 82                    | 1       | 76-79                                    | 17-18                 | 10      | 4       |
| J      | 208-214  | 101                   | 1       | 91-93                                    | 23-24                 | 14      | 2       |
| K      | 123-135  | 95                    | 2       | 88-93                                    | 21-23                 | 13      | 3       |
| L      | 178-187  | 98                    | 2       | 87-91                                    | 21-23                 | 13      | 3       |
| M      | 187-197  | 123                   | 1       | 113-117                                  | 34-35                 | 19      | 2       |
| N      | 193-198  | 133                   | 1       | 121-125                                  | 30-31                 | 17      | 2       |
| O      | 165-171  | 106                   | 1       | 98-101                                   | 26-28                 | 14      | 2       |
| P      | 182-208  | 138                   | 1       | 127-131                                  | 39-44                 | 25      | 2       |
| Q      | 170-180  | 112                   | 1       | 103-107                                  | 38-40                 | 21      | 2       |
| R      | 186-203  | 118                   | 1       | 109-113                                  | 26-29                 | 19      | 2       |
| S      | 226-236  | 131                   | 1       | 123-126                                  | 36-38                 | 18      | 2       |
| T      | 190-197  | 110                   | 1       | 102-105                                  | 27-29                 | 15      | 2       |
| и      | 218-224  | 125                   | 1       | 116-119                                  | 41-44                 | 24      | 2       |
| V      | 181-193  | 111                   | 1       | 103-107                                  | 30-32                 | 22      | 2       |
| W      | 120-122  | 96                    | 1       | 83-85                                    | 21-21                 | 13      | 2       |
| X      | 134-144  | 84                    | 3       | 77-84                                    | 21-22                 | 12      | 3       |

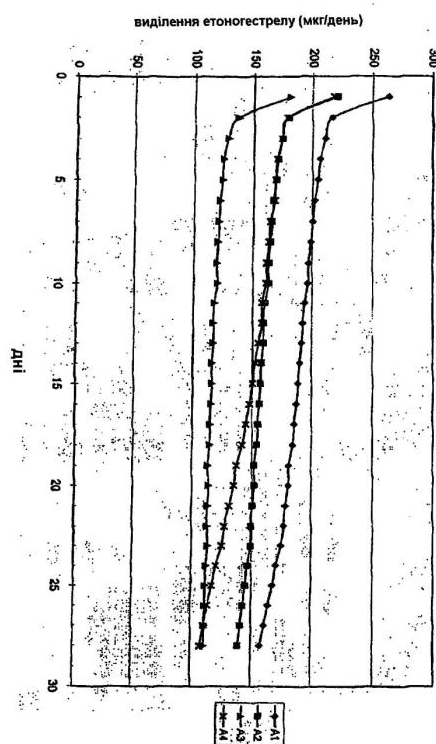
Швидкість виділення для дня 1 і дня 21 представлена у діапазоні індивідуальних результатів для 6 кілець (дано мінімальне і максимальне значення).

Середня швидкість виділення за середній строк 2-21 день представлена з дня 2 і до дня 21 включно. Представлене значення є середнім для 6 кілець.

