

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO.

N.º 099339 P

REQUERENTE: ALZA CORPORATION, americana, (Estado de Delaware); industrial, com sede em 950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94303-0802, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "DISPOSITIVO ACTUADO OSMOTICAMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO PROGRAMÁVEL DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS E SERINGA DE ACCIONAMENTO OSMÓTICO QUE O CONTÉM"

INVENTORES: FELIX THEEUWES e SU IL YUM

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

nos Estados Unidos da América em 29 de Outubro de 1990
sob o n.º 07/605,593

W. J. J. J.

R E S U M O

A invenção refere-se a uma seringa (20, 60) accionada osmoticamente utilizada para a administração duma composição farmaceutica contendo um fármaco, com um perfil de velocidades pré-determinadas durante múltiplos periodos de tempo. A seringa (20, 60) é accionada por um dispositivo osmótico (10) que possui uma parede (12) com uma forma tal que contém um agente osmótico (17) e/ou meios produtores de gás (19), por exemplo, uma mistura efervescente. A parede (12) é feita dum material semipermeável e/ou microporoso, que é permeável a um líquido externo (por exemplo, água) mas que é substancialmente impermeável ao agente osmótico (17) e ao gás produzido pelos meios geradores de gás (19). A parede (12) possui uma passagem (13) para proporcionar um percurso de passagem para o fluido de accionamento produzido pelo dispositivo (10). O(s) agente(s) osmótico(s) (17) e/ou os meios produtores de gás (19) são colocados no dispositivo (10) de forma a accionarem o dispositivo (10) com diferentes velocidades de bombeamento (R_1 , R_2) durante períodos de tempo sequenciais (t_0 a t_1 e t_1 a t_2).

W. J. J. J. J.

CAMPO TÉCNICO

A invenção refere-se a uma seringa accionada osmoticamente para administração de uma composição farmacêutica, e em particular para administração de uma composição farmacêutica com um perfil de administração programável num ambiente de utilização.

ENQUADRAMENTO GERAL DA
TÉCNICA

Durante a década passada, dedicaram-se muitas pesquisas ao desenvolvimento de novos e úteis dispositivos para administração de composições farmacêuticas em ambientes de utilização do seu receptor. Por exemplo, Theewes na Patente Norte Americana Nº 3.760.984 refere-se a um dispositivo de administração osmótica que compreende um recipiente interior desmoronável, tendo na sua superfície exterior uma camada de um soluto osmótico e uma camada circundante de um polímero permeável ao fluido e impermeável ao soluto. Wichterle na Patente Norte Americana Nº 3.971.376 refere-se a um dispositivo que compreende uma cápsula com uma parede unitária formada por um material elástico substancialmente desmoronável, que mantém um volume constante e adaptado para se implantar subcutaneamente. Pode-se embeber um tecido textil na parede da cápsula. O tecido reforça a parede e funciona como um reforço.

h. J. J. J.

Eckenhoff e outros na Patente Norte Americana Nº 3.987.790 refere-se a um outro dispositivo de administração osmótica, que contem uma membrana exterior de retenção da forma, a qual é suficientemente rígida para ser substancialmente indeformável mediante a pressão hidrostática exercida pela água que passa através da membrana. Higuchi e outros na Patente Norte Americana Nº 3.995.631 refere-se a um dispositivo (Figura 4) que compreende um saco interior flexível, contendo uma formulação do fármaco. O saco separa-se do fármaco a partir de um material soluto osmoticamente eficaz. Tanto o fármaco como o soluto estão contidos num recipiente, que tem uma parede exterior, que é, pelo menos parcialmente semipermeável. Nakano e outros na Patente Norte Americana Nº 3.995.632 refere-se a um dispositivo semelhante, o qual incorpora uma barreira móvel dentro do recipiente. A barreira divide o recipiente em dois compartimentos, um contém o soluto e o outro contém o fármaco. O compartimento que contém o soluto tem uma parede exterior, que é, pelo menos, em parte, semipermeável. Este compartimento funciona como um condutor osmoticamente para o dispositivo. Theewes na Patente Norte Americana Nº 4.410 328 refere-se a um dispositivo com bomba / seringa accionado osmoticamente. O condutor osmótico neste dispositivo compreende um comprimido de um soluto osmótico, tal como o cloreto de sódio, revestido com uma membrana semipermeável, em que se fez um orifício para administração do fluido através dela. O afluxo do líquido dentro do dispositivo osmótico, devido à natureza homogênea do comprimido do soluto osmótico, é constante e por conseguinte, a velocidade de administração da solução a partir do dispositivo osmótico dentro do compartimento de accionamento da seringa é também constante. Consequentemente, o dispositivo com bomba/seringa funciona num "estado estacionário" ou modo "fónico", o qual se caracteriza por uma velocidade controlada embora constante da administração do fármaco.

W. J. J. J.

Pop¹ e outros na Patente Norte Americana Nº 4.723.958 refere-se a um dispositivo de distribuição do fármaco accionado osmoticamente. O sistema de administração proporciona um perfil intermitente para administração do fármaco o qual se realiza através da utilização de camadas alternadas do fármaco activo e de camadas inertes. Neste dispositivo tal como no dispositivo referido na Patente Norte Americana Nº 4.410.328, o afluxo de líquido dentro do condutor osmótico devido à natureza homogénea do soluto osmótico, é constante. Por conseguinte, a velocidade a que as camadas alternadas são empurradas para fora do dispositivo, é também constante. Embora este dispositivo proporcione algum controlo quando ocorrem os impulsos da administração do fármaco, não há nenhum controlo sobre a velocidade a que o fármaco é administrado, durante os impulsos.

Theewes na Patente Norte Americana Nº 4.036.228 menciona um dispositivo de administração osmótica, que utiliza um meio que liberta o gás tal como uma mistura efervescente, para administrar um fármaco que é insolúvel na água a uma velocidade controlada. A mistura efervescente é osmoticamente activa, o que leva a água a passar através da parede exterior semipermeável. A água reage com a mistura efervescente de modo a produzir um gás, que é bombeado para fora de um orifício de administração. O gás bombeado transporta o fármaco insolúvel para o ambiente de utilização desejado.

Embora os dispositivos mencionados anteriormente sejam utilizados para a administração de muitas composições farmacêuticas, e embora representem uma contribuição válida para a técnica da administração, houve necessidade na técnica de providenciar um dispositivo, que possa administrar uma composição farmacêutica num ambiente de utilização a uma velocidade de administração controlada e não constante, a fim

W. J. J. J. J.

de tornar óptimo o tratamento de um paciente.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um dispositivo de distribuição accionado osmoticamente, e um dispositivo osmótico para esse fim, de modo a administrar continuamente uma composição farmacêutica num ambiente de utilização. O dispositivo compreende um corpo da seringa com um êmbolo deslocável no seu interior, dividindo este o corpo da seringa num compartimento que contém a composição farmacêutica e num compartimento de accionamento. Um dispositivo osmótico é colocado adjacentemente ao compartimento de accionamento da seringa. O dispositivo osmótico compreende uma parede com uma forma tal que envolve meios para a formação dum fluido de accionamento, que inclui um soluto osmótico, o qual é soluvel no líquido exterior tem uma passagem através da parede para deixar passar o fluido de accionamento a partir do dispositivo para o compartimento de accionamento da seringa. Pelo menos, uma parte da parede é constituída por um material que é permeável ao líquido exterior e tem um suficiente grau de impermeabilidade em relação ao soluto osmótico, de modo a se estabelecer uma diferença de pressão osmótica através da parede, quando esta é exposta ao líquido exterior.

Em funcionamento, o líquido exterior embebe-se através da parte semipermeável da parede dentro do dispositivo osmótico, por meio da diferença de pressão osmótica. O líquido embebido forma uma solução do soluto e/ou um gás, que é bombeado através da passagem para dentro do compartimento de accionamento. O bombeamento da solução e/ou gás acciona o

W. J. J. J.

êmbolo de modo a administrar a composição farmacêutica a partir do compartimento que contem a composição, com um perfil de velocidade pré-determinado. O perfil de velocidade pré-determinado inclui uma primeira velocidade de administração durante um primeiro intervalo de tempo e uma segunda velocidade de administração durante um segundo intervalo de tempo, sendo a segunda velocidade diferente da primeira velocidade.

Os meios para a formação de um fluido de accionamento dentro do dispositivo osmótico compreendem preferivelmente um comprimido, que tem uma camada dum meio que liberta o gás e uma camada de um soluto osmoticamente activo. O comprimido produz dois fluidos de accionamento separados; um é um gás produzido pelo meio que liberta o gás e o outro é uma solução do soluto osmótico. A camada do meio que liberta o gás pode-se utilizar para produzir um impulso no perfil da velocidade de administração do dispositivo osmótico. Opcionalmente, pode-se empregar dentro do dispositivo osmótico, uma terceira camada de um soluto activo osmoticamente diferente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 representa uma vista em corte transversal de uma forma de realização de uma seringa accionada osmoticamente, de acordo com a presente invenção.

A Figura 2 representa uma vista em corte transversal de uma outra forma de realização de uma seringa accionada osmoticamente, de acordo com a presente invenção;

W. J. J. J.

= 8 =

A Figura 3 representa uma vista em perspectiva do dispositivo que se observa na Figura 1 e 2;

A Figura 4 representa uma vista aberta do dispositivo osmótico da Figura 3, em que se observa a estrutura interna do dispositivo;

A Figura 5 representa uma vista em corte transversal do dispositivo osmótico observado na Figura 3, feito ao longo da linha 5-5;

A Figura 6 representa uma vista aberta de uma outra forma de realização de um dispositivo osmótico, de acordo com a presente invenção;

A Figura 7 representa uma vista aberta de uma outra forma de realização de um dispositivo osmótico, de acordo com a presente invenção;

A Figura 8 representa uma vista aberta ainda de uma outra forma de realização de um dispositivo osmótico, de acordo com a presente invenção;

A Figura 9 representa um gráfico, em que se observa a velocidade de administração volumétrica de uma composição farmacêutica a partir de uma seringa accionada osmoticamente ao longo do tempo, utilizando a seringa o dispositivo osmótico ilustrado na Figura 4;

A Figura 10 representa um gráfico, em que se observa a velocidade de administração volumétrica de uma composição farmacêutica a partir de uma seringa accionada osmoticamente ao longo do tempo, utilizando esta o dispositivo osmótico ilustrado na Figura 6;

W. F. F. F. F.

A Figura 11 representa um gráfico, em que se observa a velocidade de administração volumétrica de uma composição farmacêutica a partir de uma seringa accionada osmoticamente ao longo do tempo, utilizando esta o dispositivo osmótico ilustrado na Figura 7; e

A Figura 12 representa um gráfico, em que se observa a velocidade de administração volumétrica de uma composição farmacêutica a partir de uma seringa accionada osmoticamente ao longo do tempo, utilizando esta o dispositivo osmótico ilustrado na Figura 8.

Nos desenhos e na memória, as partes relacionadas com as Figuras identificam-se por meio de números.

MANEIRAS PARA REALIZAR A INVENÇÃO

As Figuras 1 e 2 representam formas de realização diferentes de uma nova e útil seringa accionada osmoticamente, para distribuir uma composição farmacêutica líquida. As Figuras 3 à 5 representam uma forma de realização de um dispositivo osmótico utilizado para accionar a seringa e as Figuras 6 à 8 representam três formas de realização alternadas de dispositivos osmóticos utilizados para accionar a seringa.

