



(11) *Número de Publicação:* PT 725628 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/00 A A61K047/38 B

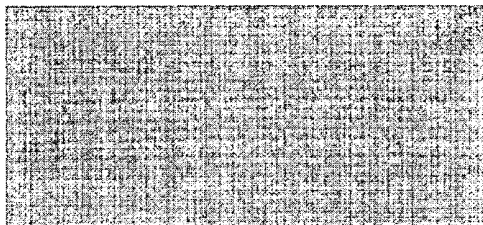
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.08.23	(73) <i>Titular(es):</i> ALCON LABORATORIES, INC. 6201 SOUTH FREEWAY FORT WORTH TEXAS 76134-2099 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1994.08.30 US 298244	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.08.14	(72) <i>Inventor(es):</i> JOHN C. LANG US BHAGWATI P. KABRA US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.11.07	(74) <i>Mandatário(s):</i> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* VEÍCULOS DE LIBERTAÇÃO DE MEDICAMENTOS TERMICAMENTE GELIFICANTES CONTENDO ÉTERES DE CELULOSE

(57) *Resumo:*

VEÍCULOS DE LIBERTAÇÃO DE MEDICAMENTOS TERMICAMENTE GELIFICANTES CONTENDO ÉTERES DE CELULOSE





DESCRIÇÃO

"VEÍCULOS DE LIBERTAÇÃO DE MEDICAMENTOS TERMICAMENTE GELIFICANTES CONTENDO ÉTERES DE CELULOSE"

1. Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a veículos farmacêuticos de libertação de medicamentos. Em particular, a presente invenção refere-se a veículos de libertação de medicamentos (de preferência veículos de libertação de medicamentos oftálmicos) que podem ser administráveis como uma gota, e que aumentam reversivelmente em módulo de perda, módulo de armazenamento, ou ambos, por contacto com o olho, pele, membrana da mucosa ou uma cavidade do corpo.

2. Descrição da Técnica Anterior

Têm sido desenvolvidos vários sistemas de libertação de medicamentos em gel num esforço para prolongar o tempo de contacto ou de residência de medicamentos farmacêuticos em locais alvo ou dentro do corpo. Têm sido propostos veículos de libertação de medicamentos contendo polímeros, de polissacarídeos cujo gel responde a alterações do pH, como os descritos nas Patentes U.S. Nºs 4 136 173, 4 136 177 e 4 136 178, por exemplo. Contudo, composições tendo um pH inicial que é muito baixo são irritantes quando administradas a partes sensíveis do corpo, como o olho.

Alternativamente, têm sido propostos sistemas de libertação de medicamentos cujo gel em resposta a alterações na força iónica, como os descritos na Patente Europeia Nº 0 227 494 B1 e



na Patente U.S. N° 4 861 760. As velocidades de gelatinização para os sistemas cujo gel responde a alterações iónicas são dependentes do fornecimento e difusão de iões, e consequentemente são geralmente mais lentos do que os sistemas de gelificação termicamente porque a difusão de iões é geralmente um processo mais lento do que a transferência de calor. Para além disso, determinados compostos carregados do medicamento não podem ser utilizados em sistemas de libertação do medicamento cujo gel responde a alterações na força iónica porque podem provocar gelificação prematura.

A Patente U.S. N° 5 212 162 apresenta composições contendo quer um polissacarídeo gelificante quer um substracto veículo do medicamento, como sólidos finamente divididos, partículas coloidais, ou polímeros solúveis e/ou polielectrólitos que são capazes de adoração selectiva ou ligação com moléculas do medicamento. O polissacarídeo é capaz de gelificar reversivelmente com base na alteração na força iónica ou no pH. Estes factores como uma alteração na temperatura, quantidade e tipo de substracto veículo do medicamento, e características e concentrações dos medicamentos ou outros adjuvantes podem também afectar a capacidade do polissacarídeo sofrer uma transição líquido-gel. Os polissacarídeos preferidos são os carragenos.