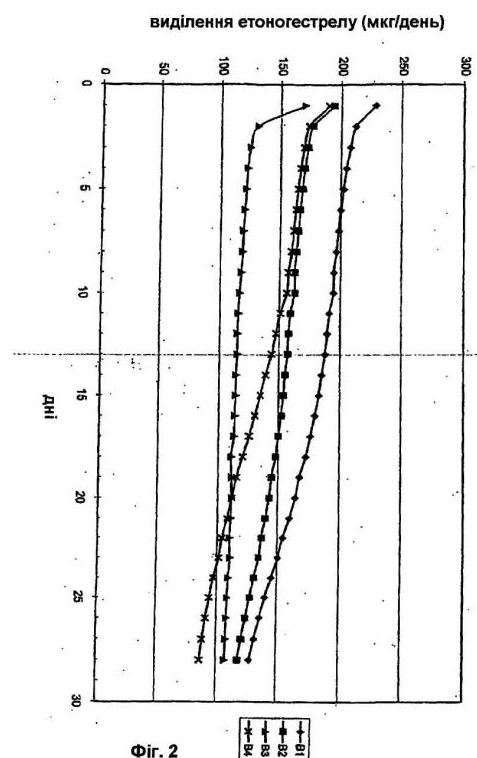
Монтаж

4мм волокна (E-V) розрізають на куски по 157мм і зварюють з температурою зварювання 130°C і часом зварювання 17 секунд, на компонуєчому блоці CCM (Centrum voor Constructie en Mechatronica, Нідерланди).

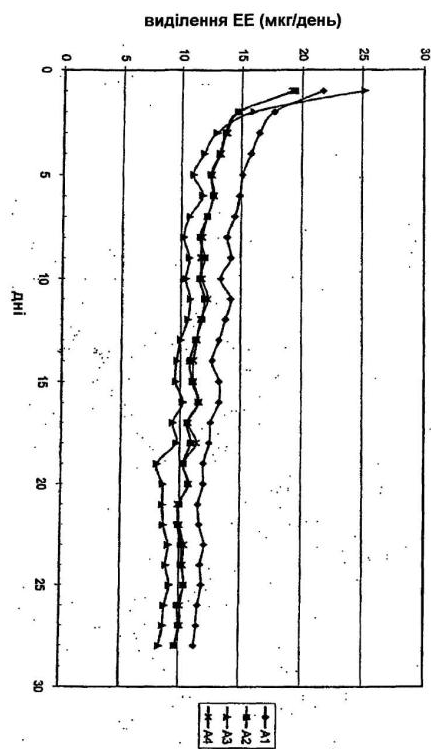
Волокна W і X вручну розрізають на куски по 157мм і кінці склеюють разом, використовуючи липкий Loctite (тип 406 and 770; cat nr. 40621 і 77012).