Em relação à Figura 1, a seringa (20) compreende um corpo (22) com um êmbolo deslocável no seu interior (24). O êmbolo (24) separa o interior do corpo (22) contido num compartimento da composição (23) e num compartimento de accionamento (26). O êmbolo (24) forma uma vedação apertada do

W. J. J. J.

= 10 =

fluido, de maneira deslizando, com a superfície interna do corpo (22). O êmbolo (24) pode ser feito de borracha, nylon, politetrafluoroetileno e semelhantes. A seringa (20) tem um orifício para administração (25) o qual se pode dimensionar de modo a receber uma agulha hipodérmica, e cateter IV ou semelhantes. O corpo da seringa (22) pode-se fazer a partir de materiais bem conhecidos tais como metais ou plásticos que são relativamente inertes aos líquidos, com os quais entram em contacto e não irritam a pele. Exemplos de tais materiais são as poliolefinas tais como polipropileno e politileno; poliésteres, poliamidas, policarbonatos, aço inoxidável e alumínio. De todos estes, o polipropileno é o preferido. Quando a seringa (20) se utiliza como uma bomba de infusão portátil colocada fora do corpo do animal, é preferível utilizar-se um recipiente (30) com fluido adequado para accionar o dispositivo osmótico (10). Como está representado na Figura 1, o recipiente (30) que contém o líquido (40), liga-se à parte da extremidade (28) da seringa (20) mediante a utilização de meios que fixam, tal como roscas com parafusos (não representados na Figura). O recipiente (30) tem um ressalto anelar (35), para que quando o recipiente, (30) se liga à seringa (20), o dispositivo osmótico (10) se comprima apertadamente entre os ressaltos (27) e (35) com a passagem (13), que permite a passagem do fluido entre o interior do dispositivo (10) e o compartimento de accionamento (26). Preferivelmente, os ressaltos (27) e (35) proporcionam uma vedação apertada do fluido com o dispositivo osmótico (10), de modo a evitar, a saída do fluido de accionamento a partir do compartimento de accionamento comprimido (26) de dentro do recipiente (30). O recipiente (30) contém preferivelmente um material com mecha (41) tal como uma esponja ou um material com hidrogel. O material com mecha (41) mantém a parede (12) do dispositivo continuamente molhada independentemente do movimento ou orientação física da seringa e do conjunto do recipiente.

Alternadamente, a seringa accionada osmotica-
mente pode-se usar num ambiente aquoso (por exemplo, implanta-
da dentro do corpo de um animal), e neste caso não são neces-
sários o recipiente (30) nem o reservatório (40). A Figura 2
representa uma seringa accionada osmoticamente (60), a qual
está adaptada para se utilizar num ambiente aquoso. Ao contrá-
rio da seringa (20) (Figura 1), a seringa (60) não tem nenhum
recipiente (30) que segure o reservatório de um liquido. Em
vez disso, o dispositivo osmótico (10) liga-se à extremidade
da seringa (60) com a superfície inferior (11) (por exemplo,
o orifício oposto da superfície) do dispositivo osmótico (10)
exposta ao ambiente aquoso externo. O dispositivo (10) liga-
se à seringa (60), utilizando meios adequados de fixação, os
quais comprimem apertadamente o dispositivo (10) entre os res-
saltos (27) e (35). Preferivelmente, os ressaltos (27) e (35)
proporcionam uma vedação apertada do fluido de encontro ao
dispositivo osmótico (10).

Em funcionamento, as seringas (20) e (60) po-
dem-se encher com uma composição farmacêutica adequada medi-
ante a alimentação da composição farmacêutica através de uma
abertura da injeção do fluido (21). A abertura da injeção
(21) tem uma membrana de borracha que veda a abertura. Pode-
-se inserir uma agulha hipodérmica através da membrana de bor-
racha, a fim de injectar uma composição farmacêutica líquida
no compartimento (23). As composições que se podem distribuir
por meio das seringas (20) e (60) incluem os fármacos, anti-
bacterídeos, antifungicos, promotores do crescimento das
plantas, revestimentos, reagentes químicos, e semelhantes. In-
sere-se no âmbito da presente invenção utilizar uma seringa
(20) ou (60) que se tenha encluido previamente com uma dose
de uma composição farmacêutica líquida ou que se encha pelo
paciente, enfermeira ou médico imediatamente antes da utili-
zação.

W. J. J. J.

Aqueles peritos na técnica apreciarão certamente, que nos casos, em que seja desejável que as seringas (20) ou (60) comecem imediatamente a distribuição da composição farmacêutica, o êmbolo (24) é, preferivelmente, posicionado imediatamente adjacente ao dispositivo osmótico (10), a fim de reduzir o volume do compartimento (26) e assim, reduzir o tempo necessário para o dispositivo osmótico (10) encher o compartimento (26) com a solução bombeada e começar a bombear a composição farmacêutica a partir do compartimento (23). Alternadamente, o compartimento (26) pode-se encher com um líquido antes da instalação do dispositivo (10) a fim de reduzir o tempo de arranque do dispositivo. Em seguida, coloca-se o dispositivo osmótico (10) dentro da parte alargada da extremidade (28) da seringa (20) ou (60). É importante, orientar o dispositivo osmótico (10) com o orifício de administração (13) voltado para o êmbolo (24).

Assim, o corpo (30) (como está representado na Figura 1), ou a cobertura terminal (29) (como está ilustrado na Figura 2) liga-se, tal como por meio de parafusos ou molas à parte alargada (27), (28), fixando, assim, apertadamente o dispositivo osmótico (10), numa maneira de vedação do fluido entre os ressaltos anelares (27) e (35). Após a ligação do recipiente (30) à seringa (20), introduz-se um líquido (40) no recipiente (30) através da abertura (33). Preferivelmente, o líquido água esterilizada, mas também se podem usar outros líquidos. A pressão ambiente mantém-se dentro do recipiente (30) por meio de um respiradouro (34), que se prolonga através da parede do recipiente (30). O respiradouro (34) enche-se com um material que é permeável ao ar mas não é permeável ao líquido.

O conjunto que forma a seringa (20) pode-se segurar ou de outro modo fixar no doente com um cateter que se desloca da abertura para administração (25) até uma agulha (não representada) que penetra na pele. Alternadamente, a agulha pode-se inserir numa veia e a seringa utiliza-se com um dispositivo de infusão IV. Quando se usa a seringa accionada osmoticamente em combinação com uma agulha IV ou subcutânea, a agulha é preferivelmente formada de aço inoxidável e tem um diâmetro compreendido no intervalo entre cerca de 25 e 30.

Em funcionamento o líquido (40) passa através da superfície II da parede semipermeável (12) situada no dispositivo osmótico (10), onde forma uma solução do soluto osmótico (17). A solução é bombeada a partir do dispositivo osmótico (10) para dentro do compartimento (26). Após o compartimento (26) estar cheio, o bombeamento da solução a partir do dispositivo osmótico (10) leva a que o êmbolo (24) se desloque em direcção à abertura para administração (25), administrando-se, assim a composição farmacêutica a partir do compartimento (23) através da abertura (25).

Quando se utiliza a seringa (60), esta é simplesmente colocada na superfície II do dispositivo osmótico (10) exposta a um líquido, preferivelmente num ambiente líquido aquoso. O líquido passa através da parede (12) e o dispositivo (10) bombeia o fluido de accionamento da mesma maneira como se descreveu anteriormente em relação à seringa (20).

Uma importante característica da presente invenção é a capacidade em administrar uma composição farmacêutica tal como um fármaco com um perfil de velocidade pré-determinado de administração do fármaco não constante; a fim de otimizar o tratamento de um paciente. A selecção e distribuição

W. J. J. J.

= 14 =

dos materiais dentro do dispositivo osmótico (10) determinam o perfil da velocidade de administração do fármaco em relação à seringa.

As Figuras 3 à 8 ilustram vários exemplos de dispositivos osmóticos, os quais em conjunção com a seringa (20) ou seringa (60), podem administrar uma composição farmacêutica com perfis de velocidade de administração selecionados. Contudo a presente invenção não se limita às formas de realização representadas e aqueles peritos na técnica reconhecerão as numerosas variações que se podem realizar no perfil de velocidade de administração, utilizando as explicações aqui contidas.

Numa primeira forma de realização do dispositivo de distribuição osmótica compreende uma seringa do tipo representado na Figura 1 ou 2, que tem um dispositivo osmótico (10) do tipo representado nas Figuras 3 à 5. O dispositivo osmótico (10) compreende uma parede microporosa ou semipermeável (12) com uma forma que envolve um comprimido (16) de um soluto osmótico representado por 17. Um orifício de administração (13) através da parede semipermeável (12) proporciona o acesso ao interior do dispositivo osmótico (10). A parede (12) é permeável a um líquido exterior (isto é, o líquido no recipiente (30)) e tem um suficiente grau de impermeabilidade em relação ao soluto (17) contido dentro do dispositivo (10) de modo a estabelecer uma diferença de pressão osmótica através da parede (12), após a exposição da parede (12) ao líquido exterior. Quando o dispositivo (10) é exposto a um líquido, tal como água, o líquido passa através da parede (12) e forma uma solução do soluto (17). Como o líquido novo continua a passar através da parede (12), a solução do soluto (17) que se forma dentro do dispositivo (10) é bombeada através da passagem (13). Assim, quando se fixa o dispositivo os-

W. J. J. J.

mótico (10) dentro da parte terminal (28) da seringa (20) ou (60), a solução bombeada através da passagem (13) que entra no compartimento de accionamento (26), desloca-se eventualmente o êmbolo (24) a fim de administrar a composição farmacêutica (23).

Preferivelmente, coloca-se um anel com entalhe (14) dentro, do dispositivo (10). O anel (14) é feito de um material rígido, que não se dissolve tais como plástico, cerâmica, vidro e/ou metal rígidos. Para que o dispositivo osmótico (10) tenha potência e rigidez suficientes, para se usar com um condutor, osmótico numa seringa accionada osmoticamente, de acordo com a presente invenção, o anel (14) é preferivelmente constituído por um material com um moduhus yong de pelo menos cerca de 50.000 (3.500 kg/cm²) e uma resistência mecânica à compressão de 10% de pelo menos 20.000 psi. (1.400 kg/cm²).

Mais preferivelmente, o anel (14) é constituído por uma resina de acetilo ou material semelhante como se observa melhor nas Figuras 1 e 5, a superfície interior do anel (14) é dotada de uma pluralidade de entalhes (18), que se prolongam longitudinalmente. O anel pode-se formar, por exemplo, mediante maquinaria convencional ou técnicas de molde.

Devido ao anel (14) ser formado por um material rígido não dissolvente, a sua integridade estrutural não é afectada pelo bombeamento da solução através do dispositivo osmótico (10). Quando o soluto (17) dentro do dispositivo osmótico (10) se dissolve, o anel (14) proporciona um apoio estrutural rígido para a parede semipermeável (12). Assim, quando se administrar a solução do soluto (17), o dispositivo osmótico (10) retém a sua primeira forma e resistência mecânica,

W. F. A. M. M.

(por exemplo, é necessário uma pressão compressiva superior a 20.000 psi (1.400 kg/cm²)), para desmoronar o dispositivo osmótico (10). Mesmo depois de todo o soluto, (17) ter sido bombeado através dele. Os entalhes, que se prolongam longitudinalmente (18) no anel (14) proporcionam uma outra vantagem. Cada um dos entalhes (18) proporciona uma passagem aberta entre o anel (14) e a superfície circunferencial exterior do comprimido (16), de modo a transportar a solução líquida bombeada através do dispositivo osmótico (10). Nos dispositivos da técnica anterior, o volume total dentro da parede exterior semipermeável do dispositivo osmótico, era tipicamente ocupado pelo soluto osmoticamente activo ou outro material sólido. Antes que dispositivos osmóticos da técnica anterior pudessem iniciar o bombeamento da solução, o líquido embebido tinha primeiramente que se dissolver bastante no soluto, de modo a abrir uma passagem através e /ou em volta do comprimido do soluto. Isto originava um atraso inicial entre o intervalo de tempo em que o líquido começa a passar através da parede da membrana do dispositivo osmótico e o intervalo de tempo, em que o dispositivo osmótico inicia o bombeamento da solução para fora da passagem de administração. Os entalhes abertos (18) no anel (14) reduzem bastante o período de atraso inicial. Uma vez que os entalhes (18) estão inicialmente abertos (ver Figura 5), o líquido embebido não necessita de dissolver uma passagem do fluido através ou em volta de todo o comprimido (16), antes que a solução possa atingir a passagem (13). Por conseguinte, o anel (14) dotado de entalhes abertos (18) reduz bastante o tempo que é necessário para o dispositivo osmótico (10) iniciar o bombeamento da solução.

