



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91049 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
A61M031/00 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.07.03

(30) *Prioridade:* 1988.07.05 GB 8815968

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.02.08

(45) *Data e BPI da concessão:*
12/93 1993.12.10

(73) *Titular(es):*

PFIZER INC.
235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017
US

(72) *Inventor(es):*

WILLIAM THOMAS GB
ROSS GRIMSHAW GB
ANDREW JOHN WEATHERLEY GB

(74) *Mandatário(s):*

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VITOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* DISPOSITIVO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE UM MEDICAMENTO AUM ANIMAL RUMINANTE

(57) *Resumo:*

[Fig.]

91049



PFIZER INC.

"DISPOSITIVO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE UM MEDICAMENTO A UM ANIMAL RUMINANTE"

MEMORIA DESCRITIVA

RESUMO

O presente invento diz respeito a um dispositivo para administração oral de um medicamento a um animal ruminante constituído por uma folha tri-laminada (1) contendo o medicamento enrolada na forma de um tubo que é mantido nessa configuração enrolada por uma película (3) de material que se desintegra no rúmen para permitir o desenrolamento da folha. As extremidades do tubo são tapadas por meio dos tampões (4) que mantêm o tubo fechado durante a passagem do dispositivo através do esófago.

O presente invento refere-se a dispositivos para administração de preparações veterinárias a animais ruminantes.

Os animais ruminantes, especialmente o gado vacum e os carneiros e ovelhas, constituem um grupo importante de animais que requerem a administração periódica de medicamentos veterinários para o tratamento e alívio de várias doenças. Por exemplo, é frequentemente desejável tratarem-se tais animais, quer terapêutica, quer profilaticamente, com suplementos minerais ou vitamínicos, antibióticos, insecticidas sistémicos, detergentes para o alívio da dilatação do rúmen de bovinos, e/ou antelmínticos ou outros agentes anti-parasiticos. A administração repetida de tais medicamentos veterinários a animais segundo intervalos de tempo pequenos é cara e inconveniente. Há por isso uma grande necessidade de um sistema de dosagem a desenvolver que forneça eficazmente o medicamento veterinário durante períodos prolongados de tempo após a administração de uma preparação individual.

A Patente Britânica Nº 1 318 259 descreve uma série de dispositivos que proporcionam a retenção de formulações medicamentosas veterinárias de libertação lenta dentro do rúmen durante um período prolongado de tempo, alcançando-se, desse modo, o resultado desejado. Esta retenção prolongada dentro do rúmen é obtida pelos dispositivos que possuem uma configuração inicial relativamente estreita, o que permite que os dispositivos sejam administrados per os ao ruminante, e uma configuração final relativamente alargada, a qual os dispositivos assumem ou são obrigados a assumir dentro do rúmen, impedindo ou evitando a sua passagem para fora do rúmen. Um exemplo típico de um tal dispositivo especificamente descrito naquela patente 1 318 259 é uma cápsula de plástico cilíndrica contendo um detergente para o controlo do inchago em bovinos. A cápsula tem um comprimento de



- 3 -

150 mm e uma largura de 30 mm (para permitir a administração per os), e consiste em dois meios cilíndricos articulados ao longo de um dos bordos. As articulações são feitas de borracha e são desequilibradas de maneira que os dois meios cilíndricos se separem dentro do rúmen e se tornem demasiado grandes para daí saírem ou para serem regurgitados através do esôfago. Cada meio cilíndrico contém um gel de ati celulose que contém o agente anti-dilatação do rúmen desejado que é libertado do gel pelos fluidos do rúmen durante um período prolongado de tempo. As articulações são construídas de tal modo que quando submetidas às condições do rúmen elas separam-se dos meios cilíndricos após libertação eficaz do agente, facilitando deste modo a regurgitação do dispositivo fragmentado.

Outros dispositivos veterinários destinados a atingir os mesmos resultados são descritos nos Pedidos de Patente Europeia NE 10967A e 21750A. Estes dispositivos podem compreender uma folha veículo flexível enrolada segundo uma configuração do tipo tubo de extremidades abertas, que geralmente é cilíndrica, sendo a folha constrangida nessa configuração por tiras de papel adesivo ou meios similares que se libertam quando a preparação entra no rúmen e fica imersa nos seus fluidos. As dimensões típicas do cilindro formado pela folha no seu estado de enrolada são de 3 cm de diâmetro e de 10 cm de comprimento. A preparação no seu estado cilíndrico pode ser administrada ao animal por meio de um instrumento tipo pistola para a administração de drogas com forma cilíndrica tipo bolas e entra no rúmen através do esôfago. No rúmen, os meios de constrangimento são libertados e a folha desenrola-se para ficar com uma configuração aberta relativamente ampla, o que a obrigará a permanecer no rúmen não podendo daí sair. A folha contém um medicamento que é libertado nos fluidos do rúmen durante um determinado período de tempo, estando a folha adaptada para libertar o medicamento a uma velocidade