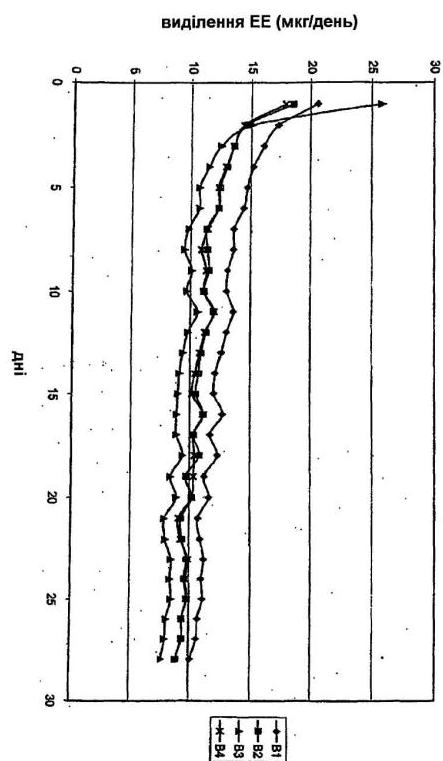
Фиг. 1



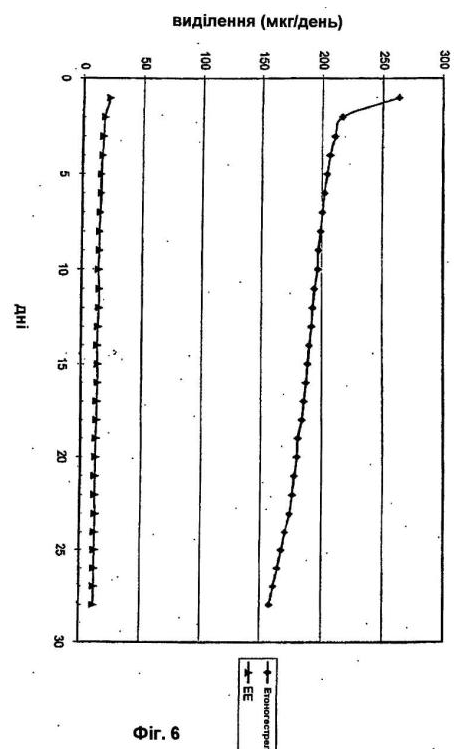
Фиг. 2



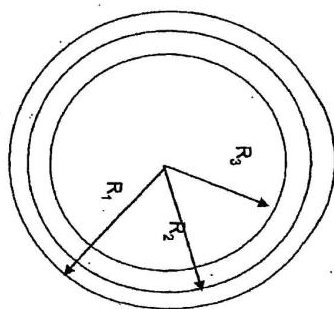
Фиг. 3