W. J. J. J.

O dispositivo osmótico (10) é feito por meio de uma primeira formação de um comprimido (16) de um material soluto sólido, em que se utiliza uma prensa convencional para a formação do comprimido. O comprimido formado (16) é então inserido no centro do anel (14). O anel (14), com o comprimido exercendo pressão nele (16) é então revestido com uma solução de um material adequado que forma uma película semipermeável, de acordo com os processos conhecidos para formar a parede semipermeável/microporosa (12). Finalmente, perfura-se a passagem (13) num lado do dispositivo osmótico (10), utilizando um cortador de perfuração, de laser, de corte com função, de cunho ou outra técnica conhecida para a formação de orifícios. Os dispositivos osmóticos (10) pode, opcionalmente possuir mais do que um orifício de administração (13). As dimensões máximas e mínimas para a passagem (13) são conhecidas na técnica. Outros processos de fabrico padrão descrevem-se na Modern Plastics Encyclopedia Vol. 46, pp. 62 à 70, (1969); no Remington's Pharmaceutical Science, 14th ed., pp. 1649-1968 (1970), publicado pela Mack Publishing Co. Easton, PA. em "The Theory and Practice Industrial Pharmacy", por Lachman, e outras, pp. 197 à 225, (1970), publicado pela Lea & Febiger, Philadelphia, PA.; e na Patente Norte Americana Nº 3.845.770.

Na primeira forma de realização do dispositivo osmótico (10) representado nas Figuras 3 à 5, o comprimido (16) contém apenas uma fracção da quantidade mínima de soluto (17) necessária para accionar o dispositivo (10) a uma velocidade de administração constante durante um intervalo de tempo necessário, para administrar toda a composição farmacêutica àquela velocidade. Em funcionamento, o líquido (por exemplo líquido 40) passa através da parede (12), onde forma uma solução saturada de soluto osmótico (17). O líquido é embebido

W. J. J. J.

através da parede (12), e a solução saturada é bombeada através da passagem (13), com uma primeira velocidade que se determina pelo equilíbrio entre a solução saturada e o líquido exterior. Quando o dispositivo osmótico (10) bombeia a solução saturada do soluto (17) para dentro do compartimento de accionamento (26) com a primeira velocidade, o êmbolo é forçado a deslizar para a frente no recipiente (22) e libertar a composição farmacêutica a partir do compartimento (23). Como o fluido de accionamento (isto é, a solução saturada) é um líquido e por conseguinte, substancialmente incompressível, a composição farmacêutica é administrada a partir do compartimento (23), substancialmente à mesma velocidade a que a solução saturada é bombeada a partir do dispositivo (10), por exemplo com a primeira velocidade.

Após o dispositivo (10) ter bombeado a solução saturada durante algum intervalo de tempo, a quantidade de soluto osmótico (17) no dispositivo (10) esgota-se e a concentração da solução formada no dispositivo (10) fica abaixo da saturação. Posteriormente, o líquido exterior passa através da parede (12) e forma uma não saturada de soluto (17), a qual é bombeada através da passagem (13) com uma segunda velocidade que é inferior à primeira velocidade. Ao contrário da primeira velocidade que foi substancialmente constante, a segunda velocidade é variável e diminui gradualmente com o tempo.

Quando o dispositivo osmótico (10) bombeia o novo fluido de accionamento não saturado através da passagem (13) para dentro do compartimento (26) com a segunda velocidade, o êmbolo (24) é forçado a deslizar para a frente no recipiente (22) e administrar a composição farmacêutica a partir do compartimento (23). Como a solução bombeada é substancialmente incomparável, a composição farmacêutica é administrada

W. J. J. J.

a partir do compartimento (23), à mesma velocidade a que a solução não saturada é bombeada a partir do dispositivo (10), por exemplo, com a segunda velocidade. Um perfil típico de velocidade de administração para uma seringa (20) ou (60), que tem o dispositivo osmótico (10) das Figuras 3 à 5, está representado na Figura 9. A seringa coloca-se um funcionamento por meio da exposição da parede semipermeável (12) com um líquido exterior, tal como o líquido (40) num recipiente (30). A velocidade de administração volumétrica da seringa sobe rapidamente durante a fase inicial de arranque. Após a fase inicial, a seringa administra a composição farmacêutica com uma primeira velocidade de administração R_1 , como está indicado pela parte substancialmente horizontal da curva.

Assim, durante o intervalo de tempo compreendido entre t e t , a seringa administra a composição farmacêutica a uma velocidade substancialmente constante R_1 . Cerca do tempo t_1 , o dispositivo osmótico (10) começa a bombear uma solução não saturada de soluto osmótico (17). Assim, depois do tempo t_1 , a concentração da solução do soluto (17) formada dentro do dispositivo osmótico (10) diminui gradualmente em direcção a zero. Do mesmo modo, a velocidade de bombeamento do dispositivo osmótico (10) diminui com o tempo após o tempo t_1 . Consequentemente, a seringa administra a composição farmacêutica durante o intervalo de tempo compreendido entre t_1 e t_2 a uma velocidade de administração que diminui gradualmente, R_2 . As seringas osmoticamente accionadas da técnica anterior, utilizam dispositivos osmóticos que são concebidos para administrar toda a dose da composição farmacêutica durante o intervalo de tempo, em que o dispositivo osmótico bombeia a solução saturada, isto é, durante o período de tempo compreendido entre t_0 e t_1 . Ao contrário dos dispositivos da técnica anterior, a primeira forma de realização do distribuidor accionado osmoticamente é intencionalmente concebido para

W. J. J. J.

= 20 =

administrar a composição farmacêuticamente durante um intervalo de tempo maior do que o intervalo de tempo durante o qual o dispositivo (10) bombeia o fluido de accionamento saturado, isto é, compreendido entre t_0 e t_1 . Assim, a seringa administra a composição farmacêutica com uma primeira velocidade R_1 , durante o intervalo de tempo compreendido entre t_0 e t_1 , a seguir ao qual, a seringa administra a composição farmacêutica durante o período de tempo compreendido entre t_1 e t_2 a uma velocidade de administração que diminui gradualmente, a qual é menor do que a primeira velocidade de administração R_1 . A fim de assegurar que o dispositivo osmótico (10) bombeia a solução saturada durante apenas uma parte do período da administração do fármaco (isto é, durante apenas uma parte do período de tempo compreendido entre t_0 e t_2 , o volume total da solução saturada bombeada pelo dispositivo (10) deve ter menor do que o volume da composição farmacêutica no compartimento (23) da seringa. Matematicamente, isto pode-se expressar da seguinte maneira:

$$\int_{t_0}^{t_1} R_d + LV$$

em que:

R - é a velocidade de bombeamento volumétrico do dispositivo osmótico (10);

t_0 - representa o tempo no instante em que o dispositivo osmótico (10) começa a bombear a solução (inicialmente saturada);

t_1 - representa o tempo no instante, em que o dispositivo osmótico (10) começa a bombear a solução não saturada ; e

W. J. J. J.

= 21 =

V - é o volume da composição farmacêutica no compartimento (23) da seringa.

O valor integral pode-se calcular experimentalmente, mediante o diagrama da velocidade de bombeamento volumétrico do dispositivo osmótico (10) como uma função de tempo com medição frequente da concentração da solução que está a ser bombeada a fim de se determinar o tempo no instante em que o dispositivo osmótico (10) deixa de bombear a solução saturada e começa a bombear a solução não saturada. O valor integral, calcula-se, então, por meio da medição da área sob a curva entre o tempo t_0 e o tempo t_1 .

Uma segunda forma de realização do distribuidor accionado osmoticamente compreende uma seringa do tipo representado na Figura 1 ou 2, que tem um dispositivo osmótico (10 a) do tipo representado na Figura 6. Esta segunda forma de realização utiliza um dispositivo osmótico (10a) que tem um comprimido com duas camadas (16), que compreende uma camada de um meio que liberta gás (19) preferivelmente uma mistura efervescente, e uma camada de um soluto osmótico (17). Quando o líquido passa através da parede (12) polha o meio que liberta gás (19), o qual reage de modo a formar um gás. O meio (19) compreende um material que, quando molhado pelo líquido exterior, reage de modo a formar um gás, tal como o dióxido de carbono. O meio que liberta gás (19) adequado para o objectivo da invenção é, numa forma de realização preferida, uma mistura ou composição efervescente. Geralmente, o meio que liberta gás (19), quando é constituído por uma mistura efervescente incluirá, pelo menos, um composto osmoticamente eficaz, por exemplo, bicarbonato de sódio, o qual apresenta um gradiente de pressão osmótica. Naquelas, aplicações, quando o meio que

liberta o gás apresenta um gradiente de pressão osmótica limitado, pode-se misturar homogênea ou heterógeneamente um composto osmoticamente eficaz com a camada do meio que liberta gás (19), no dispositivo osmótico (10).

Em funcionamento, estes compostos atraem os fluidos do dispositivo (10), molhando o meio que liberta gás (19) e levando os materiais da mistura a reagir e efervescer (por exemplo, produzir um gás). O gás que se produziu é bombeado para fora do dispositivo (10) comprime o compartimento (26) e desloca o êmbolo (24). Alternativamente, o meio (19) pode compreender um agente que reage directamente com o líquido embebido, de modo a formar um gás. O gás que se produziu durante a reacção passa ao longo dos entalhes abertos (18) e através da passagem (13), comprimindo assim o compartimento de accionamento (26). O aumento de pressão exercido no êmbolo (24), força-o a deslocar-se para a frente no recipiente (22), o que leva a seringa a administrar a composição farmacêutica através do orifício de administração (25) com uma primeira velocidade R1. Tipicamente, o meio (19) reage rapidamente após a exposição com o líquido embebido, de modo a formar um gás. Assim, a camada do meio que liberta gás (19) pode-se utilizar vantajosamente, de modo a proporcionar um impulso inicial de uma composição farmacêutica a um paciente.

O dispositivo osmótico (10a) pode-se fabricar por meio de técnicas usuais. Por exemplo, as camadas separadas do soluto osmótico (17) e o meio que liberta o gás sólido (19) são comprimidos, mediante equipamento convencional para comprimidos com duas camadas, num comprimido sólido (16) com um tamanho adequado para inserção no anel (14).

Um perfil típico de administração para uma seringa accionada osmoticamente, em que se utiliza o dispositivo osmótico (10a) da Figura 6, está representado na Figura 10.

Após o dispositivo (10a) se expôr a um líquido exterior, o meio que liberta o gás (19) torna-se molhado, por meio do líquido embebido, levando a que a reacção que liberta o gás se inicie.