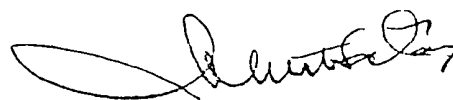
Também têm sido propostos sistemas de libertação do medicamento cujo gel responde a alterações na temperatura. Por exemplo têm sido apresentados sistemas de libertação de medicamento utilizando Tetronic®, Pluronic®, ou outros polióis nas Patentes U.S. N°s 4 474 751; 4 474 752; e 4 188 373. As Patentes U.S. N°s 5 124 151, e 5 306 501 também descrevem sistemas de gelificação termicamente. Têm sido associadas várias desvantagens a estes materiais. Uma desvantagem comum a todos



estes sistemas de gelificação termicamente é que necessitam de uma grande quantidade de polímero (10-50% em peso), e estas grandes quantidades de polímero podem ser irritantes e/ou tóxicas para os olhos. Outra desvantagem de alguns dos sistemas de gelificação termicamente conhecidos é a sua irreversibilidade do gel. Estes géis termicamente irreversíveis necessitam de precauções especiais para transporte e manuseamento do produto.

É um requisito inerente que os sistemas de libertação do medicamento cujo gel somente responde a alterações de temperatura sofre a transição "sol-gel" a temperaturas inferiores à temperatura fisiológica. Sabe-se que a metilcelulose e os seus derivados hidroxialquilo passam a gel reversivelmente com aumento da temperatura. Geralmente, contudo, a temperatura de transição líquido-gel para os polissacarídeos de celulose, como a metilcelulose, ocorre a temperaturas bem acima da temperatura fisiológica. Ver, por exemplo, N. Sarkar, "Thermal Gelation Properties of Methyl and Hydroxypropyl Methylcellulose", J. of Applied Polymer Science, Vol. 24, 1073-1087 (1979).

Sabe-se que a adição de sais a metilcelulose podem ajustar a sua temperatura de transição líquido-gel; contudo, a quantidade de sal necessária para ajustar a temperatura de transição para o intervalo de temperatura fisiológica resulta muitas vezes em composições hiperosmóticas que são irritantes. Também se sabe que a temperatura de gelificação da metilcelulose pode ser alterada por adição de substituintes hidroxipropilo, mas a alteração registada não leva a temperatura de gelificação para perto de temperaturas fisiológicas. N. Sarkar, J. Applied Polymer Science, Vol. 24, 1084 (1979).



Um esforço para utilizar polissacarídeos de celulose em veículos líquidos de libertação de medicamentos farmacêuticos é apresentado no Pedido de Publicação PCT N° WO 92/09307. Esta referência apresenta composições de veículo gelificáveis contendo um éter de celulose não iônico, solúvel em água, como a etil-hidroxiethylcelulose, e um tensioactivo carregado. Os géis de referência são formados por interacção hidrofóbica forte entre o polímero e o tensioactivo carregado. Contudo, os tensioactivos carregados podem ser tóxicos se libertados para partes sensíveis do corpo, como o olho. Para além disso, outros adjuvantes podem influenciar detrimentalmente a influência da gelificação polímero-tensioactivo carregado.

Têm sido descritos vários sistemas de libertação de medicamentos que utilizam combinações de dois tipos de polímeros gelificantes. A Patente U.S. N° 5 077 033 apresenta um sistema de gel irreversível termicamente compreendendo uma combinação de polioxialquileno e polissacarídeos iónicos. A Patente U.S. N° 5 296 228 apresenta soluções poliméricas aquosas de gelificação reversivelmente contendo partículas de resina de permuta iónica. O componente polimérico da solução pode ser um polímero sensível ao pH, um polímero sensível à temperatura, ou combinações quer de polímeros sensíveis ao pH quer de polímeros sensíveis à temperatura. A Patente U.S. N° 5 252 318 também apresenta composições aquosas gelificantes reversivelmente contendo combinações de polímeros, neste caso pelo menos um polímero gelificante reversivelmente sensível ao pH e pelo menos um polímero gelificante reversivelmente sensível à temperatura. Uma desvantagem comum aos sistemas que necessitam de alterações do pH com vista a gelificar é que têm que ser administrados a um pH relativamente baixo, tipicamente no intervalo de 2,5-4,5. Os