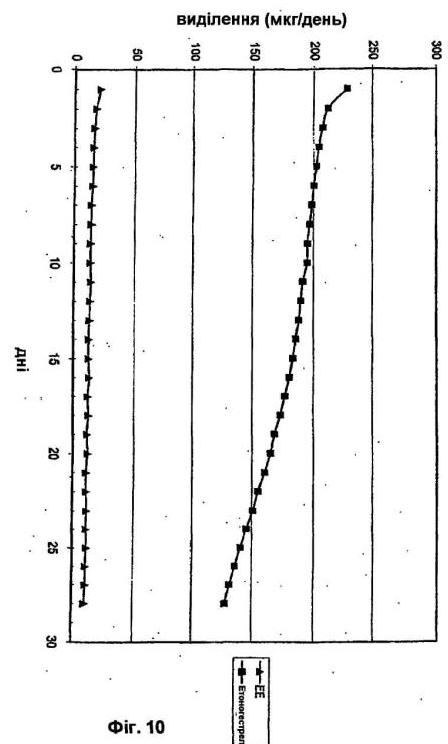
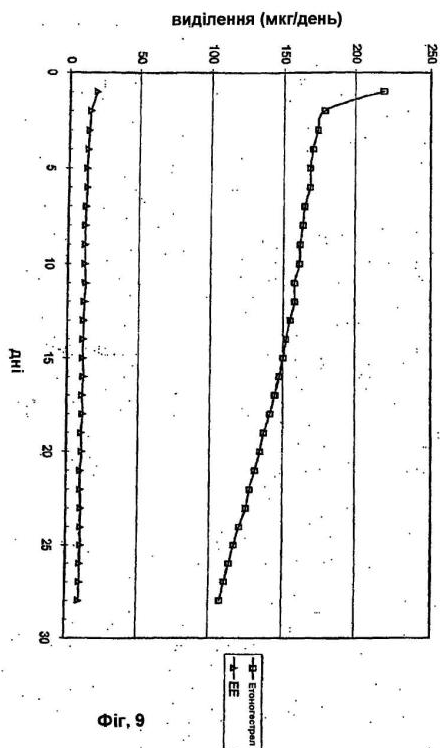
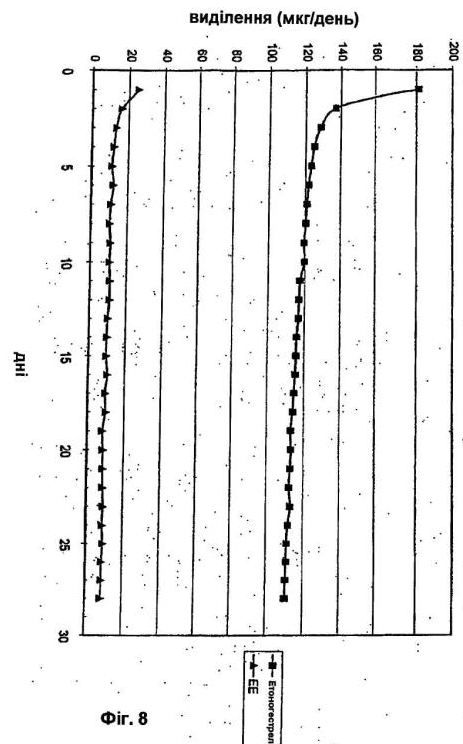
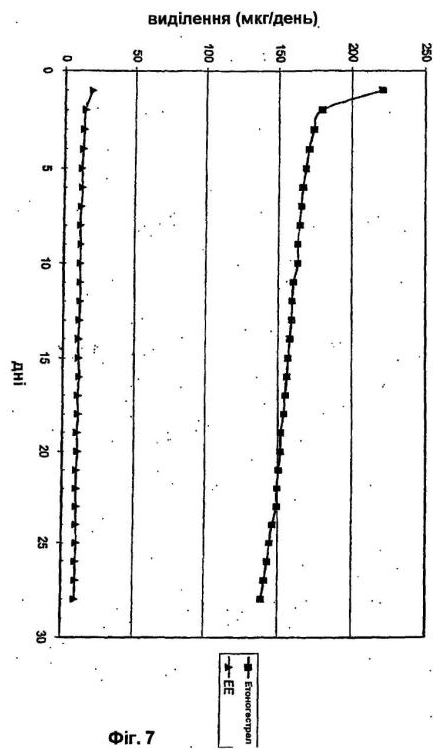
Фиг. 4