Após a fase inicial de arranque, quando a velocidade de administração da seringa aumenta rapidamente a partir de zero, a seringa começa a administrar a composição farmacêutica com uma elevada primeira velocidade R1. A seringa administra a composição farmacêutica com velocidade R1, durante o período de tempo compreendido entre t0 e t1, durante o qual a reacção que liberta o gás ocorre. Durante esta reacção, a camada do soluto osmótico (17) permanece substancialmente intacta dentro do dispositivo osmótico (10a). Contudo, como o meio (19) é consumido pela reacção que liberta o gás, o líquido exterior que passa através da parede (12) começa a dissolver o soluto (17) e forma uma solução de soluto (17) dentro do dispositivo (10a). Como o novo líquido exterior passa através da parede (12), devido ao desequilíbrio entre o soluto (17) e o líquido externo, a solução dentro do dispositivo (10a) é bombeada através da passagem (13) para dentro do compartimento (26) com uma segunda velocidade R2. Após a reacção que liberta o gás estar completa (isto é, após o tempo t1 a velocidade de administração diminui com a velocidade inferior R2, a qual se determina mediante a velocidade de bombeamento da solução (do soluto 17), a partir do dispositivo (10a). A seringa, então continua a administrar a composição farmacêutica com uma velocidade de administração R2 substancialmente inferior. Durante o periodo de tempo compreendido

W. J. J. J.

= 24 =

entre t_1 e t_2 , a seringa é primeiramente accionada por meio de bombeamento do soluto osmótico (17) a partir do dispositivo osmótico (10a). Nesta forma de realização, a segunda velocidade R_2 (que é solução accionada) é muito mais inferior do que a primeira velocidade R_1 (que é gás accionado). Se a solução que se forma no dispositivo (10a) por saturada, o dispositivo bombeará a solução para dentro do compartimento (26) a uma velocidade substancialmente constante, enquanto que a solução, que se formou dentro do dispositivo (10a) permanece saturada.

O perfil da velocidade de administração da Figura 10 é particularmente útil nos casos, em que é desejável estabelecer rapidamente uma concentração particular de plasma no sangue da composição farmacêutica num paciente, a fim de se obter uma resposta farmacologicamente benéfica. A reacção que liberta o gás proporciona um impulso inicial na velocidade de administração da composição farmacêutica de modo a se obter o nível de concentração desejado de plasma no sangue. A duração do impulso (isto é, a duração do tempo compreendida entre t_0 e t_1) pode-se ajustar, mediante a variação da quantidade do meio que liberta o gás (19) estabelecida no dispositivo (10a). A velocidade de administração R_1 pode-se ajustar mediante a escolha do meio que liberta o gás (19) estabelecido no dispositivo (10a). Por exemplo se se desejar uma velocidade de administração inicial relativamente elevada R_1 , escolhe-se um meio que liberta o gás, o qual produz um volume de gás relativamente grande após a exposição com o liquido externo embebido, por exemplo, uma mistura de bicarbonato de sódio e um material acidico. Se se desejar administrar a composição farmacêutica com uma velocidade de administração inicial R_1 , durante apenas um curto periodo de tempo, pode-se limitar adequadamente a quantidade do meio que liberta o gás no dispositivo (10).

W. J. J. J.

= 25 =

Seguidamente ao impulso inicial, a segunda velocidade de administração pode-se atingir por exemplo, a um nível adequado, de modo a manter a concentração desejada de plasma no sangue, da composição farmacêutica.

Uma terceira forma de realização do distribuidor accionado osmoticamente compreende uma seringa do tipo representado na Figura 1 ou 2, com um dispositivo osmótico (10b) do tipo representado na Figura 7. O dispositivo osmótico (10b) tem um comprimido (16) composto por diferentes materiais que incluem uma camada de um meio que liberta o gás (19) e uma camada que contem dois solutos osmóticos diferentes (17a) e (17b). Os solutos osmóticos (17a) e (17b) têm graus de solubilidade que diferem no líquido que passa através da parede (12). A camada do meio que liberta o gás (19) funciona da mesma maneira, como se descreveu anteriormente em relação à forma de realização representada na Figura 6. O meio (19) é activado por meio do líquido exterior (por exemplo, o líquido 40) que passa através da parede (12), originando que ocorra uma reacção que liberta o gás. A reacção que liberta o gás comprime o compartimento (26), levando o êmbolo (24) a deslizar para a frente no recipiente (22), originando assim, que a seringa administre a composição farmacêutica a partir do compartimento (23) com uma primeira velocidade R_1 , durante um período de tempo compreendido entre t_0 e t_1 .

Após a reacção que liberta o gás estar substancialmente completa, o líquido continua a passar através da parede (12), devido ao desequilíbrio osmótico oleado entre um dos dois solutos (17a) e (17b) e o líquido exterior. Devido ao facto das suas solubilidades diferirem, os solutos (17a) e (17b) levam o dispositivo a bombear com diferentes velocidades de bombeamento sequenciais respectivamente R_2 e R_3 . Devido ao soluto (17a) envolver completamente e fechar o soluto

(17b), o soluto (17a) controlará a velocidade de bombeamento (r2), seguindo-se imediatamente o bombeamento accionado do gás (R1). Na forma de realização representada, o soluto (17a) tem uma maior solubilidade no líquido do que tem o soluto (17b), e por conseguinte, liberta uma maior pressão osmótica do que o soluto (17b). Assim, o soluto (17a) levará o líquido a passar através da parede (12) com uma velocidade mais elevada do que a velocidade a que o líquido passa através da parede (12), por meio do soluto (17b), isto é, R2 é maior do que R2.

A Figura 11 representa o perfil de administração da composição farmacêutica de uma seringa accionada osmoticamente, em que se utiliza o dispositivo osmótico (10b) da Figura 7. O perfil de administração inclui uma elevada velocidade de administração inicial R1, a qual é accionada pelo meio que liberta o gás (19) e que continua durante um período de tempo previamente determinado compreendido entre t_0 e t_1 , seguido imediatamente por uma velocidade média de administração da composição R2, a qual é accionada pelo soluto (17a) e que continua durante um período de tempo pré-determinado compreendido entre t_1 e t_2 , o qual é, por sua vez, seguido por uma baixa velocidade de administração da composição R3, que é accionada pelo soluto (17b) e que continua durante um período de tempo pré determinado após o t_2 . Aqueles peritos na técnica compreenderão que se pode utilizar o perfil de velocidade de administração representado na Figura 11, com grande vantagem para a administração dos fármacos que têm um impacto mais benéfico quando se administram com uma velocidade variável de administração. Por exemplo, certas medicações dietéticas têm maior impacto, quando se administram com velocidades de administração relativamente elevadas precisamente antes das refeições estabelecidas. Outras medicações podem-se

W. J. J. J.

= 27 =

administrar beneficemente com velocidades mais elevadas durante certas horas do dia, de modo a condizer com os ciclos circadianos do paciente. Aqueles peritos na técnica compreenderão que qualquer número de perfis de administração se pode configurar, de modo a satisfazer as necessidades de um paciente particular ou de uma composição farmacêutica particular. Uma quarta forma de realização do dispositivo accionado osmoticamente compreende uma seringa do tipo representado na Figura 1 ou 2, que tem um dispositivo osmótico (10c) do tipo representado na Figura 8. O dispositivo osmótico (10c) contém um comprimido (16) formado por uma camada interior de um meio que liberta gás (19), o qual é envolto por um soluto osmótico (17). A configuração do comprimido (16) representado na Figura 8 pode-se fazer, por exemplo, comprimindo primeiro um comprimido dos materiais que formam uma mistura efervescente. Em seguida, revestem-se os materiais comprimidos da mistura efervescente com o soluto osmótico (17), utilizando-se um revestimento conhecido ou técnicas de secagem de comprimidos. Em seguida, insere-se o comprimido (16) no anel (14). Por fim formam-se a parede (12) e a passagem (13), como se descreveu anteriormente.

O perfil de administração do fármaco para uma seringa accionada osmoticamente, que utiliza o dispositivo osmótico (10c) da Figura 8, está representado na Figura 12. O perfil de administração continua com uma primeira velocidade de administração baixa R1 compreendida entre t0 e t1. Após o tempo no instante t1, a reacção que liberta o gás ocorre, provocando um impulso no perfil da velocidade de administração compreendido entre o tempo t1 e t2, durante o qual se administra a composição com uma velocidade elevada R2.

A parede (12) do dispositivo osmótico (10) é formado, na sua totalidade ou pelo menos em parte, por uma membrana que possui permeabilidade a um líquido exterior tal como a água, enquanto é, ao mesmo tempo, substancialmente impermeável ao soluto osmótico (17) e ao gás produzido pelo meio que liberta o gás (19). Os materiais típicos para a formação da parede (12) incluem as membranas sintéticas semipermeáveis e /ou microporosas ou que ocorrem por meio natural conhecidas da técnica como membranas de osmose e de osmose inversa. Preferivelmente, a parede (12) é formada por um estér de celulose. Exemplos de materiais adequados para membranas incluem o acetato de celulose não plastificado que se utiliza comercialmente, o acetato plastificado de celulose, o acetato reforçado de celulose, o nitrato de celulose com 11% de hidrogénio, diacetato de celulose, triacetato de celulose, acetato de agar, triacetato de celulose, acetato betaglucano, triacetato beta glucano, acetato de celulose, acetato acetaldeído dimitilo, etil carbanato de acetato de celulose, acetato ftalato de celulose, acetato de metil carbanato de celulose, acetato succinato de celulose, acetato de dimetaminoacetato de celulose, etil carbonato de acetato de celulose, cloroacetato e acetato de celulose, etil oxalato e acetato de celulose, metil sulfonato de acetato de celulose, butil de sulfonato de acetato de celulose, propionato de acetato de celulose, sulfonato dep-folueno de acetato de celulose triacetato de goma de semente de alfarroba, hidroxietil de celulose acetilado com acetato de celulose, etileno-acetato de vinil hidroxilato, butirato acetato de celulose com uma viscosidade compreendida entre cerca de 10 segundos e 50 segundos butirato acetato de celulose contendo cerca de 17 por cento de butirilo combinado e cerca de 29,5 por cento de acetilo, acilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, membranas poliméricas armáticas que contém hidrogénio com permeabilidade

Assina

selectiva que apresentam permeabilidade à água e essencialmente não permitem a passagem do soluto membranas de osmose feitas a partir de epóxidos poliméricos membranas de osmose feitas a partir de copolímeros de um óxido alquilenos e de éter glicidil alquilico, polivretanas semipermeáveis, ácido poliactico ou poliglicolico semipermeável e seus derivados, membranas de película fina como é referido por Loebs e Sourijan na Patente Norte Americana Nº 3.133.132 as membranas de polielecrolitos associadas ionicamente, os polimeros formados pela coprecipitação de policatión e um polianião, como se descreveu nas Patentes Norte Americana Nºs 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006; 3.546.141; 3.173.876; derivados de poliestereno tal como poli(estirenosulfonato de sódio) e poli (benzilvinilo-trimutilo-cloreto de amónio) e semelhantes. Geralmente, as membranas utilizações têm uma permeabilidade de fluido osmótico compreendida entre 10 e 10 cm³/atm/hora, contra uma solução de soluto saturado à temperatura de utilização, enquanto possuem simultaneamente um grau suficiente de impermeabilidade ao soluto de modo a produzir uma diferença de pressão osmótica através da membrana e dentro do espirito da invenção.

Os compostos osmoticamente activos utilizados como o soluto osmótico (17) incluem compostos tais como sulfato de magnésio, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, cloreto de lítio, cloreto de potássio, sulfato de potássio, carbonato de sódio, sulfato de sódio, sulfato de lítio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, bicarbonato de cálcio sulfato de sódio, sulfato de cálcio ácido fosfato de potássio lactato de cálcio, succinato de magnésio, ácido citrico, ácido succínico, ácido tartárico, carbohidratos solúveis tais como rafinose, glucose, lactose, frutose, manitol, e sorbitol e suas misturas e semelhantes. De todos estes, os preferidos são o cloreto de sódio, cloreto de potássio, glucose e lactose.

efarm

O soluto osmoticamente activo pode também ser constituido por um polimero solúvel em água. O soluto sólido pode estar presente em qualquer forma fisica adequada tal como partículas, cristais, pastilhas, comprimidos, tiras, película, grânulos e semelhantes.