sistemas administrados ao olho a estes pH relativamente baixos são irritantes.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção está dirigida a veículos de libertação de medicamento não irritantes, não tóxicos (de preferência veículos de libertação de medicamentos oftálmicos) que aumentam reversivelmente quer no módulo da perda, quer no módulo da armazenagem, ou em ambos, mas pelo menos o mais baixo de 10 Pa ou 100%, por contacto com o olho, pele, membrana da mucosa ou cavidade do corpo. Numa forma de realização, estes veículos de libertação de medicamento são administrados como uma gota e, por instilação no olho, espessam para formar um gel, de forma que o tempo de residência ou de contacto dos medicamentos libertados com o tecido ocular é aumentado. Os veículos não necessitam de um tensioactivo carregado ou de um polímero sensível ao pH com vista a este aumento no módulo de perda ou no módulo da armazenagem, ou em ambos, por instilação. Numa primeira forma de realização, os veículos não contêm um tensioactivo carregado numa concentração $\geq 0,02$ % em peso. Numa segunda forma de realização, os veículos não contêm um tensioactivo carregado para além dos haletos alquilamóniofenilo. Os veículos de libertação do medicamento da presente invenção compreendem éteres de celulose não iónicos. Os éteres de celulose não iónicos têm um peso molecular não inferior a 30 kD e são substituídos com um ou mais grupos seleccionados entre os grupos alquilo, hidroxialquilo e fenilo de forma que:

$$2,2 \leq \sum_{n=1}^N \{n \cdot Q(n) \cdot [MS(R_n) + MS(R_nO)] - P_N \cdot MS(R_nO)\} + Q_\phi \cdot MS(\phi) \leq 3,8$$



em que,

n = comprimento da cadeia de carbono substituinte;

N = valor máximo de n , ≤ 22 ;

R_n = grupo alquilo com comprimento de cadeia n ;

R_nO = grupo alcoxi de comprimento de cadeia n ;

$MS(R_n)$ = MS de R_n ;

$MS(R_nO)$ = MS de R_nO ;

$MS(\phi)$ = MS dos grupos fenilo;

$Q(n)$ = $0,837 + 0,155*n + 0,0075*n^2 \pm 0,15$;

P_N = 4,4 se $N \leq 3$; 4,4 - 1,82 se $3 < N < 10$;
e 1,82 se $N \geq 10$; e

Q_ϕ = 2,0 a 3,5.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Como utilizado aqui "gel" significa o estado da matéria em que (1) G' é superior a G'' (medido a uma frequência no intervalo de 0,1 a 2 Hz) quando G^* é superior a 10 Pa, ou (2) G' é superior ou igual a duas vezes G'' . G' é um módulo de armazenamento que mede a elasticidade de um material, G'' é um módulo de perda que mede o arrastamento viscoso de um caudal líquido, e G^* é um módulo complexo.

Como utilizado aqui "temperatura de gelificação" significa a temperatura mínima a que a definição acima de um gel é satisfeita.

Como utilizado aqui "substituição molar" ou "MS" significa o número médio de unidades estruturais substituintes especificadas, ligadas quer directamente quer indirectamente, por unidade de anidroglicose compreendendo a coluna de celulose. A unidade de anidroglicose de celulose contém 3 grupos hidroxilo



pendentes que podem ser substituídos. O número máximo de substituições é três para qualquer substituinte que é auto-terminante, um exemplo dos quais é um substituinte n-alquilo. Para substituintes que não são auto-terminantes, como os grupos hidroxialquilo cujo grupo OH pode ser depois substituído, podem ser concatenatos substituintes adicionais e, assim, MS pode exceder três.

Quando formulados para administração tópica no olho, os veículos de libertação do medicamento da presente invenção têm uma osmolalidade de aproximadamente 350 mOsm ou menos. As composições que têm uma osmolalidade superior a aproximadamente 350 mOsm são hipertónicas e podem ser irritantes quando administradas topicamente ao olho.