pré-determinada. Uma tal folha é descrita no Pedido de Patente Europeia Nº 0123070A e compreende uma camada de núcleo de plástico que constitui uma matriz que contém o medicamento revestida na sua superfície maior com um revestimento de plástico inerte para formar um trilaminado, o qual possui um padrão de perfurações através das quais o medicamento é descarregado no rúmen. A velocidade de descarregamento do medicamento é determinada sobretudo pelo número e dimensão das perfurações.

Constatou-se que estes dispositivos enrolados de extremidade aberta, embora funcionem eficazmente depois de entrarem no rúmen, podem ficar presos no esófago quando administrados a ruminantes, especialmente a pequenos vitelos, e não são ejectados pela acção de regurgitação natural do animal. Os meios de constrangimento podem ser libertados no esófago provocando o desenrolamento da folha de tal modo que aquela fique presa e não possa ser removida. A obstrução permanente do esófago desta maneira tem sérias consequências para o animal e é normalmente fatal.

Têm sido feitas tentativas para evitar este problema através do proporcionamento de maior lubrificação para a preparação, por exemplo por revestimento com óleo de milho ou cera de polietileno glicol para facilitar a sua passagem para dentro do rúmen. No entanto, constatou-se que o entrançamento da preparação no esófago continuava a acontecer para uma proporção significativa dos animais tratados.

O presente invento tem como objectivo um dispositivo farmacêutico que evite ou atenuie este problema. De acordo com um aspecto do invento, um dispositivo para administração oral de um medicamento a um animal ruminante compreende uma folha de material flexível que contém o medicamento e que é capaz de o

libertar lentamente dentro do rúmen, estando a folha enrolada ou dobrada de maneira a ficar com a configuração de um tubo e estando contrangida nessa configuração por meios libertáveis por contacto com os fluidos do rúmen de forma que a folha se possa desenrolar ou desdobrar após inserção no rúmen e aí permanecer, em que as extremidades do tubo formadas pela folha estão dotadas de elementos de tamponamento que permitem o desenrolamento ou desdobramento da folha dentro do rúmen, os quais mantêm as extremidades do tubo fechadas durante a administração do dispositivo e durante a sua passagem para dentro do rúmen.

Constatou-se que, quando as extremidades do tubo estão fechadas, o risco do dispositivo ficar encravado é pequeno ou nulo durante a sua passagem através do esófago. O dispositivo no seu estado de enrolado ou dobrado passa normalmente para dentro do rúmen, mas, se isso não acontecer, o dispositivo é regurgitado espontaneamente do esófago pelo animal.

As extremidades do tubo devem ser fechadas por elementos que fiquem retidos no dispositivo com firmeza suficiente para evitar que os meios de tamponamento sejam libertados do dispositivo antes da sua entrada no rúmen, mas que não interfiram com o desenrolamento ou desdobramento logo que os meios de contrangimento sejam libertados. Os elementos de tamponamento podem consistir em tampões que se estendem para o interior das extremidades do tubo e que engatam na sua superfície interior, preferivelmente por um ajuste por interferência simples que seja suficientemente apertado para manter os tampões em posição quando o dispositivo é administrado e durante a sua passagem através do esófago. Os tampões podem ser feitos de qualquer material biologicamente aceitável, podendo ser feitos de um material plástico tal como polietileno.



De acordo com um modelo de realização, os elementos de tamponamento consistem em tampões constituídos por um corpo cilíndrico dotado de pelo menos uma nervura exterior que se projecta radialmente, em que o diâmetro da nervura é tal que ela engata na superfície interior do tubo de forma a reter o tampão dentro do tubo. A nervura pode possuir uma superfície exterior inclinada que diverge radialmente no sentido da extremidade do tubo e que termina num bordo relativamente agudo. O tampão pode por isso deslizar com relativa facilidade para dentro do tubo, mas para o retirar se lá será necessário uma força relativamente importante. O tampão pode ter na sua extremidade uma flange exterior que se estende radialmente para se encostar ao bordo da folha na extremidade do tubo.

O tampão pode ser inserido na extremidade do tubo após o enrolamento ou dobração da folha, ou em alternativa a folha pode ser enrolada em torno de um par de tampões de extremidade adequadamente posicionados que funcionam como um eixo.