Nas seringas que se utilizam para administrar em fármaco por via intravenosa, a pressão osmótica da solução do soluto pode exercer a pressão sanguínea do animal (cerca de 10KPa nos seres humanos). A pressão osmótica do cloreto de sódio é suficientemente elevada de modo a superar a pressão sanguínea de um animal.

O meio preferido que liberta o gás (19) compreende uma mistura efervescente, que inclui pelo menos um material ácido preferivelmente sólido e um material básico preferivelmente sólido que se dissolve e reage num fluido aquoso que entra no dispositivo de modo a libertar a efervescência do dióxido de carbono, que leva a um aumento de pressão no compartimento de accionamento (26), o que força o êmbolo (24) a deslizar para a frente no recipiente (22), o que provoca a deslocação da composição farmacêutica a partir do compartimento (23). Os ácidos que se podem usar incluem os ácidos orgânicos farmacêuticamente aceitáveis tais como o málico, fumárico, tartárico, itaconico, maleico, citrico, adipico, succinico e mesaconico, suas misturas e o anidrico correspondente tais como anidrico itacónico e anidrico citriconico. Também se podem usar ácidos inorgânicos tais como o sulfâmico ou fosfórico, e o ácido referido na Patente Norte Americana Nº 3.325.357. Podem-se usar sais ácidos tal como os sais do alimento orgânico que incluem citrato monossódio, ácido tartrato de potássio e bitartarato de potássio. Os compostos básicos incluem preferivelmente os sais de bicarbonato e carbonato de metal farmacêuticamente aceitáveis tais como os car

bonatos metálicos de alquilo e os bicarbonatos ou os carbonatos e bicarbonatos terrosos alcalinos e suas misturas. Os materiais que servem como exemplo incluem os compostos metálicos alcalinos, o lítio, sódio e o carbonato e bicarbonato de potássio, e os compostos terrosos alcalinos do magnésio e do carbonato ou bicarbonato de cálcio. Também se utilizam carbonato de amónio, bicarbonato de amónio e sesquicarbonato de amónio. A combinação de alguns destes ácidos e bases resulta numa mais rápida libertação ou efervescência quando entram em contacto com a água, do que outro dos grupos acima mencionados. Particularmente, ou o ácido cítrico ou uma mistura de ácido cítrico e ácido tartárico e bicarbonato de sódio proporcionam uma reacção gasosa rápida, que é utilizada para libertação rápida a partir do dispositivo. Compreender-se-á que a quantidade de materiais básicos e acídicos numa mistura podem variar dentro de uma larga gama, de modo a satisfazer a quantidade de efervescência necessária para administrar numa composição.

A mistura essencialmente seca ou anidrosa é de preferência estequiometricamente equilibrada, a fim de originar uma combinação que liberte dióxido de carbono. Também se podem utilizar materiais de base e de ácidos em qualquer proporção conveniente compreendida entre 1 e 200 partes e de entre 200 e 1 parte segundo uma base de peso, a fim de produzir os resultados desejados.

Adicionalmente, o meio que liberta o gás (19) inclui misturas efervescentes que formam um sal e podem hidratar e armazenar moles de água por mole de sal. Relativamente a estas misturas, a velocidade a que o gás se liberta e a composição se distribui a partir do dispositivo, é controlada pelo afluxo de água embebido no sistema. O controlo realiza-se

u. f. a. m. m.

por meio da hidratação do sal, que arrefece rapidamente a reacção da cadeia da libertação do gás provocada pela reacção da base acida. Pode-se ainda adicionar um processo para expulsão de água ao compartimento de modo a cumprir a mesma função. O meio que liberta o gás (19) pode compreender também uma única composição que liberta o gás, tal como o carbido de cálcio que produz um gás na exposição com a água. Este meio é particularmente utilizado para aplicação não terapêutica ou em que se utiliza o dispositivo como uma bomba de deslocação. Nesta forma de realização o fluido no compartimento (23) é inerte (por exemplo, água) e a seringa (20) ou (60) é interligada por meios bem conhecidos a um reservatório de uma composição farmacêutica do fluido, para ser descarregada de tal forma que o fluido inerte desloca a composição farmacêutica a partir do reservatório num regime pré-determinado até ao local de administração desejado. Mais preferivelmente, o meio que liberta o gás (19) inclui um agente espumificante, tal como um tensionamento, com adequadas propriedades espumificantes, a fim de estabilizar o gás que se liberta no dispositivo osmótico (10). O tensionamento quando se mistura com o fluido exterior embebido e o gás libertado pela mistura efervescente forma uma espuma. A espuma serve para dar corpo à fase gasosa e ajuda a evitar que o gás saia para além do êmbolo (24) situado na câmara que contém a composição farmacêutica (23). O tensioactivo pode ser cationico, anionico ou não anidrico.

Exemplos que servem como tensio activos cationicos incluem cloreto de laurildimetilbenzilamonio, cloreto de p-diisobutilfenoxietoxietil - dimetilbenzilamonio, cloreto de alquildimetilbenzilamónio, cloreto de lannilisoquinolinio, brometo de cetiletildimetilamónio, cloreto de estearil-dimetilbenzilamónio etossulfato de N-soja - N - etil-morfolinio, brometo de cetiletildimetilamónio, cloreto de estearil-dimetilbenzilamónio etossulfato de N-soja - N - etil-morfolinio,

cloreto N(acil colaminoformil - metil) de piridino, uma mistura que compreenda cloreto de alquilo (C9 H19 e C15 H31) de totilmetil-trimetillamonio e brometo de lauril - isoquinolínio, betaina de coco-amidoalquilo, e ácido N-lauri - miristil B - aminopropianico, tensioactivos aminoácidos que servem como exemplos incluem os sulfonatos lineares de alquilarilo preparados pela reacção Friedel - Crafts de uma olefina e benzeno, em que a olefina tem entre 10 e 18 átomos de carbono, e os seus sais metálicos alcalinos, e outros tensioactivos anionicos tais como sulfonato de alquilarilo, derivados de capril de imidazolína, sal de sódio do éster de dioacti-éster do acido sulfossucinico, sulfato lauril de sódio, sal de sódio de sulfato alquilado de aril poliéster, sal de trietanolamina de sulfato de laurilo, sal de trietanolamina de sulfonato de alquilarilo e suas misturas. Os tensioactivos não iónicos que servem como exemplo incluem o álcool alquilato de aril poliéter, tioéter de politilenoglicol de tertdodecilo, produtos da condensação de amido com ácido gordo, condensados aromáticos de éter de poliglicol, ácido laurico de amido secundário, condensados de alcanolamina e ácido gordo, monolaurato sorbitano, monolaurato de polioxietileno sorbitano, mono-oleato sorbitano, derivado de polioxietileno mono-oleato sorbitano, éter lauril e polioxietileno de mono-oleato manido, ésteres de polioxietileno de resinas misturadas e ácidos gordos, e suas misturas, e tensioactivos que incluem geralmente o produto da condensação de um álcool linear alifático que contem entre cerca de 8 e 22 átomos de carbono, na sua parte alifática e um óxido de alquilenos, em que o óxido constitui entre cerca de 55 e 80% por peso da molécula do tensioactivo. A quantidade do agente tensioactivo utilizada, é uma quantidade suficiente de modo a se obter o resultado pretendido, geralmente, a quantidade estará compreendida no intervalo entre cerca de 0,01% e 15% por peso, baseada no peso total de todos os compostos contidos no dispositivo osmótico.

W. J. J. J. J.

Os agentes tensioactivos estão comercialmente disponíveis e são também conhecidos no "Solubilization By Surface - Active Agents, por Edworthy, P. H, e outros, (1968) publicado por Chapman e Hall, Ltd, Londres; Systemic Analysis of Surface - Active Agents, por Rosen, Milton, J.; e outros (1972) publicado por Wiley Interscience Inc. Patentes Norte Americanas N^os 2.674.619; 3.340 309; 3 504 041 e 3 796 817.

Os agentes espumificantes adequados que se podem misturar com o meio que liberta o gás (19) para o objectivo anteriormente descrito, incluem aqueles que produzem uma espuma, que é estável dentro de uma grande gama de temperatura que produz uma espuma que não se desmorona na presença de outros compostos, e produz uma espuma que é farmacêuticamente aceitável, quando a seringa (20) ou (60) distribui o fármaco a um animal.

Exemplos que servem como formadores espumificantes são os sulfonatos de alquil anilo, sódio amónio e os sulfatos de alcanolamina e éter tais como o sulfato de manolalanolamina laurilo e éter e o sulfonato de dodecilebenzeno, que consiste numa mistura de ácido acético de lauril-amidopropil N dimetilamino e ácido acético de estearilamido propil - N - dimetilamino, que consiste numa mistura de éter sulfato de etanolamina e laurilo e celulose de metilo numa proporção em peso de 3:1; um tensioactivo espumificante que consiste em sulfonato de sódio e alquil benzeno em combinação com sulfato de laurilo e sulfoacetato de sódio e laurilo. A quantidade de agente espumificante que se utiliza geralmente está compreendida entre cerca de 0,01 e 15% em peso, baseado no peso total dos compostos contidos no dispositivo. Os formadores espumificantes representativos e os sistemas para se obter espuma descrevem-se.

W. J. J. J.

= 35 =

Naquelas formas de realização do dispositivo osmótico, que utilizam um meio que liberta o gás (19), pelo menos uma parte do fluido de accionamento libertado pelo dispositivo (10) para o êmbolo de accionamento (24) é um gás. Quando se determina a quantidade do meio que liberta o gás que é necessário dentro do dispositivo (10), deve-se ter em consideração a compressibilidade do gás libertado, pela reacção que liberta o gás. Numa seringa típica, as pressões que se produzem dentro do compartimento de accionamento (26) serão tais que, o volume do gás libertado pelo meio que liberta o gás (19) estará na ordem de cerca de 80 e 90% do volume do gás com uma pressão atmosférica normal. Aqueles peritos na técnica compreenderão que a compressibilidade do gás produzido pelo meio que liberta o gás (19) é compensada pela adição compreendida entre 10 e 20% a mais do meio que liberta o gás do que seria necessário com uma pressão atmosférica normal.

Os agentes que se podem administrar pela seringa (20) ou (60) incluem os algicidas, purificadores de ar, anti-oxidantes, biocidas, catalizadores, reagentes quimicos, cosméticos, fármacos, desinfectantes, fungicidas, agentes de fermentação, alimentos, suplementos alimentares, inibidores da fertilidade, promotores da fertilidade, germicidas, herbicidas, insecticidas, atenuadores de microrganismos, substâncias nutritivas, pesticidas, promotores do crescimento das plantas, inibidores do crescimento das plantas, preservativos esterilizantes sexuais, agentes de esterilizações, vitaminas e outros agentes úteis que beneficiam do ambiente de utilização. O termo fármaco como é utilizado neste contexto inclui qualquer substância psicológica e farmacologicamente activa que produz um efeito localizado ou sistémico num animal. O agente activo ou fármaco pode incluir compostos orgânicos e inorgânicos sem limitação e inclui os hipnoticos, sedativos,

W. J. J. J. J.

= 36 =

fortificantes psíquicos, tranquilizantes, antidepressivos, anticonvulsivos, relaxantes musculares, agentes contra a doença de Parkinson, analgésicos, agentes anti-inflamatórios, anestésicos, construtores musculares, anti-infecciosos, antimicrobianos, anti-maláricos, agentes hormonais, simpatomiméticos, agentes que corrigem a perturbação do metabolismo, diuréticos, anti-parasitários, neoplásticos, hipoglicémicos, agentes nutritivos, agentes oftálmicos, eletrólitos, agentes de diagnóstico e cardíacos. Agentes adicionais que se podem administrar por seringa (20) ou (60) incluem os fármacos anticancerígenos tais como fluorouracil, deoxiribosa s-fluorouracil, sulfato de bleomicina, e adriamicina; polipeptidas tais como insulina e buserelina, analgésicos tais como sulfato de morfina, HCl hidromorfona; HCl oximorfina e HCl metadona; anti-psicóticos tais como mesilato de dihidroergotamina e HCl prometazina; anti-asmáticos tais como aminofilina e sulfato de terbutalina; agentes anti-trombose tais como Na heparina, uroquinase e estreptoquinase; hormonas tal como corticotropina; agentes anti-náusea como HCl metoprolol; antibióticos tais como B polimixina e B anfotericina; agentes quelantes de iões tal como o mesilato de deferroxamina; antagonistas narcóticos tal como HCl naloxona; HCL ritodrina; e analgésicos narcóticos para alívio da dor durante um longo período.