Quando em contacto com o olho, pele, membrana ucosa ou uma cavidade do corpo, os veículos da presente invenção aumentam reversivelmente quer no módulo de perda quer no módulo de armazenamento, ou ambos, em pelo menos o mais baixo de 10 Pa ou 100% em resposta ao aumento de temperatura. Os veículos da presente invenção compreendem um ou mais éteres de celulose não iónicos tendo um peso molecular não inferior a 30 kD. Os éteres de celulose são substituídos por um ou mais grupos seleccionados entre os grupos alquilo, hidroxialquilo e fenilo de forma que:

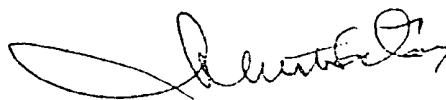
$$2,2 \leq \sum_{n=1}^N \{n \cdot Q(n) \cdot [MS(R_n) + MS(R_nO)] - P_N \cdot MS(R_nO)\} + Q_\phi \cdot MS(\phi) \leq 3,8$$

em que,

n = comprimento da cadeia de carbono substituinte;

N = valor máximo de n, ≤ 22 ;

R_n = grupo alquilo com comprimento de cadeia n;



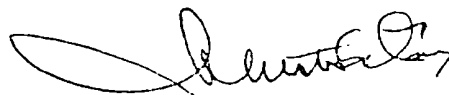
R_nO = grupo alcoxi de comprimento de cadeia n ;
 $MS(R_n)$ = MS de R_n ;
 $MS(R_nO)$ = MS de R_nO ;
 $MS(\phi)$ = MS dos grupos fenilo;
 $Q(n)$ = $0,837 + 0,155 \cdot n + 0,0075 \cdot n^2 \pm 0,15$;
 P_N = 4,4 se $N \leq 3$; $4,4 - 1,82$ se $3 < N < 10$;
e 1,82 se $N \geq 10$; e
 Q_ϕ = 2,0 a 3,5.

A função da estrutura "SF" é definida como:

$$SF = \sum_{n=1}^N \{n \cdot Q(n) \cdot [MS(R_n) + MS(R_nO)] - P_N \cdot MS(R_nO)\} + Q_\phi \cdot MS(\phi)$$

de forma que $SF = SF\{N, Q(n), P_N, Q_\phi, MS(R_n), MS(R_nO), MS(\phi)\}$, uma expressão que regista a soma cumulativa do conjunto $\{n\}$ de interações hidrofílicas e hidrofóbicas produzidas pela quantidade e tipo de cada funcionalidade química. Os substituintes alquilo e fenilo contribuem para a hidrofobicidade total de um derivado de éter de celulose, assim como a porção alquilo de qualquer substituinte hidroxil alquilo. As porções hidroxil e éter adicional dos substituintes hidroxil alquilo contribuem para a hidrofílicidade dos derivados. A contribuição hidrofóbica e hidrofílica de um substituinte particular é directamente proporcional ao seu MS, e é uma função do comprimento da sua cadeia de carbono. As contribuições relativas dos diferentes tipos de substituintes são representadas pelos coeficientes, Q e P .

Para determinar se um éter de celulose substituído particular satisfaz os critérios acima, avaliar a função dos



valores dos parâmetros que descrevem esse derivado de éter de celulose, e determinar quando o valor de SF satisfaz a desigualdade acima.

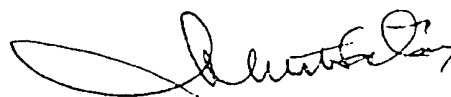
De preferência, $N \leq 4$. Também são preferidos valores de SF de forma que $2,5 \leq SF \leq 3,3$. Ao mais preferidos são valores de SF tais que $2,7 \leq SF \leq 3,3$.

Os éteres de celulose vantajosos na presente invenção podem ser sintetizados por métodos conhecidos na técnica, e muitos derivados de éter de celulose modificados hidrofobicamente estão comercialmente disponíveis.

