



(11) *Número de Publicação:* PT 840591 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
A61J007/00 A A47G021/18 B

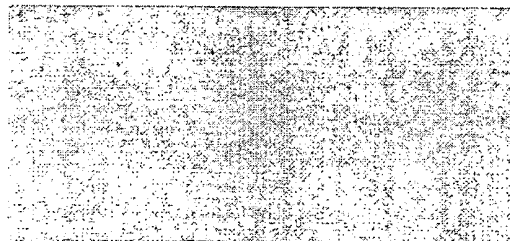
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

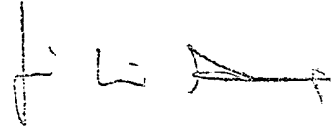
<b>(22) Data de depósito:</b> 1996.07.17	<b>(73) Titular(es):</b> ALZA CORPORATION 950 PAGE MILL ROAD, P.O. BOX 10950 PALO ALTO, CA 94303-0802 US
<b>(30) Prioridade:</b> 1995.07.21 US 131995 1996.01.03 US 582544	<b>(72) Inventor(es):</b> PATRICK WONG, S.-L. US HOWARD B. ROSEN US PHYLLIS L. GARDNER US NATHAN ROTH US
<b>(43) Data de publicação do pedido:</b> 1998.05.13	<b>(74) Mandatário(s):</b> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT
<b>(45) Data e BPI da concessão:</b> 2001.03.14	

(54) *Epígrafe:* SISTEMA PARA ADMINISTRAÇÃO DE UNIDADES DISCRETAS POR VIA ORAL

(57) *Resumo:*

SISTEMA PARA ADMINISTRAÇÃO DE UNIDADES DISCRETAS POR VIA ORAL





## DESCRIÇÃO

### "SISTEMA PARA ADMINISTRAÇÃO DE UNIDADES DISCRETAS POR VIA ORAL"

A presente invenção refere-se à administração oral de um agente activo. Mais particularmente, um dispositivo para administração de uma formulação de um agente activo sob a forma de unidades discretas misturadas com um fluido, através da inserção das unidades discretas numa câmara da formulação do agente activo vazia. Um retentor numa primeira extremidade da câmara impede a libertação das unidades discretas da primeira extremidade da câmara, permitindo simultaneamente, o fluxo do fluido quando a sucção é aplicada na segunda extremidade da câmara. As unidades discretas podem ser, facilmente, engolidas em conjunto com o fluido que passa através da câmara.

Comprimidos, cápsulas, pílulas e muitos outros tipos de dispositivos têm sido utilizados para administração oral de agentes activos. Estas formas são relativamente fáceis de fabricar e convenientes para utilizar em hospitais ou outras organizações institucionais ou em casa. Muitos tipos diferentes de agentes activos têm sido incorporados em tais formas de dosagem - variando de analgésicos a antibióticos e hormonas.

Existem pacientes que, devido à idade ou enfermidade, têm dificuldade de engolir formas de dosagem orais sólidas. De acordo com Kikendall et al., *Digestive Diseases and Sciences* 28:2(1983), existiram 221 casos documentados entre 1970 - 1982 de lesão esofágica induzida por comprimidos ou cápsulas. Os medicamentos mais frequentemente implicados eram tetraciclina (108 casos),

brometo de emepromium (36 casos), cloreto de potássio (16 casos) e sais ferrosos (12 casos).

A EP-A-0 383 503 descreve um sistema tubular para a administração de um agente terapêutico sob a forma de fluxo livre a um paciente. O agente terapêutico é preso no interior de um tubo, por uma rede fixa, permeável aos fluidos ou no interior de um anel formado no tubo. Quando o fluido é puxado através do tubo pelo paciente, o agente terapêutico é transportado da rede estática ou do anel pelo fluido e administrado ao paciente.

Permanece a necessidade de formas de dosagem orais que sejam fáceis de usar e fabricar quando se evita engolir um sistema sólido de grandes dimensões.

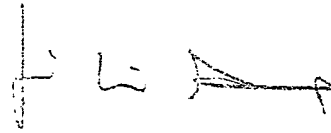
De acordo com a presente invenção, descreve-se um sistema de administração de um agente activo oral de acordo com o reivindicado na reivindicação 1 abaixo.