Outros fármacos que se administram preferivelmente com velocidades de variação, de modo a satisfazer os padrões naturais ou circadianos do corpo, são, do mesmo modo, adequados para administração a partir das seringas (20) e (60) em que se utiliza um dispositivo osmótico do tipo representado nas Figuras 3 à 8. Por exemplo, as secreções ácidas gástricas são mais pronunciadas durante o período da tarde e mesmo pronunciadas ao acordar. Os pacientes que sofrem de úlceras pépticas, por conseguinte, precisam de aumentar a medicação

anti-úlceras durante a noite (por exemplo Ramitidina). Isto pode-se realizar mediante a utilização de uma seringa accionada osmoticamente, concebida para administrar cerca de 75% da dose do fármaco o primeiro período de 12 horas e os restantes 25% da dose durante o período seguinte de 12 horas, de modo que se inicie a administração no final da tarde ou no início da noite. As seringas accionadas osmoticamente da presente invenção podem-se usar, a fim de administrar dosagens com um volume de fluido compreendido num intervalo entre cerca de 0,2 e 20 cm³ durante um período de cerca de 0,5 e 15 dias. As seringas com um tamanho adequado para implantação no corpo dum ser humano ou de outro animal têm tipicamente um compartimento (23) que pode reter entre cerca de 0,2 e 10 cm² de uma composição farmacêutica líquida. Os dispositivos osmóticos nas seringas accionadas osmoticamente aqui referidas, administram tipicamente entre cerca de 0,1 e cerca de 40 cm³/dia.

A seringa (20) ou (60) podem-se fazer opcionalmente como um dispositivo realizável. Isto é, o compartimento do agente (23) pode-se encher de novo, o dispositivo osmótico (10) pode-se substituir por um outro dispositivo com o mesmo ou com um perfil de velocidade de bombeamento diferente e (se se utilizar um reservatório com fluido) o recipiente (30) pode-se encher novamente com um novo líquido (40).

Enquanto que certas formas de realização preferidas foram seleccionadas para ilustrar os desenhos e foram aqui descritas em pormenor, as formas de realização representadas não se devem considerar como limitativas e aqueles peritos na técnica compreenderão que se podem efectuar várias modificações, alterações e adições às formas de realização representadas, sem se afastarem do espírito e âmbito da presente invenção, como se definiu nas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES:

1a. Dispositivo actuado osmoticamente para accionamento duma seringa para administração programável de composições farmaceuticas, caracterizado pelo facto de compreender uma parede com uma forma que envolve um meio para a formação dum fluido de accionamento e uma passagem na citada parede para deixar passar o fluido para fora do dispositivo, sendo pelo menos uma parte da parede constituída por um material permeável a um líquido exterior, tendo a parede um suficiente grau de impermeabilidade a um material osmoticamente activo contido no dispositivo para estabelecer uma diferença de pressão osmótica através da parede quando esta é exposta ao líquido exterior; no qual os meios para a formação do fluido de actuação compreenderem um soluto osmótico o qual é solúvel no líquido externo, de tal forma que o líquido externo passa através da parede e forma uma solução saturada do soluto, a qual constitui um primeiro fluido de actuação que é bombeado a partir do aparelho e ao longo da passagem com uma primeira velocidade durante um primeiro periodo de tempo e, subsequentemente, o líquido externo passa através da parede e forma uma solução não saturada do soluto, sendo a solução não saturada o segundo fluido de actuação que é bombeado a partir do dispositivo e ao longo da passagem com uma segunda velocidade durante um segundo periodo de tempo que se segue ao primeiro periodo de tempo, sendo a segunda velocidade diferente da primeira velocidade.

$$\int_{t_0}^{t_1} R dt < V$$

6a. Dispositivo osmótico para accionamento duma seringa adaptada para a administrar uma composição farmaceutica,

de acordo com a reivindicação 1, compreendendo uma parede que envolve um meio para a formação dum fluido de accionamento e uma passagem na citada parede para deixar passar o fluido de accionamento a partir do dispositivo, sendo pelo menos uma parte da parede constituída por um material permeável a um líquido exterior, tendo a parede um suficiente grau de impermeabilidade em relação a um material osmoticamente activo contido no dispositivo para estabelecer uma diferença de pressão osmótica através da parede, quando a referida parede é exposta ao liquido exterior, caracterizado pelo facto de os meios para a formação dum fluido de actuação compreenderem um comprimido com duas camadas tendo uma camada dum meio que liberta gás e uma camada dum soluto osmótico, de forma que o líquido externo passa através da parede e obriga o meio que liberta gás a produzir o referido gás, o qual constitui um primeiro fluido de actuação que é bombeado a partir do dispositivo através da passagem com uma primeira velocidade durante um primeiro período de tempo e, subsequentemente, o líquido externo passa através da parede por permeação e forma uma solução do soluto, sendo a citada solução um segundo fluido de actuação que é bombeado pelo dispositivo através da passagem com uma segunda velocidade durante um segundo periodo de tempo que se segue ao primeiro pedido de tempo, sendo a segunda velocidade diferente da primeira velocidade.

7a. Dispositivo osmótico para accionamento duma seringa adaptada para administrar uma composição farmaceutica, de acordo com a reivindicação 1, que compreende uma parede envolvendo um meio para a formação dum fluido de accionamento, e uma passagem na citada parede para deixar passar o fluido de accionamento a partir do dispositivo,

sendo pelo menos uma parte da parede constituida por um material permeável a um líquido exterior, tendo a parede um suficiente grau de impermeabilidade em relação a um material osmoticamente activo contido no dispositivo para se estabelecer uma diferença de pressão através da parede, quando a referida parede é exposta ao líquido exterior, caracterizado pelo facto de os meios para a formação dum fluido de accionamento compreenderem um comprimido com duas camadas tendo uma camada de meios geradores de gás e uma camada dum soluto osmótico, de forma que o líquido externo passa através da parede e forma uma solução do soluto, a qual constitui o primeiro fluido de accionamento que é bombeado a partir do dispositivo e passa através da passagem com uma primeira velocidade durante um primeiro periodo de tempo e, subsequentemente, o líquido externo passa por permeação através de parede e obriga os meios geradores de gás a produzirem um gás, sendo o gás um segundo fluido accionador, que é bombeado a partir do dispositivo e através da passagem com uma segunda velocidade durante um segundo período de tempo, o qual se segue ao primeiro período de tempo, sendo a segunda velocidade diferente da primeira velocidade.

8a. Dispositivo osmótico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de o líquido exterior compreender água e o segundo fluido de accionamento compreender uma solução aquosa de soluto osmótico.

9a. Dispositivo osmótico de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de o líquido exterior compreender água e o primeiro fluido de accionamento compreender uma solução aquosa de soluto osmótico.

W. J. J. J.

10a. Dispositivo osmótico de acordo com as reivindicações 6 ou 7, caracterizado pelo facto de os meios geradores de gás compreenderem uma mistura efervescente.

11a. Dispositivo osmótico de acordo com as reivindicações 6 ou 7, caracterizado pelo facto de os meios geradores de gás compreenderem um material sólido ácido e um material sólido básico que se dissolve no líquido exterior e reage para formar um gás.

12a. Dispositivo osmótico de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de o gás produzido pelos meios geradores de gás ser o dióxido de carbono.

13a. Dispositivo osmótico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a primeira velocidade ser maior do que a segunda velocidade.

14a. Dispositivo osmótico de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de a segunda velocidade ser maior do que a primeira velocidade.

15a. Dispositivo osmótico de acordo com as reivindicações 2, 6 ou 7, caracterizado pelo facto de a citada parede ser constituída inteiramente dum material permeável ao fluido externo.

16a. Dispositivo osmótico de acordo com as reivindicações 2, 6 ou 7, caracterizado pelo facto de a parede ser formada por um éster de celulose.

17a. Dispositivo osmótico de acordo com as reivindicações 2, 6 ou 7, caracterizado pelo facto de se escolher o

solute osmótico do grupo formado por cloreto de sódio, cloreto de potássio, glucose e lactose.

18a. Dispositivo osmótico de acordo com as reivindicações 2, 6 ou 7, caracterizado pelo facto de compreender um suporte rígido da parede, não dissolvente com a forma anelar, tendo uma pluralidade de ranhuras que se prolongam longitudinalmente que proporcionam um percurso aberto para a passagem do fluido, que se prolonga desde o troço semipermeável da parede até à passagem através da parede.

19a. Dispositivo osmótico de acordo com as reivindicações 6 ou 7, caracterizado pelo facto de a camada de soluto osmótico compreender ainda um primeiro soluto e um segundo soluto, que possuem diferentes solubilidades no liquido externo.

20a. Dispositivo osmótico de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de a camada dos meios geradores de gás ser totalmente rodeada pelo soluto osmótico.

21a. Seringa accionada osmoticamente para administração continua duma composição farmaceutica num ambiente com um perfil de velocidade pré-determinado, caracterizado pelo facto de compreender

(a) um corpo de seringa tendo um êmbolo deslocável no seu interior que divide o respectivo corpo num compartimento contendo a composição farmaceutica e num compartimento de accionamento;

(b) um dispositivo osmótico adjacente ao referido compartimento de accionamento, o qual compreende uma parede com uma forma tal que envolve meios para a formação dum fluido de accionamento que inclui um soluto osmótico,

W. J. J. J. J.

o qual é solúvel num líquido exterior e tem uma passagem na citada parede para deixar passar o fluido de accionamento a partir do dispositivo para o compartimento de accionamento sendo pelo menos uma parte da parede constituída por um material permeável ao líquido exterior, tendo a parede um suficiente grau de impermeabilidade em relação ao soluto osmótico para se estabelecer uma diferença de pressão osmótica através da parede, quando esta é exposta ao líquido exterior; de forma que o líquido externo passa por permeação através da parede e forma uma solução saturada do soluto, a qual constitui o primeiro fluido de accionamento que é bombeado para dentro do compartimento de accionamento e, dessa forma, acciona o êmbolo para fornecer a composição farmaceutica a partir do compartimento que a contém até ao ambiente de utilização, com uma primeira velocidade durante um primeiro periodo de tempo, e, subsequentemente, o líquido externo passa através da parede e forma uma solução insaturada do soluto, que actua como segundo fluido de accionamento, o qual é bombeado para dentro do compartimento de accionamento, com uma segunda velocidade e durante um segundo periodo de tempo que se segue ao primeiro sendo a referida segunda velocidade diferente da primeira.