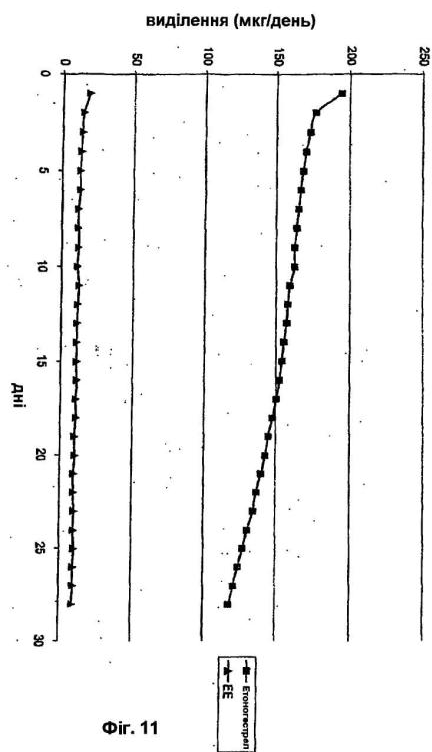


Фиг. 6

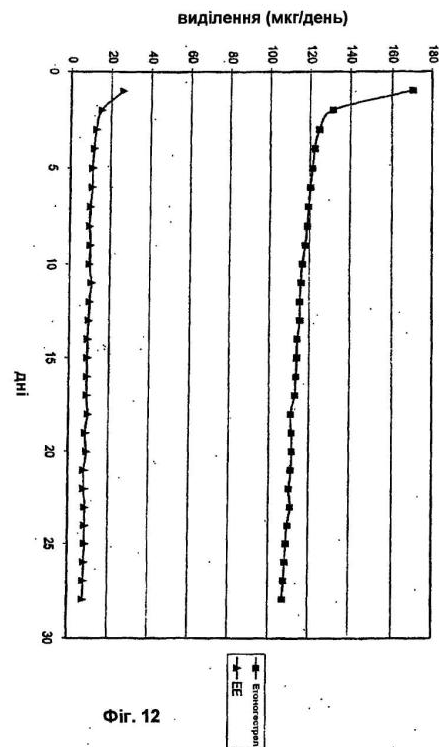


Фиг. 5

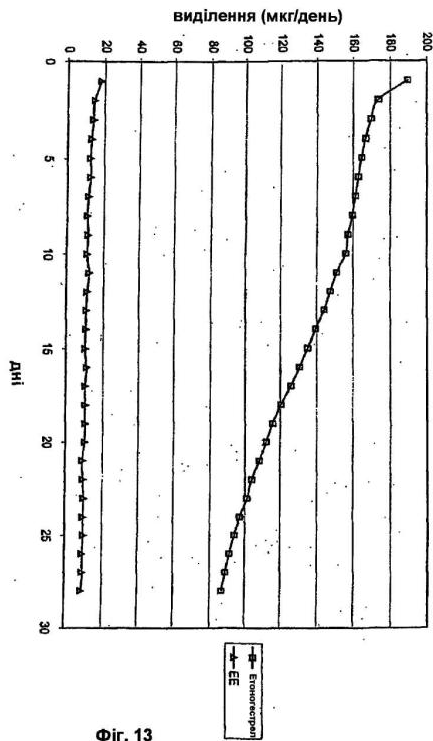




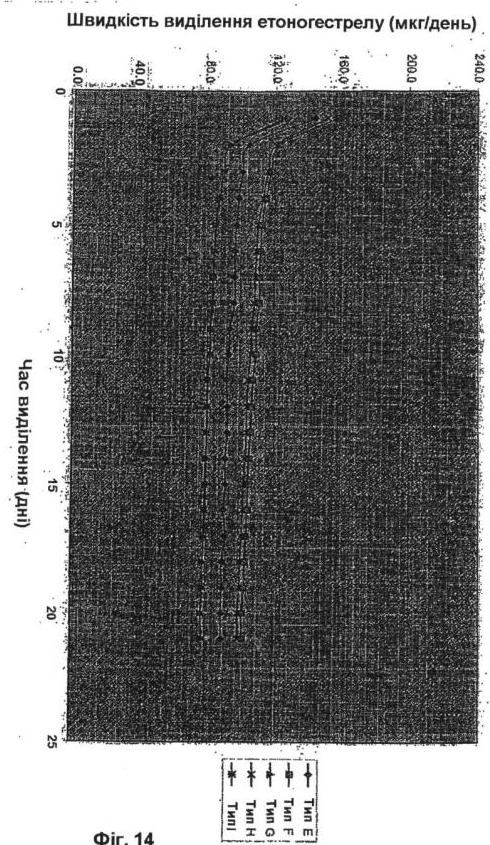
Фіг. 11