Numa forma de realização, as unidades discretas contidas no interior da câmara encontram-se sob a forma de partículas.

Numa segunda forma de realização, as unidades discretas contidas no interior da câmara encontram-se sob a forma de formas de dosagem com múltiplos agentes activos.

A presente invenção descreve um dispositivo para a administração oral de uma formulação de um agente activo sob a forma de unidades discretas que sejam fáceis de fabricar e utilizar e que possam administrar uma quantidade pré-determinada de agente activo.

O termo "formulação do agente activo" diz respeito ao agente activo ou medicamento opcionalmente em combinação



com suportes farmacologicamente aceitáveis e ingredientes inertes adicionais.

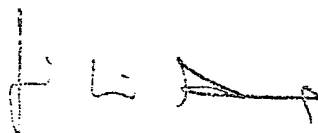
O termo "unidades discretas" diz respeito à formulação do agente activo sob a forma sólida ou dividida.

Uma "forma de dosagem oral" como é descrita de acordo com a presente invenção, significa a formulação do agente activo quando colocada numa unidade discreta que é capaz de manter a sua configuração física e integridade química quando incorporado no interior do sistema de administração.

Como são utilizados de acordo com a presente invenção, os termos "quantidade terapêuticamente efectiva" ou "taxa terapêuticamente efectiva" referem-se à quantidade ou taxa do agente activo necessário para alcançar o resultado desejado, muitas vezes benéfico.

O termo "retentor da formulação do agente activo" refere-se a uma válvula, tampão ou restrição, ou sistema semelhante que impede a passagem da formulação do agente activo através do dispositivo. Por "retentor da formulação do agente activo de passagem do fluido" é entendido uma válvula, tampão, restrição ou sistema semelhante, que permite a passagem de fluidos mas não permite a passagem de outros ingredientes tais como a formulação de agente activo que está contida no dispositivo de administração.

Os dispositivos de administração de acordo com a presente invenção, têm utilidade quando é inconveniente ou inseguro utilizar formas de dosagem orais tais como cápsulas ou comprimidos. Os dispositivos podem ser particularmente úteis nas populações de pacientes geriátricos ou pediátricos mas podem também ser úteis para aqueles que têm dificuldade de engolir cápsulas ou comprimidos. Um dispositivo de



administração simples ou vários dispositivos podem ser administrados a um paciente durante um programa terapêutico.

De seguida encontra-se uma descrição sob a forma de exemplo, apenas com referência às figuras que acompanham as formas de realização de acordo com a presente invenção.

Nas figuras:

A Fig. 1A é uma vista em corte de uma forma de realização do dispositivo de administração de acordo com a presente invenção sob a forma preparada antes de ser colocado num meio líquido. A Fig. 1B é uma vista em corte ampliada da primeira extremidade do dispositivo da Fig. 1A.

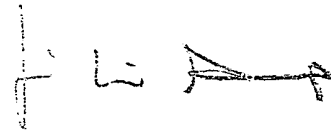
A Fig. 2A apresenta o dispositivo da Fig. 1A após a colocação num meio líquido e administração de uma parte da formulação do agente activo. A Fig. 2B é uma vista em corte ampliada da secção média do dispositivo da Fig. 2A.

A Fig. 3A apresenta o dispositivo da Fig. 1A após a administração completa da formulação do agente activo. A Fig. 3B é uma vista em corte ampliada da segunda extremidade do dispositivo da Fig. 3A.

A Fig. 4A é uma perspectiva transversal, a Fig. 4B é uma perspectiva inferior e as Figs. 4C e 4D são perspectivas superiores de uma segunda forma de realização do dispositivo de administração de acordo com a presente invenção sob a forma preparada.

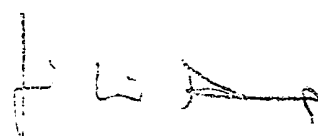
A Fig. 5 é uma vista em corte de uma terceira forma de realização do dispositivo de administração de acordo com a presente invenção sob a forma preparada.