22a. Seringa de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo facto de o soluto osmótico se encontrar presente numa quantidade tal que

na qual

R representa a velocidade de bombeamento volumétrico do dispositivo osmótico;

t_1 representa o tempo no momento em que o dispositivo osmótico 10 começa a bombear a solução insaturada; e

23a. Seringa de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo facto de o líquido exterior compreender água e o segundo fluido de accionamento compreender uma solução aquosa de soluto osmótico.

25a. Seringa de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo facto de a segunda velocidade ser variável e diminuir durante o segundo período de tempo.

(a) um corpo de seringa tendo um êmbolo deslocável no seu interior o qual divide o corpo de seringa num compartimento contendo o agente de tratamento e num compartimento de accionamento;

(b) um dispositivo osmótico adjacente ao referido compartimento de accionamento, o qual compreende uma parede formada de modo a envolver meios para a formação dum fluido de accionamento e uma passagem na citada parede para deixar passar o fluido de accionamento a partir do

dispositivo para o compartimento de accionamento sendo pelo menos uma parte da parede constituída por um material permeável a um líquido exterior, tendo a parede um suficiente grau de impermeabilidade em relação ao soluto osmótico, contido dentro do dispositivo para se estabelecer uma diferença de pressão através da parede, quando esta é exposta ao líquido exterior em que os meios para a formação do fluido de accionamento compreendem um comprimido com duas camadas tendo uma camada dum meio gerador de gás e uma camada dum soluto osmótico, de forma que o líquido externo passa através da parede e obriga o meio gerador de gás a produzir um gás, o qual constitui o primeiro fluido de accionamento que é bombeado a partir do dispositivo e através da passagem com uma primeira velocidade durante um primeiro período de tempo e, subsequentemente, o líquido externo passa através da parede e forma uma solução do soluto, sendo a citada solução um segundo fluido de accionamento que é bombeado pelo dispositivo ao longo da passagem com uma segunda velocidade durante um segundo período de tempo que se segue ao primeiro sendo a segunda velocidade diferente da primeira.

27a. Seringa accionada osmoticamente para administração de forma contínua duma composição farmacêutica a um ambiente de utilização com uma determinada velocidade, caracterizada pelo facto de compreender

(a) um corpo de seringa tendo um êmbolo deslocável no seu interior, o qual divide a estrutura de seringa num compartimento que contém a composição farmacêutica e num compartimento de accionamento;

(b) um dispositivo osmótico adjacente ao referido compartimento de accionamento, o qual compreende uma

parede formada de modo a envolver meios para a formação dum fluido de accionamento e uma passagem na citada parede para fornecer o fluido de accionamento a partir do dispositivo até ao compartimento de accionamento sendo pelo menos uma parte da parede constituída por um material permeável a um líquido exterior, tendo a parede um suficiente grau de impermeabilidade em relação a um soluto osmótico contido dentro do dispositivo para estabelecer uma diferença de pressão através da parede, quando a referida parede é exposta ao líquido exterior;

em que os meios para a formação do fluido de accionamento compreendem um comprimido com duas camadas tendo uma camada dum meio gerador de gás e uma camada dum soluto osmótico, de forma que o líquido externo passa por permeação através da parede e forma uma solução que constitui o primeiro fluido de accionamento que é bombeado a partir do dispositivo através da passagem com uma primeira velocidade durante um primeiro periodo de tempo e, subsequentemente, o líquido externo passa por permeação através da parede e obriga os meios produtores de gás a produzirem um gás o qual constitui um segundo fluido veicular que é bombeado pelo dispositivo e através da passagem com uma segunda velocidade durante um segundo periodo de tempo que se segue ao primeiro sendo a segunda velocidade diferente da primeira.

28a. Seringa de accionamento osmótico de acordo com as reivindicações 26 ou 27, caracterizada pelo facto de os meios geradores de gás compreenderem uma mistura eferescente.

29a. Seringa accionada osmoticamente de acordo com as reivindicações 26 ou 27, caracterizada pelo facto de os

meios produtores de gás compreenderem um material sólido ácido e um material sólido básico que se dissolvem no líquido exterior e reagem para formar um gás.

30a. Seringa accionada osmoticamente de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo facto de o gás produzido pelos meios produtores de gás ser dióxido de carbono.

31a. Seringa accionada osmoticamente de acordo com as reivindicações 21, 26 ou 27, caracterizada pelo facto de a citada parede ser constituída inteiramente dum material permeável ao fluido externo.

32a. Seringa accionada osmoticamente de acordo com as reivindicações 21, 26 ou 27, caracterizada pelo facto de a parede ser constituída por um éster de celulose.

33a. Seringa accionada osmoticamente de acordo com as reivindicações 21, 26 ou 27, caracterizada pelo facto de se escolher o soluto osmótico do grupo formado por cloreto de sódio, cloreto de potássio, glucose e lactose.

34a. Seringa accionada osmoticamente de acordo com as reivindicações 21, 26 ou 27, caracterizada pelo facto de compreender um suporte rígido da parede insolúvel com a forma anelar, tendo uma pluralidade de ranhuras que se prolongam longitudinalmente de maneira a proporcionarem um percurso aberto para a passagem do fluido, que se prolonga desde o troço semipermeável da parede até à passagem através da parede.

35a. Seringa accionada osmoticamente de acordo com as reivindicações 26 ou 27, caracterizada pelo facto de a

W. J. J. J. J.

49

camada de soluto osmótico compreender ainda um primeiro soluto e um segundo soluto, que possuem diferentes solubilidades no líquido externo.

36a. Seringa accionada osmoticamente de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo facto de a camada dos meios produtores de gás serem totalmente rodeados pelo soluto osmótico.

Lisboa, 25 de Outubro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A. de li J. J. J.

ANÉMICO DA SILVA CARVALHO

Agente Oficial de Propriedade Industrial
Rua Marquês de Fronteira, N.º 127 - 2.º
1000 LISBOA