A gelificação dos veículos ou formulações contendo éter de celulose da presente invenção ocorre por aumento da associação de grupos hidrofóbicos com o aumento da temperatura. A temperatura de gelificação do polímero de celulose dependerá do tipo, e do grau de substituições hidrofóbicas e hidrofílicas. Por exemplo, a temperatura de gelificação diminuirá com o aumento do comprimento da cadeia alquilo dos substituintes e com o aumento na substituição molar dos grupos alquilo. É necessário um balanço de hidrofilicidade com vista a evitar a precipitação.

De preferência, o éter de celulose é substituído por um ou mais grupos seleccionados no grupo consistindo em grupos alquilo e hidroxialquilo. Dois exemplos destes éteres de celulose são as metilalquilceluloses e as etil-hidroxialquilcelulose.

Uma metilalquilcelulose preferida é a metiletilcelulose, em que o MS do metilo é 1,0 a 0,1, e o MS do etilo é 0,5 a 1,4. O mais preferido para a metilcelulose é um MS do metilo de 0,8 a 0,3 e um MS do etilo de 0,7 a 1,2. O mais preferido é um MS do



metilo de aproximadamente 0,34 e um MS do etilo de aproximadamente 1,0.

Outra metiletilcelulose preferida tem um MS total superior a 1,6, e em que o MS do metilo é 2,4 a 1,3 e o MS do etilo é 0,1 a 0,5.

Uma etil-hidroxiálquilcelulose preferida é a etil-hidroxietilcelulose tendo um MS do etilo superior a 1 e um MS do hidroxietilo superior a 0,1. Mais preferidas são as etil-hidroetilceluloses em que o MS do etilo é 1,0 a 2,0, e o MS do hidroxietilo é 0,1 a 1,4. As mais preferidas são as etil-hidroxietilceluloses em que o MS do etilo é 1,4 a 2,0, e o MS do hidroxietilo é 0,6 a 1,4.

Em alguns casos quando a temperatura de gelificação é aproximadamente 40°C ou menos, pode ser reduzida para aproximadamente 35°C ou menos por adição de adjuvantes como os sais, tensioactivos carregados e agentes de tonicidade não iónicos. Contudo, no caso de formulações oftálmicas, a quantidade de adjuvante deve ser tal que a osmolalidade da formulação do polímero adjuvante não seja superior a 350 mOsm; a solução tornar-se-á hipertónica acima deste valor para aplicações oftálmicas. Em geral, a temperatura de gelificação pode ser manipulada pela adição de electrólitos que são conhecidos como solutos orgânicos quer de sal interno quer de sal externo. A capacidade de um eléctrolito para salificar um polímero a partir da sua solução geralmente segue a ordem da série de Hofmeister. Os aniões comuns seguem a ordem $I^- < Br^- < NO_3^- < Cl^- < tartrato < SO_4^{2-} < PO_4^{3-}$. Os sais vantajosos na presente invenção incluem aqueles em que o anião é um ou mais dos seguintes I^- , Br^- , NO_3^- , Cl^- , tartrato, HCO_3^- , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $B_4O_7^{2-}$, HPO_4^{2-} , HPO_4^-



, citrato; e aqueles em que o catião é um ou mais dos seguintes: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Al^{3+} , NH_4^+ . Os sais preferidos para utilização com os veículos da presente invenção são os que contêm um anião seleccionados no grupo consistindo em Cl^- , PO_4^- , HCO_3^- , CO_3^- , HPO_4^- e $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$. Os mais preferidos para utilização em formulações de etil-hidroxietilceluloses é uma combinação de sais de fosfato mono e dibásicos de forma que o veículo contenha até 1,5% em peso de sais de fosfato dibásicos e 0,5% em peso de sais de fosfato monobásicos.

Em alguns casos quando a temperatura de gelificação é aproximadamente 40°C ou inferior, pode também ser reduzida para aproximadamente 35°C ou menos por adição de agente de tonicidade não iónico como o manitol.