A Fig. 1A apresenta, numa perspectiva transversal, uma forma de realização do dispositivo de administração de



acordo com a presente invenção. O dispositivo encontra-se sob a forma preparada antes da colocação num fluido. O dispositivo de administração 1 é apresentado na Fig. 1A compreendendo uma câmara da formulação do agente activo vazia 10 com uma primeira extremidade 16 e uma segunda extremidade 18. Contidos no interior da câmara 10 estão a formulação do agente activo 12 e o retentor da formulação do agente activo de passagem do fluido 14. O retentor da formulação do agente activo de passagem do fluido 14 compreende a restrição 24 e um tampão de sentido único 28. O diâmetro da abertura 20 é mais pequeno que o tampão 28. Na forma de realização apresentada na Fig. 1A, a restrição é efectuada achatando a extremidade 16 da câmara 10. A segunda extremidade 18 da câmara 10 tem um retentor da formulação do agente activo 26 para evitar a libertação do tampão 28. Na forma de realização apresentada na Fig 1A, o retentor 26 é preparado achatando a extremidade 18 da câmara 10. A formulação do agente activo 12, que pode ser constituída por partículas de medicamento, partículas de medicamento revestidas ou pequenos comprimidos de libertação controlada, tanto por si só ou com suportes adicionais, é então colocada na câmara 10. A tampa 34 é colocada sob a segunda extremidade 18 da câmara 10 antes da utilização para evitar a libertação da formulação 12. A Fig. 1B é uma vista em corte ampliada do tampão 28, mostrando que, sob a forma preparada, o tampão 28 essencialmente, sela a primeira extremidade 16 da câmara 10, evitando desta forma, a libertação da formulação do agente activo 12 da primeira extremidade 16.

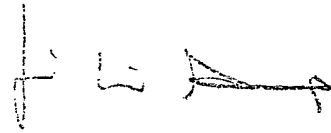
A Fig. 2A apresenta o dispositivo de administração 1 em operação após ter sido colocado no fluido 30. A primeira extremidade 16 do dispositivo de administração 1 é colocada no fluido 30 e a segunda extremidade 18 do dispositivo é colocada na boca do paciente. O paciente aspira na segunda extremidade 18 do dispositivo e uma mistura do fluido 30 e a formulação do agente activo 12 é administrada através da abertura 22 e para o interior da boca do paciente. Como é



apresentado na Fig. 2B, o tampão 28 funciona como válvula de sentido único. Quando a sucção é aplicada através do membro tubular 10, o tampão 28 é deformado, permitindo desta forma o fluxo do fluido em redor do tampão 28 como é apresentado através de setas 32. Quando termina a sucção, o tampão 28 relaxa e automaticamente sela a câmara 10 (ver Fig. 3B). O tampão 28 que tem uma densidade menor que 1, desloca-se para cima no membro tubular alongado, ajudando desta forma a administração da formulação do agente activo 12. A posição do tampão 28 na câmara 10 serve como um indicador da quantidade aproximada da formulação do agente activo 12 que foi realmente administrada.

A Fig. 3A apresenta o dispositivo de administração 1 após a administração da formulação de agente activo ter sido essencialmente completada. O tampão 28 estaciona adjacente à abertura 22 mas não sai da câmara 10 uma vez que o diâmetro da abertura é menor que o tampão 28 (ver Fig. 3B). A posição do tampão 28 adjacente à abertura 22 funciona como indicação de que toda a formulação de agente activo 12 que foi administrada.

A Fig. 4A é uma vista em corte de outra forma de realização do dispositivo de acordo com a presente invenção sob a forma preparada antes da colocação num fluido. Nesta forma de realização a câmara da formulação do agente activo 60 do dispositivo de administração 62 apresenta um diâmetro essencialmente uniforme ao longo de todo o seu comprimento. Sob a sua forma preparada, o retentor da formulação de agente activo de passagem de fluido 80 compreende um tampão 28 e uma tampa 64. A tampa 66 está colocada sobre a segunda extremidade 72 no extremo da câmara 60 e forma o retentor da formulação de agente activo 82. A tampa 64 colocada sobre a primeira extremidade 68 da câmara 60 é projectada de forma a permitir a livre passagem do fluido, mas impedir o deslocamento do tampão de sentido único 28 da primeira extremidade 68 da câmara 60. Como está representado na Fig.