Фіг. 12



Фіг. 13



Фіг. 14

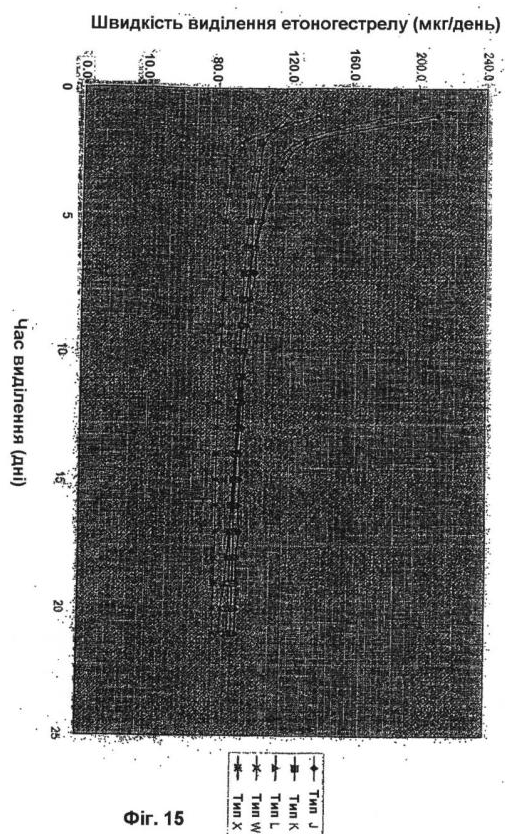


Fig. 15

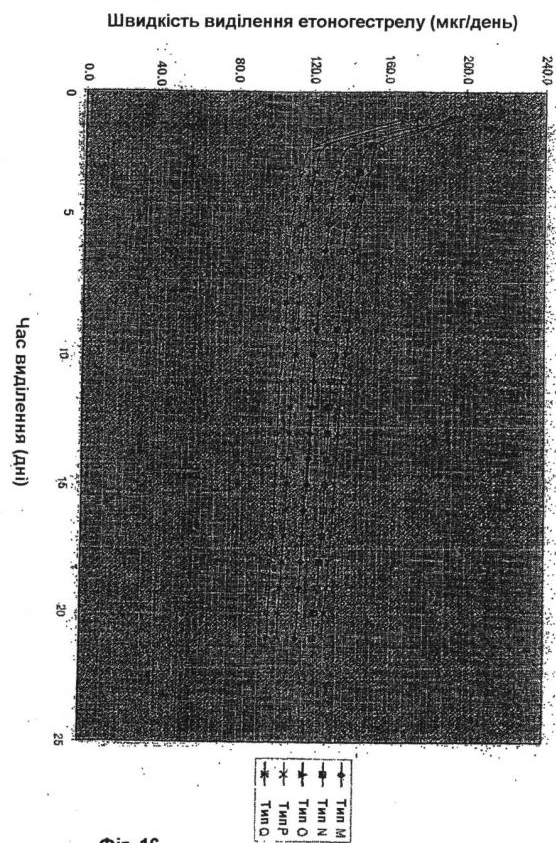


Fig. 16

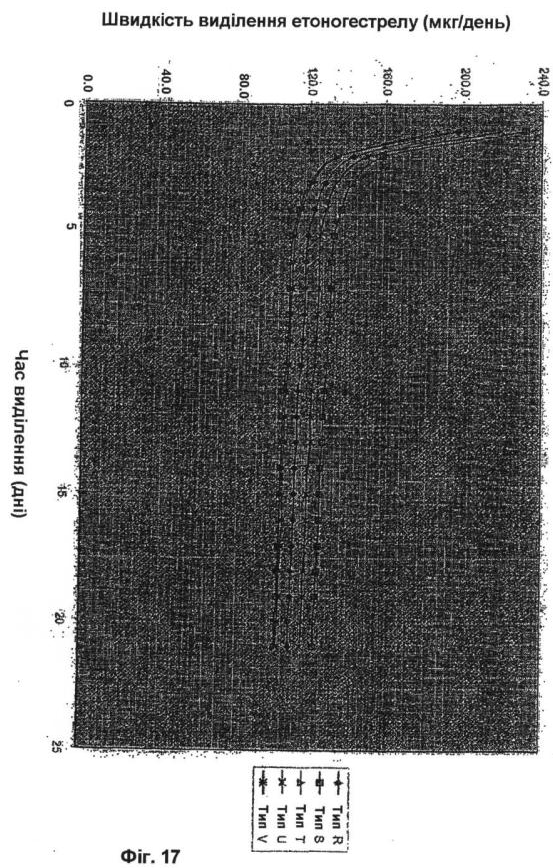


Fig. 17