FIG. 1

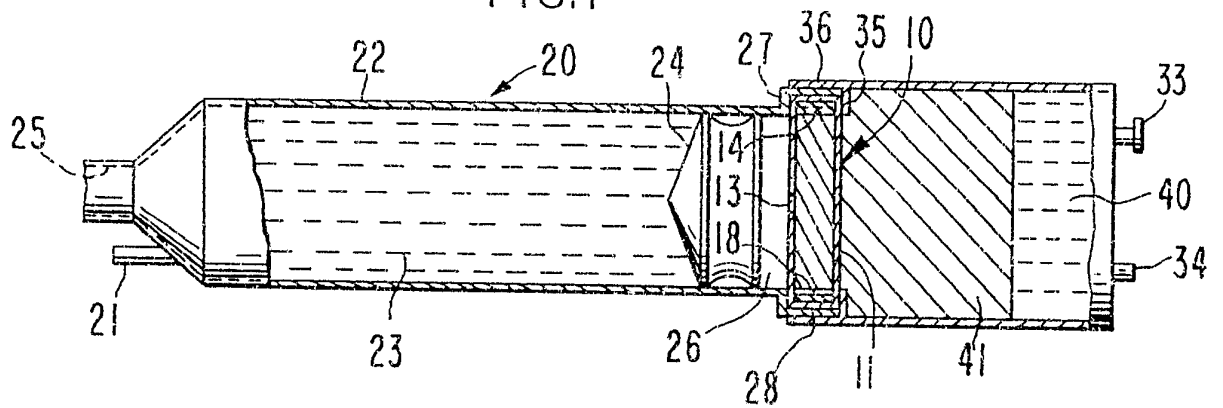


FIG. 2

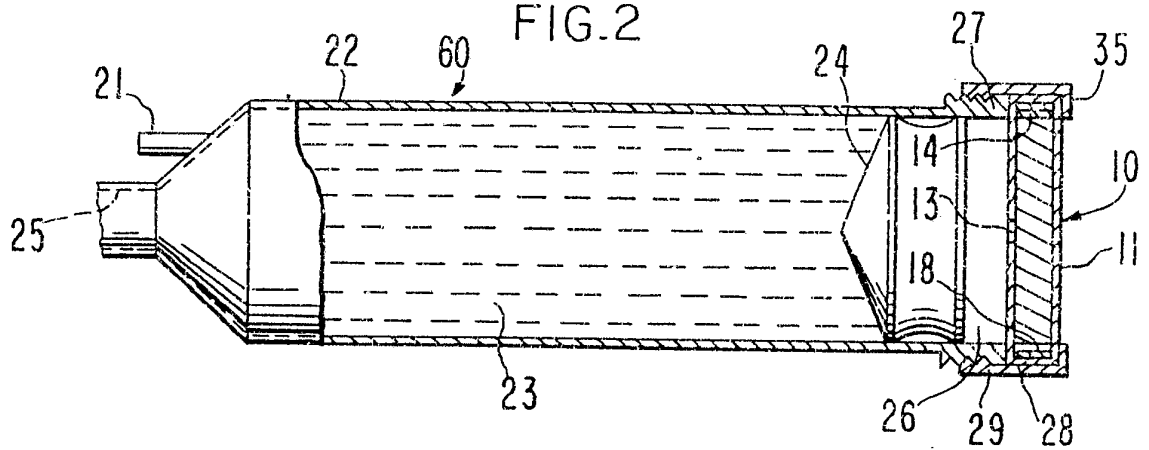


FIG.3

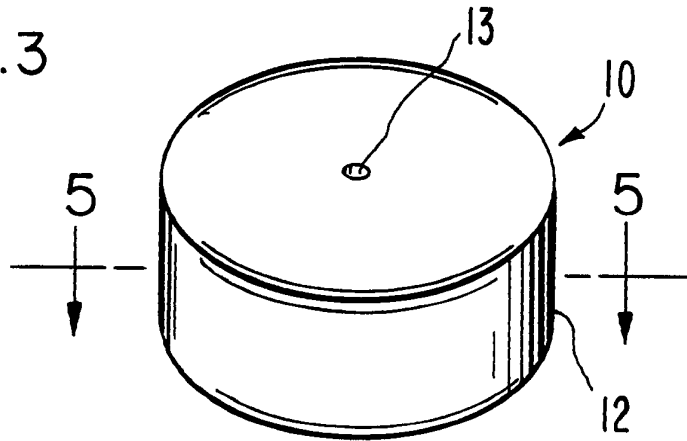


FIG.4

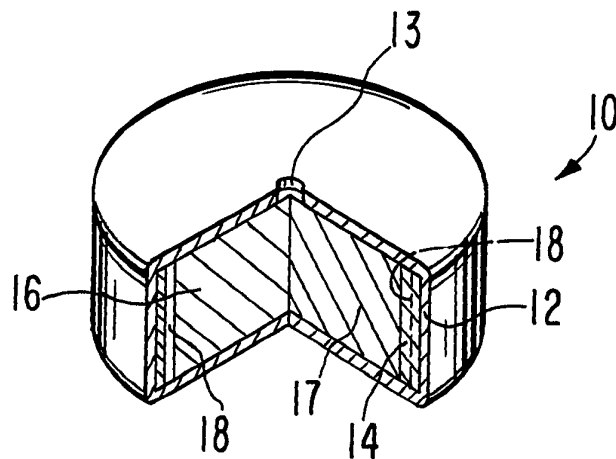


FIG.5

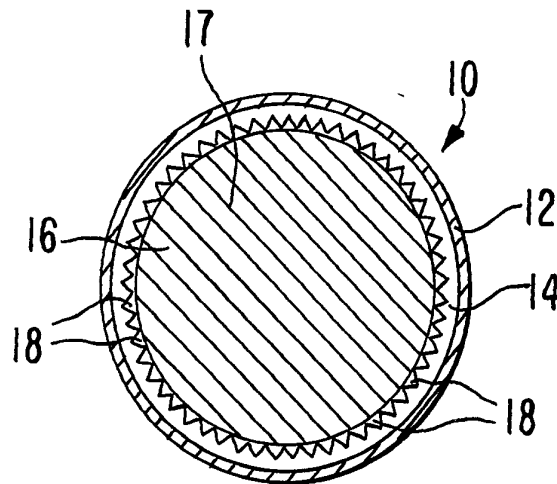


FIG.6

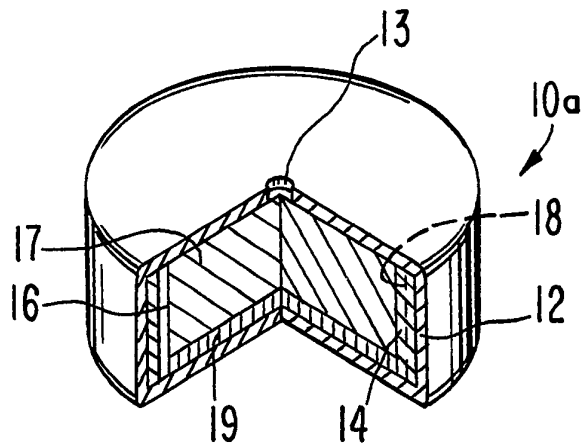


FIG.7

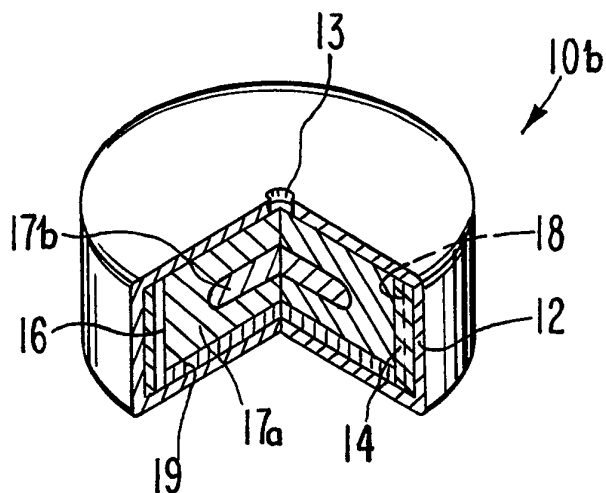


FIG.8

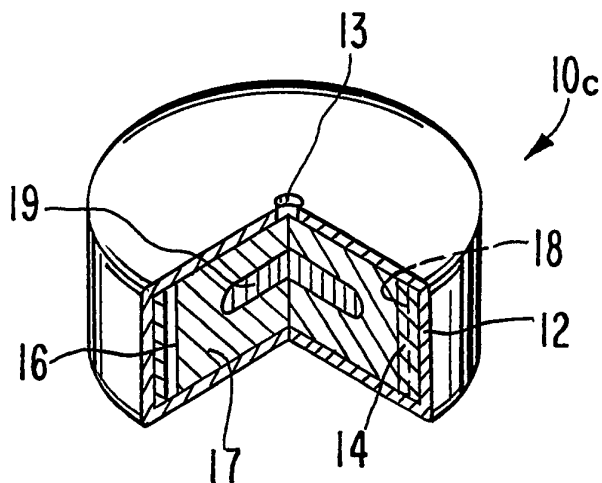


FIG. 9

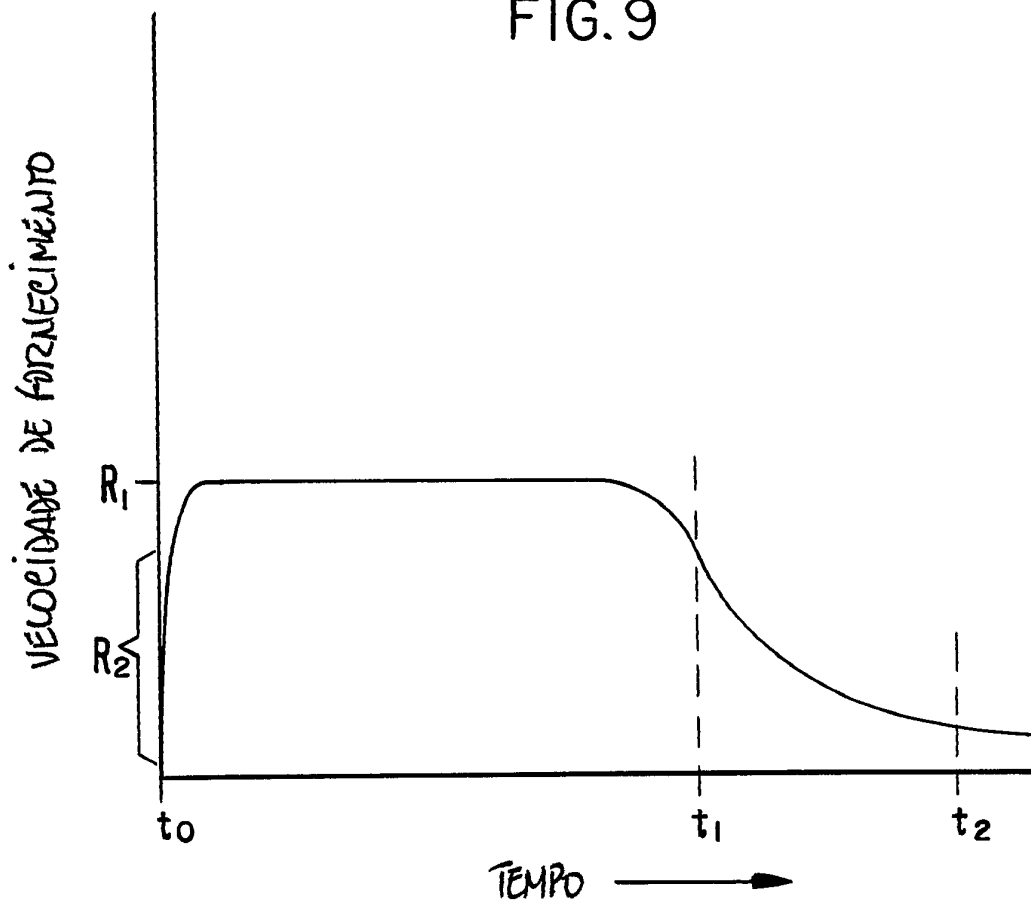


FIG. 10

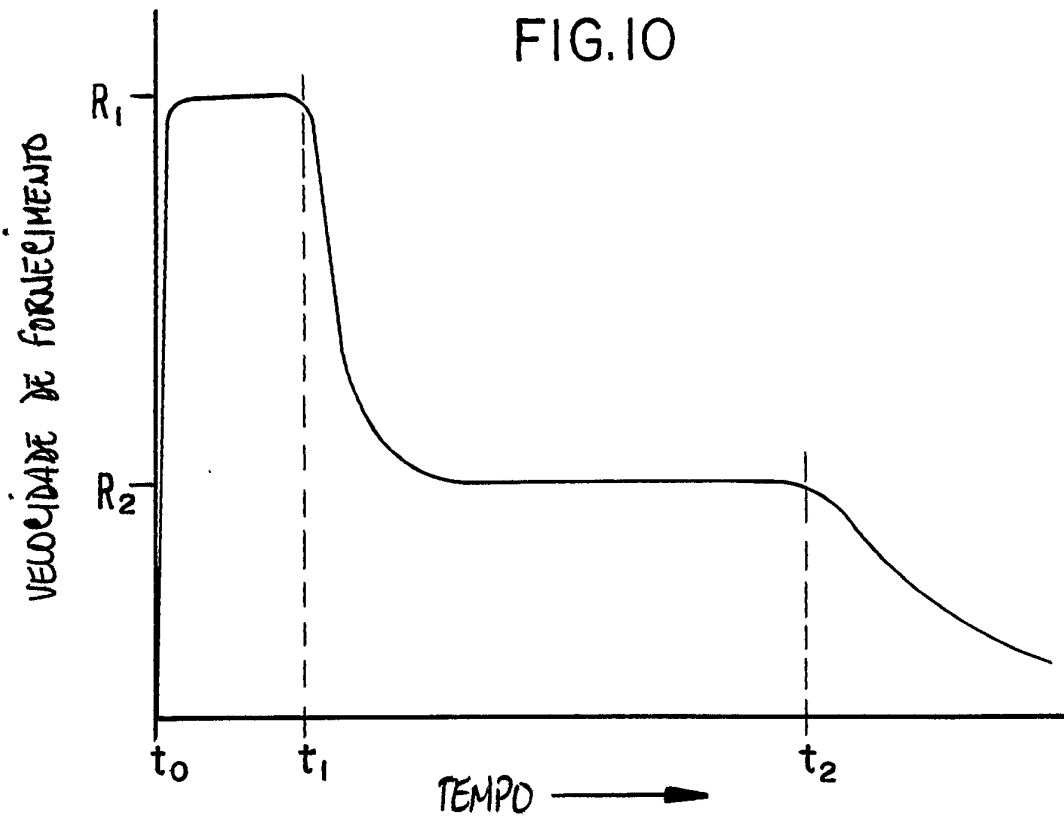


FIG. II

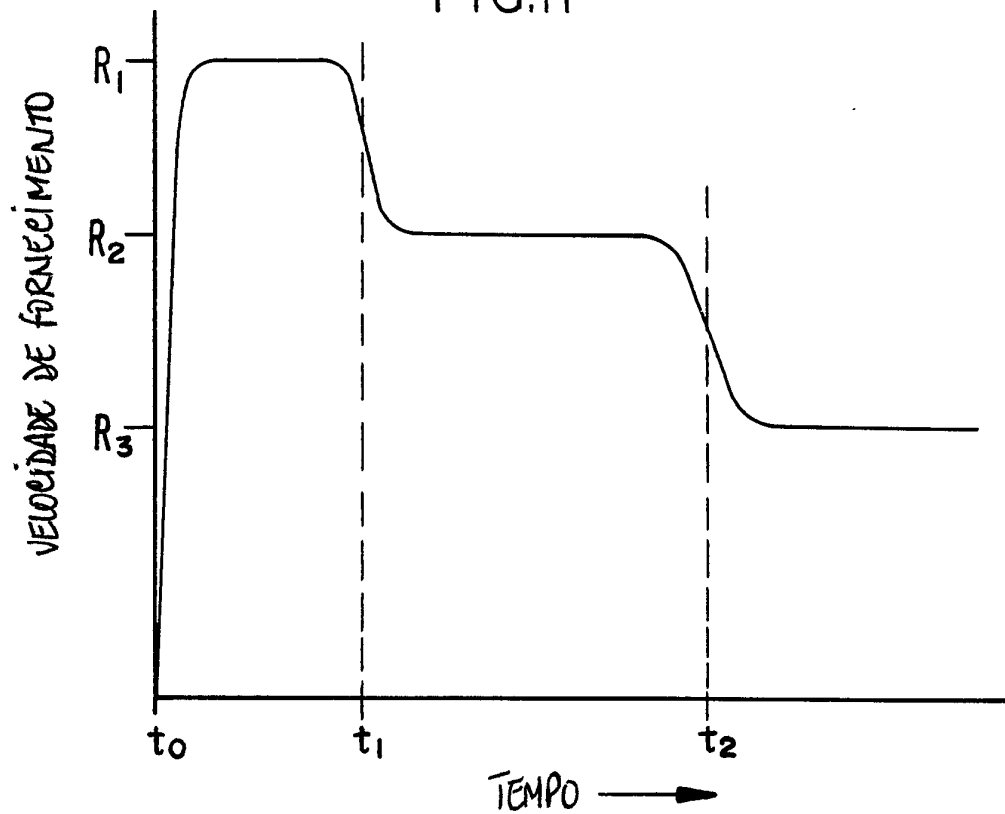


FIG. 12