4b, a tampa 64 pode ter um componente interno de forma cruzada 70, contudo, qualquer componente interno de forma conveniente é contemplado desde que permita a passagem do fluido mas não permita o deslocamento da válvula de sentido único 28. A tampa 66, colocada sobre a segunda extremidade 72 da câmara 60 é projectada de forma a permitir a livre passagem do líquido quando a sucção é aplicada pelo paciente, proporcionando uma forma de fechar a extremidade do dispositivo antes da utilização. Desta forma, a válvula de rotação 74 é colocada sobre a tampa 66. As perspectivas superiores tanto da tampa 66 como da válvula 74 são apresentadas na Fig. 4C. Esta configuração permite a livre passagem do fluido quando as secções abertas 76 estão alinhadas umas em relação às outras, e impede o fluxo de fluido quando as secções abertas 76 estão alinhadas com as secções fechadas 78. A Fig. 4D é uma vista superior do dispositivo da Fig. 4A quando as secções abertas 76 da válvula 74 são alinhadas com as secções fechadas 78 da tampa 66.

A Fig. 5 é uma vista em corte de uma forma de realização que é semelhante á apresentada na Fig. 1 mas a segunda extremidade de 120 da câmara da formulação do agente activo 122 não é achatada mas tem um retentor da formulação do agente activo 124, neste caso uma lingueta que pode ser puxada, deixa atrás uma protuberância 126 que impede a libertação do tampão 28 após a administração da formulação do agente activo 12.

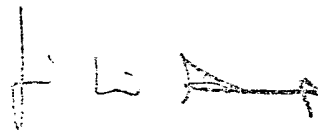
O agente activo em si pode encontrar-se sob a forma líquida, sólida ou semi-sólida. A formulação do agente activo que contém o agente activo pode ter material adicional tal como ligantes, materiais de revestimento ou estabilizantes de forma a que a formulação seja formada numa ou mais unidades discretas. As unidades discretas podem ser projectadas numa grande quantidade de formas para originar um perfil de administração de medicamento específico. Uma forma de

f l A

realização compreende uma formulação sob a forma de partículas. Geralmente, estas partículas têm um diâmetro entre cerca de 50 e 2000  $\mu\text{m}$ , normalmente um diâmetro entre cerca de 100 e 500  $\mu\text{m}$ . Quando as partículas têm um gosto desagradável, o gosto pode ser mascarado por métodos conhecidos de pessoas competentes na matéria. As partículas podem ser projectadas para originar administração imediata do agente activo, podem ser revestidas para libertação prolongada ou libertação em pulsos do agente activo a tempos controlados, ou podem ser projectados para originar uma combinação da administração imediata, pulsada e/ou prolongada do agente activo. As partículas podem ser revestidas com um revestimento entérico para originar uma administração dirigida do agente activo no alvo. Adicionalmente, podem existir formulações do agente activo que contenham mais do que um agente activo.

Noutras formas de realização, o agente activo pode estar na forma líquida e pode ser contido numa cápsula de gelatina mole ou no interior de uma forma de dosagem oral sólida. Estas formas de dosagem podem incluir, matriz ou outros tipos de comprimidos, drageias ou comprimidos alongados onde a relação comprimento para diâmetro é maior que um, cápsulas, bombas osmóticas elementares, tais como aquelas descritas na patente US No. 3 845 770, mini-bombas osmóticas, tais como aquelas descritas nas patentes US Nos. 3 995 631, 4 034 756 e 4 111 202 e sistemas osmóticos multicâmara conhecidos como bombas osmóticas de empurrar-puxar e empurrar-derreter tais como aquelas descritas nas patentes US Nos. 4 320 759, 4 327 725, 4 449 983 e 4 765 989 todas as quais são introduzidas aqui como referência.

Um método para a determinação do perfil de administração do agente activo a partir de formas de dosagem sólidas pode ser calculado da seguinte forma:



$$n = x + y + z$$

n = número total de unidades discretas no dispositivo

x = unidades discretas de libertação imediata

y = unidades discretas de libertação constante

z = unidades discretas de libertação retardada

A libertação constante será obtida quando  $x = z = 0$ ; a libertação em dois pulsos ocorrerá quando  $y = 0$ ; e a libertação constante com um pulso inicial ocorrerá quando  $z = 0$ . Quando nenhum de  $x$ ,  $y$  ou  $z = 0$ , existirá uma libertação pulso/libertação constante/pulso. Tais sistemas aplicam-se a dispositivos de grande capacidade com a possibilidade de dosagem uma vez ao dia.