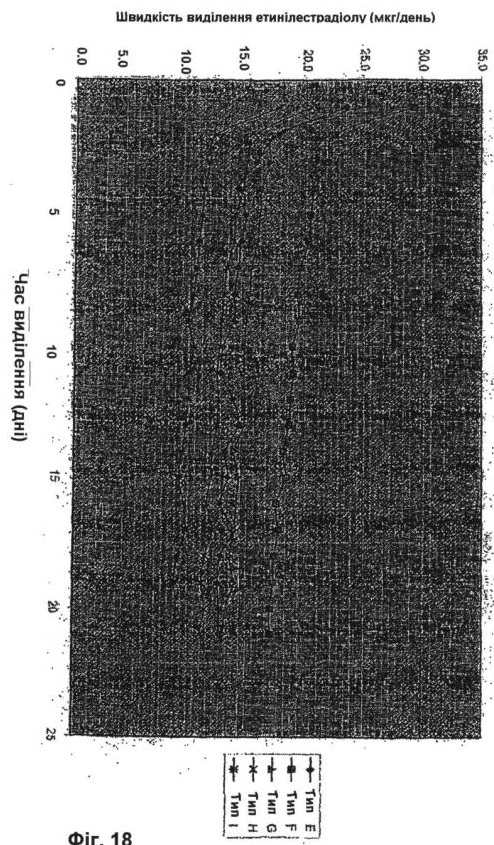
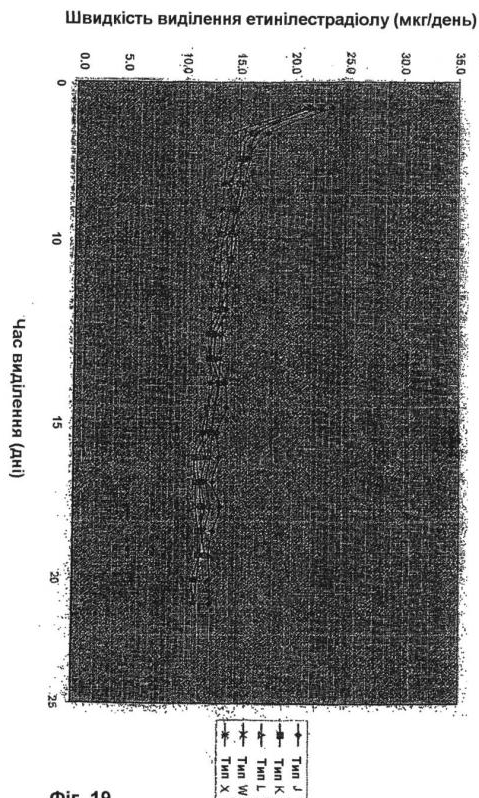
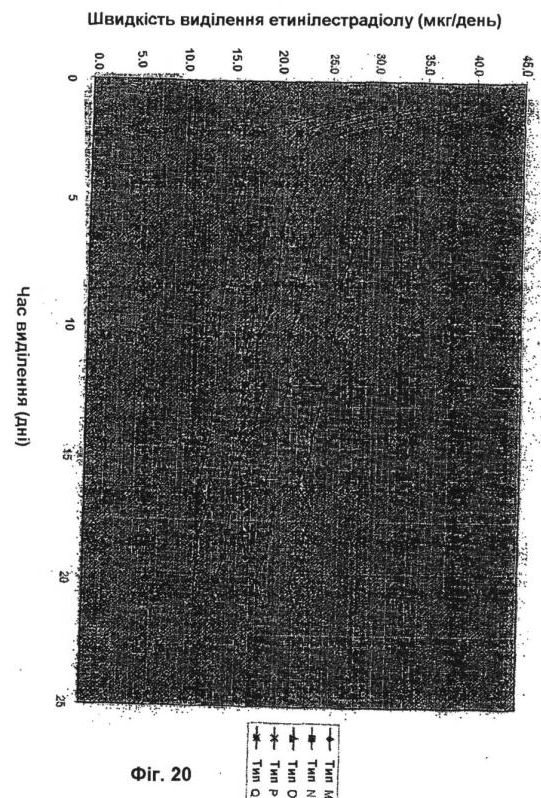


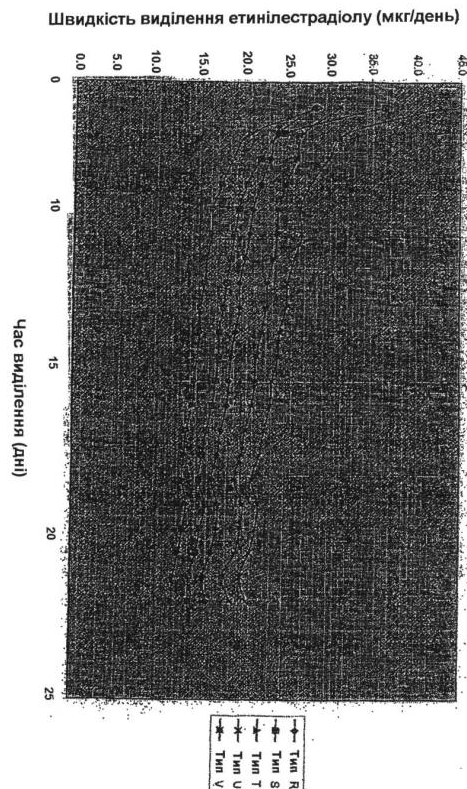
Fig. 18



Фіг. 19



Фіг. 20



Фіг. 21