Um dispositivo de acordo com um modelo de realização do invento será agora descrito a título de exemplo fazendo-se referência aos desenhos anexos, nos quais:

A Figura 1 mostra um dispositivo no estado de enrolado para administração a animais ruminantes;

A Figura 2 mostra uma folha trilaminada que depois de ser enrolada forma o dispositivo da Figura 1;

A figura 3 mostra um tampão de extremidade para o dispositivo da Figura 1.

A folha (1) mostrada na Figura 2 é uma folha trilaminada do tipo descrito na PE 0153070. Ela é constituída por uma folha de núcleo elástica central de polímero de acetato de vinilo de etileno (AVE) que é impregnado com tartarato de morantel. Esta folha de núcleo apresenta as suas superfícies superior e inferior revestidas, mas não os seus bordos, por camadas de VAE puro. A folha é provida de um par de perfurações, duas das quais são perfuradas através do trilaminado. As dimensões típicas das folhas são de cerca de 21 cm de comprimento, cerca de 9,5 cm de largura e uma espessura total de 2,15 mm que é o somatório da espessura do núcleo (1,91 mm) e da espessura das camadas de superfície (cada uma com 0,12 mm de espessura). As perfurações podem ter 2,7 mm de diâmetro.

O AVE do núcleo proporciona uma matriz contendo o tartarato de morantel. O peso do tartarato de morantel é aproximadamente igual ao peso do AVE no núcleo e o dispositivo mostrado nos desenhos contém cerca de 11,8 g de morantel na forma de sal tartarato.

Quando a folha trilaminada se encontra dentro do rúmen de um animal, os fluidos do rúmen entram em contacto com o núcleo, na zona dos bordos da folha e das perfurações, mas não na zona da superfície principal do núcleo que está protegida pelo revestimento de AVE que funciona como uma camada de barreira. O tartarato de morantel é então libertado lentamente para o interior do rúmen através dos bordos da folha e das perfurações, dependendo a velocidade de libertação do número de perfurações. A velocidade de libertação do tartarato de morantel para dentro do rúmen é praticamente uniforme e aquela pode ficar completa ao fim de um período de 72 dias dentro do rúmen. As folhas trilaminadas permanecem praticamente intactas durante a libertação do

tartarato de morantel e depois desintegram-se gradualmente dentro do rúmen.

A fim de permitir a administração ao animal, a folha trilaminada é enrolada segundo uma configuração cilíndrica como a representada na Figura 1 e é mantida nesta configuração por meio da folha (3) de película de celulose regenerada adesiva que envolve completamente a face do cilindro e evita que a folha se desenrole até ter entrado no rúmen. O cilindro tem um diâmetro exterior de cerca de 2,53 cm e pode ser administrado ao animal de uma forma conhecida por utilização de um instrumento tipo pistola para a administração de drogas com forma de bolas. Uma vez dentro do rúmen, a película de celulose desintegra-se e a folha trilaminada desenrola-se devido à sua elasticidade e mantém-se dentro do rúmen. Ambas as extremidades do cilindro estão fechadas por tampões ocios circulares (4), um dos quais está representado na Figura 3. Os tampões são feitos de um material plástico não prejudicial, tal como polietileno, e são constituídos por um corpo cilíndrico (5) dotado de uma flange (6) na sua extremidade exterior e um par de nervuras acessórias (7) e (8) possuindo superfícies exteriores inclinadas (9) e (10) que divergem radialmente para o exterior na direcção da extremidade exterior flangeada do tampão. O diâmetro do corpo do tampão é tal que ele pode ser fixado firmemente dentro do tubo constituído pela folha enrolada (1); no modelo de realização mostrado, o corpo (5) tem um diâmetro exterior de 9,27 mm e o diâmetro máximo das nervuras é de 13,70. Os materiais do tampão e da folha tem um determinado grau de elasticidade e a forma divergente das nervuras é tal que o tampão pode ser facilmente inserido dentro do tubo constituído pela folha, até a flange (6) ficar encostada à extremidade do tubo enrolado. Após inserção, o tampão fica retido dentro do tubo graças às nervuras (7) e (8).

 - 9 -

Dado que os tampões ficam bem presos dentro do tubo, eles mantêm-se na sua posição quando o dispositivo é administrado a um animal e passa através do esófago com destino ao rúmen. Logo que o dispositivo se desenvolve dentro do rúmen, os tampões são libertados e separam-se da folha (1) de maneira a não interferirem com a ação da folha na descarga do tartarato de morantel no interior do rúmen. Os tampões saíram eventualmente do rúmen, conjuntamente com o remanescente da folha desintegrada, por processos naturais. Constatou-se que quando o dispositivo é administrado a vitelos, a incidência de oclusão no esófago é praticamente nula.