O termo "agente activo" refere-se a um agente, medicamento, composto, composição de material ou mistura derivada que origina alguns efeitos farmacológicos muitas vezes benéficos. Este inclui alimentos, suplementos alimentares, nutrientes, medicamentos, vitaminas e outros agentes benéficos. Como é utilizado aqui, os termos abaixo incluem qualquer substância activa fisiologicamente ou farmacologicamente que produz um efeito localizado ou sistémico num paciente. O medicamento activo que pode ser administrado inclui antibióticos, agentes anti-virais, anepiléticos, analgésicos, agentes anti-inflamatórios e broncodilatadores e podem ser compostos inorgânicos e orgânicos, incluindo, sem limitação, medicamentos que actuam nos nervos periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, os músculos esqueléticos, o sistema cardiovascular, músculos lisos, o sistema circulatório sanguíneo, pontos sinópticos, pontos de junção neuroreflector, sistemas endócrino e hormonal, o sistema imunológico, o

f l a

sistema reprodutor, o sistema esquelético, sistemas autocóides, sistemas alimentares e excretórios, o sistema de histamina e o sistema nervoso central. Agentes adequados podem ser seleccionados a partir de, por exemplo, polissacáridos, esteróides, hipnóticos e sedativos, energéticos psíquicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, relaxantes musculares, agentes antiparkinson, analgésicos, anti-inflamatórios, contractores musculares, antimicrobianos, antimalários, agentes hormonais incluindo contraceptivos, simpaticomiméticos, polipéptidos e proteínas capazes de efeitos fisiológicos indiretos, diuréticos, agentes de regulação de lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitas, neoplásticos, antineoplásticos, hipoglicémicos, agentes e suplementos nutricionais, suplementos de crescimento, gorduras, agentes oftálmicos, agentes anti-enterite, electrólitos e agentes de diagnóstico.

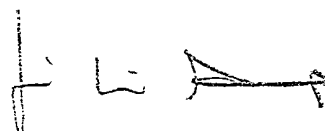
Exemplos de agentes activos úteis na presente invenção incluem edisilato de proclorperazina, sulfato ferroso, ácido aminocapróico, cloridrato de mecamilamina, cloridrato de procainamida, sulfato de amfetamina, cloridrato de metamfetamina, cloridrato de benzetamina, sulfato de isoproterenol, cloridrato de fenmetrazina, cloreto de betanecol, cloreto de metacolina, cloridrato de pilocarpina, sulfato de atropina, brometo de scopolamina, iodeto de isopropamida, cloreto de tridihexetilo, cloridrato de fenformina, cloridrato de metilfenidato, colinato de teofilina, cloridrato de cefalexina, difenidol, cloridrato de meclizina, maleato de tietilperazina, anisindiona, tetranitrato de eritritilo difenadiona, digoxina, isofluorato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, clorpropamida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina de alumínio, metotrexato, sulfisoxazolo, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de cortisona, dexametasona e seus derivados tais como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-b-estradiol, estradiol de etinilo, 3-

f l a

metiléster de etinilestradiol, prednisolona, acetato de 17-b-hidroxiprogesterona, 19-nor-progesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, aspirina, acetaminofeno, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, clorpromazina, metildopa, dihidroxifenilalanina, gluconato de cálcio, cetoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, captopril, mandol, quanbenz, hidroclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenbufeno, fluprofeno, tolmetina, alclofenac, mefenamic, flufenamic, difuninal, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lidoflazina, tiapamil, galopamil, amlodipina, mioflazina, lisinopril, enalapril, captopril, ramipril, enalaprilat, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidil, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina e imipramina. Outros exemplos são proteínas e péptidos que incluem, mas não são limitados a insulina, colchicina, glucagon, hormona estimulante da tiróide, hormonas da paratiróide e pituitária, calcitonina, renina, prolactina, corticotrofina, hormona tirotrópica, hormona estimulante do folículo, gonadotropina coriónica, hormona de libertação da gonadotropina, somatotropina bovina, somatotropina porcina, oxitocina, vasopressina, prolactina, somatostatina, lipressina, pancreozimina e hormona luteinizante.

Deve ser compreendido que mais do que um agente activo pode ser incorporado na formulação do agente activo num dispositivo de acordo com a presente invenção, e que a utilização do termo "agente" de maneira alguma exclui a utilização de dois ou mais agentes.

Os agentes podem tomar várias formas, tais como moléculas polares ou apolares, solúveis ou insolúveis,



componentes de complexos moleculares ou sais farmacologicamente aceitáveis, não irritantes.

A quantidade do agente activo empregue no dispositivo de administração será aquela quantidade necessária para administrar uma quantidade terapêuticamente efectiva do agente para atingir o resultado desejado. Na prática, este varia largamente dependendo do agente particular, da gravidade da condição e o efeito terapêutico desejado. Contudo, o dispositivo é geralmente útil para agentes activos que têm de ser administrados em doses relativamente grandes de cerca de 100 mg a 5000 mg, geralmente na gama de cerca de 250 mg a cerca de 2500 mg. Contudo, uma vez que os dispositivos podem também ser úteis em pacientes pediátricos, também são contempladas aqui doses nas gamas de 25 a 250 mg.

Materiais representativos para formarem os dispositivos incluindo a câmara da formulação do agente activo, o membro tubular alongado, as tampas e linguetas, incluem, sem limitação, papel, plástico tal como copolímeros de propileno/estireno, polipropileno, polipropileno de alta densidade, polipropileno de baixa densidade e semelhantes. Geralmente, os dispositivos têm um diâmetro interno de entre cerca 3 e 8 mm e uma espessura de parede de entre cerca de 0,1 e 0,4 mm. Os dispositivos apresentam um comprimento entre cerca de 10 e 30 cm.

O retentor da formulação do agente activo de passagem do fluido permite o fluxo livre do meio líquido mas impede a passagem da formulação do agente activo do dispositivo antes da administração. Quando o retentor compreende um tampão ou válvula de sentido único, o tampão ou válvula sela o tubo à pressão atmosférica. Quando se aplica a sucção, o fluido será puxado pela entrada e para o interior da câmara da formulação do agente activo. Além disso, o tampão tem uma densidade menor do que um, de forma a que

ascenda ao topo sendo a formulação do agente activo colocada na cavidade oral. Quando a sucção não é aplicada, o tampão permanece na posição mais elevada que atingiu durante a sucção. O tampão pode ser preparada a partir de espuma de polietileno de células fechadas tal como EthaFoam®. Outras formas de tampões de sentido único podem ser um balão de material elastomérico, uma válvula de esfera mecânica de sentido único e semelhantes.

O fluido que é utilizado para suspender a formulação do agente activo por sucção através da câmara da formulação do agente activo é preferencialmente qualquer líquido com bom sabor incluindo mas não limitado a água, sumo, leite, soda, café, chá, etc. Deve-se tomar cuidado de forma a assegurar a compatibilidade do fluido com a formulação do agente activo.

Os exemplos seguintes são ilustrativos da presente invenção. Não são elaborados como limitativos do objectivo da presente invenção.

#### EXEMPLOS

##### Exemplo 1

Preparou-se um dispositivo de acordo com a presente invenção da forma seguinte. Palhas de tamanho grande com um diâmetro interno de 0,21 polegadas e um comprimento de 8 polegadas foram seladas pelo calor numa das extremidades. O selo foi parcialmente quebrado de forma a que o tampão de sentido único não pudesse escapar. A extremidade parcialmente selada foi envolvida por metade de uma cápsula de gelatina dura tamanho 1. Micropartículas de 600 mg com um tamanho de partícula de 0,5 mm de Micro-K Extencap® (A.H. Robins) revestidas com um membrana de cloreto de potássio foram colocadas no interior da extremidade aberta da palha. Um tampão de sentido único feito de espuma de polietileno de

células fechadas, Microfoam® (DuPont) foi cortado para se ajustar de forma precisa no interior da palha. O tampão foi então colocado no interior da palha, no cimo das partículas Micro-K.

Durante a operação, a extremidade da palha com o tampão foi colocado num copo de água e a cápsula de gelatina protectora no cimo da palha foi retirada. Aplicando lentamente a sucção através da extremidade selada parcialmente, as partículas de 600 mg Micro-K foram sugadas para dentro da boca e engolidas facilmente.