REIVINDICAÇÕES

1ª - Dispositivo para administração oral de um medicamento a um animal ruminante compreendendo uma folha de material flexível que contém o medicamento e que proporciona uma libertação lenta do medicamento dentro do rúmen, sendo a folha enrolada ou dobrada segundo a configuração de um tubo e mantida nessa configuração por meio de uma película libertável quando em contacto com os fluidos do rúmen de maneira que a folha se possa desenrolar ou desdobrar após inserção no rúmen e permanecer aí, caracterizado por as extremidades dos tubos formados pela folha serem dotadas de meios de tamponamento que permitem o desenrolamento ou o desdobramento da folha dentro do rúmen, e em que os referidos meios de tamponamento mantêm as extremidades do tubo fechadas durante a administração do dispositivo ao animal e durante a sua passagem pelo rúmen.

2ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os meios de tamponamento serem tampões que se estendem para dentro das extremidades do tubo e se prendem nas suas superfícies interiores.

3ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por os tampões se fixarem à referida superfície por meio de um ajuste por interferência.

4ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por os tampões possuírem um corpo cilíndrico dotado de pelo menos uma nervura exterior que se projecta radialmente, em que o diâmetro da nervura é tal que a nervura engata na superfície interior do tubo para manter o tampão dentro do tubo.

5A - Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por a nervura ter uma superfície exterior inclinada que diverge radialmente no sentido da extremidade do tubo e que termina num bordo relativamente agudo.

6A - Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por o tampão possuir uma flange exterior que se estende radialmente na sua extremidade para se ancorar ao bordo da folha da extremidade do tubo.

7A - Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por a folha compreender um tri-laminado perfurado de plásticos que contém o referido medicamento, estando a folha enrolada segundo uma configuração cilíndrica e sendo mantida nessa configuração por meio de uma película de material capaz de se desintegrar dentro do rúmen que envolve as faces laterais do cilindro.

8A - Método de administração de um medicamento a um animal ruminante, caracterizado por compreender a inserção de um dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes no rúmen através do esôfago.

9A - Método para fabricar um dispositivo para administração oral de um medicamento a um animal ruminante, caracterizado por compreender o enrolamento ou a dobragem segundo uma configuração tubular de uma folha de material flexível contendo um medicamento, capaz de se libertar lentamente dentro do rúmen, o constrangimento da folha nessa configuração por meios libertáveis quando em contacto com os fluidos do rúmen, de modo que a folha se possa desenrolar ou desdobrar após inserção dentro do rúmen e permanecer aí, e o proporcionamento das extremidades do tubo com meios de tamponamento que permitem o desenrolamento ou o

desdobramento da folha dentro do rúmen, em que os meios de tamponamento mantêm as extremidades dos tubos fechadas durante a administração do dispositivo ao animal e durante a sua passagem para o rúmen.

103 - Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por os meios de tamponamento compreenderem tampões que se estendem para dentro das extremidades do tubo, em que ou os tampões são inseridos dentro das extremidades do tubo após enrolamento ou dobragem de folha, ou a folha é enrolada em volta dos tampões para formar um tubo.

Lisboa, 3 de Julho de 1959



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA

FIG. 1

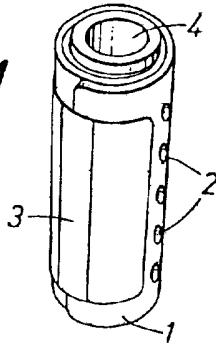


FIG. 2

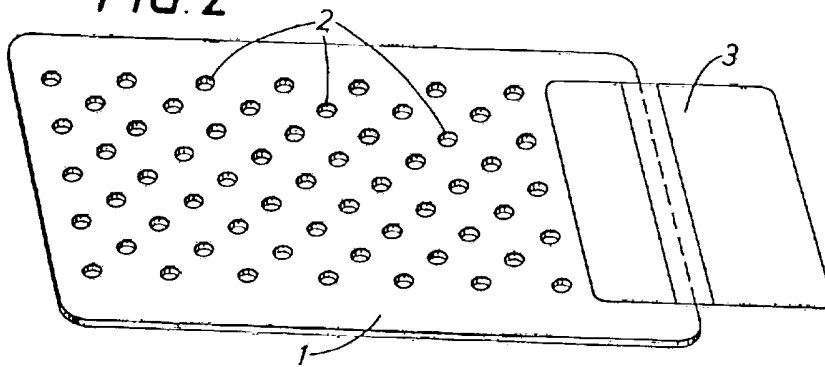


FIG. 3