#### Exemplo 2

Preparou-se o dispositivo de acordo com o Exemplo 1, mas em vez de Micro-K, o conteúdo de uma cápsula Contact® de 12 horas (SmithKline Beechem), um acção nasal fácil contínua descongestionante/antihistamínico contendo 25 mg de fenilpropanolamina e 12 mg de maleato de clorfeniramina foi inserida na palha. As micropartículas situaram-se na gama de entre cerca de 0,5 e 1,0 mm. As partículas foram sugadas para dentro da boca como foi descrito no Exemplo 1.

Lisboa, 19 de Março de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

*h ~ At*

## REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de administração oral de um agente activo para administração de uma formulação de um agente activo sob a forma de unidades discretas misturadas com um fluido, compreendendo o referido sistema:

uma câmara de formulação do agente activo vazia (10, 60, 122), possuindo a referida câmara uma primeira extremidade (16, 68) e uma segunda extremidade (18, 72, 120) e contendo a formulação do agente activo (12) sob a forma de unidades discretas, sendo as referidas extremidades adaptadas para a passagem do fluido durante a administração da formulação do agente activo; e um retentor da formulação do agente activo de passagem do fluido (14, 28, 80) na referida câmara da formulação do agente activo para impedir a libertação das unidades discretas da primeira extremidade da câmara permitindo a entrada do fluido para dentro da câmara;

o referido sistema de administração é caracterizado pelo referido retentor (28) ser transportável para a referida segunda extremidade (18, 72, 120) com a entrada do fluido no sistema.

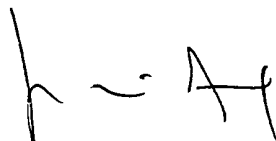
2. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 1 compreendendo ainda um retentor da formulação do agente activo (26, 82, 124) na segunda extremidade (18, 72, 120) da câmara da formulação do agente activo (10, 60, 122) para impedir a libertação da referida formulação do agente activo da referida segunda extremidade antes da utilização.
3. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 1 onde as referidas unidades discretas são seleccionadas a partir de um grupo constituído por partículas, formas de dosagem orais e combinações derivadas.

4. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 3 onde as referidas unidades discretas produzem uma administração prolongada do agente activo da referida formulação.
5. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 3 onde as referidas unidades discretas produzem uma administração imediata do agente activo da referida formulação.
6. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 3 onde as referidas unidades discretas produzem uma administração em pulsos controlados do referido agente activo da referida formulação.
7. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 3 onde as referidas unidades discretas compreendem formas de dosagem oral que contêm uma camada osmótica e uma camada do agente activo.
8. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 1 onde o referido retentor da formulação do agente activo compreende um tampão de sentido único (28).
9. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 8 onde a posição do tampão (28) é um indicador da extensão da administração do agente activo.
10. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 1 compreendendo ainda uma tampa (64) rodeando concentricamente a primeira extremidade (16) da câmara.
11. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 2 onde o referido retentor da formulação do agente activo (82) na segunda extremidade (18) da câmara compreende uma válvula de rotação (74).

12. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 2 onde o referido retentor da formulação do agente activo (124) na segunda extremidade (18) da câmara compreende um estrangulamento (126) na segunda extremidade da segunda extremidade da câmara (18).
13. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 2 onde o referido retentor da formulação do agente activo (82) na segunda extremidade (18) da câmara compreende uma tampa amovível (66).
14. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 1 onde a referida formulação do agente activo compreende um agente activo seleccionado a partir de um grupo que consiste em antibióticos, agentes antivirais, anepiléticos, analgésicos, agentes anti-inflamatórios e broncodilatadores.

Lisboa, 19 de Março de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'H' followed by a tilde-like symbol and another stylized 'H'.

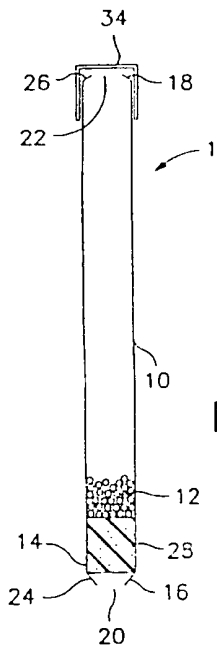
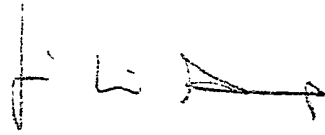


FIG. 1A

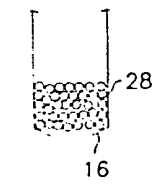


FIG. 1B

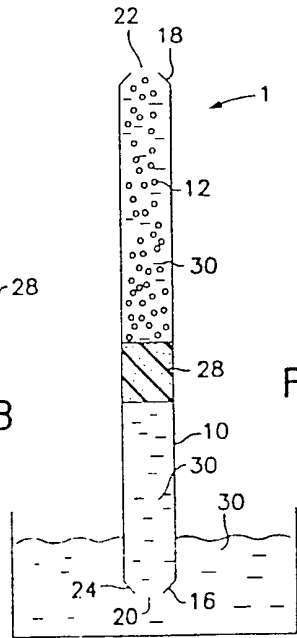


FIG. 2A

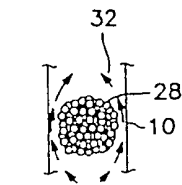


FIG. 2B

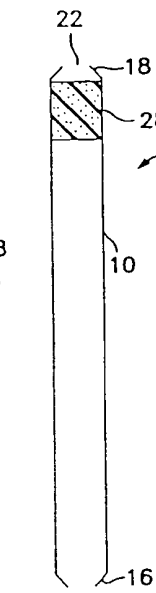


FIG. 3A

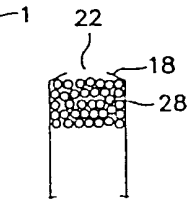


FIG. 3B

Handwritten scribbles or marks at the top of the page.

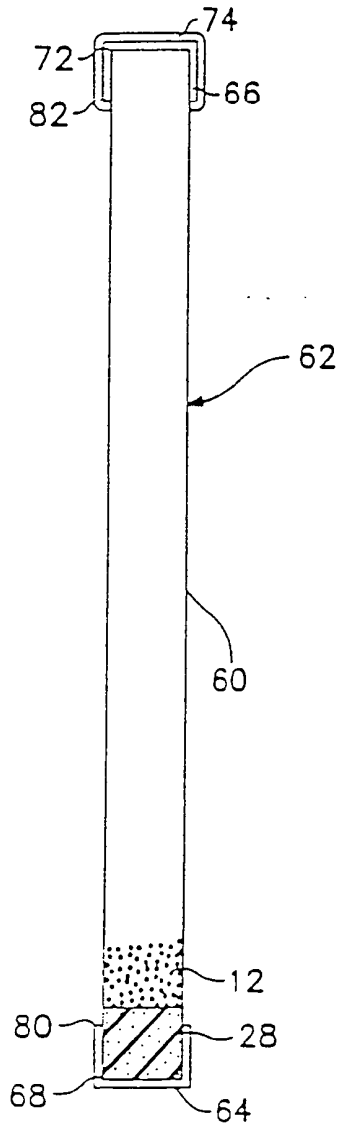


FIG. 4A

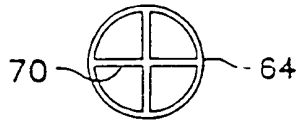


FIG. 4B

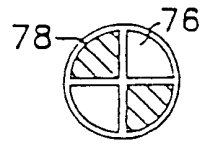


FIG. 4C

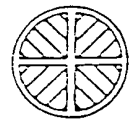


FIG. 4D

FIG. 5

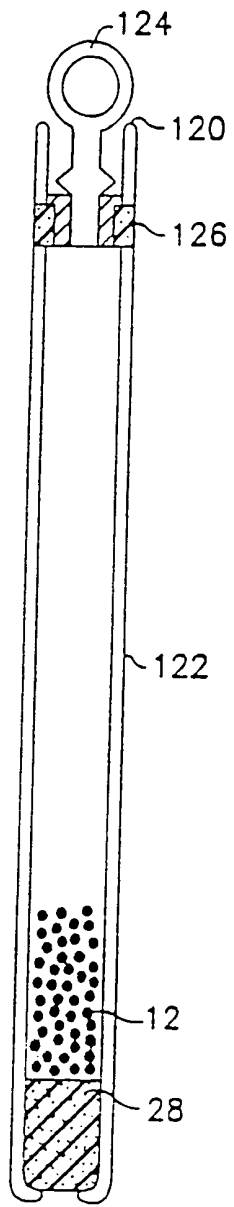


FIG. 5