Um exemplo preferido de um éter de celulose cuja temperatura de gelificação pode ser ligeiramente ajustada com um sal é a etil-hidroxietilcelulose com um MS do etilo de 1,7 e um MS do hidroxietilo de 1,0. Como mencionado acima, o sal inorgânico preferido para utilização nos veículos da presente invenção que contêm uma etil-hidroxietilcelulose destas é uma combinação de sais de fosfato mono e dibásicos de forma que o veículo contenha até 1,5% em peso de sais de fosfato dibásicos e 0,5% em peso de sais de fosfato monobásicos.

Em alguns casos pode ser desejável ajustar para cima a temperatura de gelificação de um dos veículos da presente invenção. Um ajuste destes pode também ser feito por adição de uma quantidade apropriada de iões orgânicos, como ou iões tetraalquilamónio, conhecidos por salificarem num soluto orgânico.



Por uma questão de clareza e por facilidade de referência na discussão abaixo, "pré-dosado" refere-se às características da formulação antes da instilação no olho, ou a soluções que imitem este estado *in vitro*, e "pós-dosado" refere-se às características da formulação após a instilação no olho, ou a soluções que imitem este estado *in vitro*.

As composições que compreendem veículos de libertação do medicamento da presente invenção e um ou mais agentes farmacêuticos ou terapêuticos ("medicamentos") estão dentro do âmbito da presente invenção. Estas composições podem ser formuladas de várias formas. Por exemplo, as composições podem ser formuladas como soluções, suspensões ou géis fracos que são administráveis como uma gota a partir de um DROPTAINER®. Alternativamente, as composições da presente invenção podem ser administradas ao olho, pele, membrana mucosa ou a uma cavidade do corpo como um gel extrudível, que, por exemplo, pode ser administrado fora de um tubo ou como uma borracha de gel. Por administração no olho, pele, membrana mucosa ou cavidade no corpo, as composições da presente invenção preferivelmente aumentam que o módulo de perda quer o módulo de armazenamento, ou ambos, por pelo menos o menor de 10 Pa ou 100%.

Numa forma de realização preferida, as composições da presente invenção são administradas ao olho como uma gota que se tornam gel por instilação. De preferência o gel tem um valor G^* entre 5 - 1000 Pa e, mais preferivelmente entre 10 - 200 Pa.

Podem ser formados géis marcadamente fortes pelos veículos que libertam o medicamento da presente invenção. Em algumas formas de realização, o gel formado é tão forte que pelo menos 50% da quantidade inicial de 20 - 50 mg do gel permanece



insolúvel numa solução estática de lágrimas artificiais após duas horas. Em outra forma de realização, o gel pode persistir mais do que 24 horas.

Na forma de realização da presente invenção em que a composição é administrável como um gel fraco, o gel pós-dosado tem preferivelmente um valor de G^* entre 50 - 100 000 Pa, e mais preferivelmente entre 100 - 20 000 Pa.

Como os veículos da presente invenção não contam com qualquer adjuvante sensível ao pH para o seu aumento no módulo da perda ou do armazenamento, eles são preferivelmente formulados a um pH pré-dosado entre 5,0 e 8,5, de forma que não sejam irritantes quando administrados ao olho.

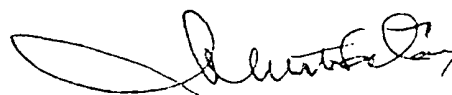
A temperatura pré-dosada das composições da presente invenção é de preferência inferior a 30°C, e mais preferivelmente 25°C ou inferior.

Adicionalmente, os substractos veículo do medicamento ("DCS") como os definidos na Patente U.S. 5 212 162 podem também ser utilizados nos veículos de libertação do medicamento da presente invenção. O conteúdo integral da Patente U.S. 5 212 162 é aqui incorporado como referência na presente especificação. Para além disso, como utilizado aqui, "DCS" inclui partículas insolúveis de medicamento que podem elas próprias actuar como veículos do medicamento. De preferência, o DCS tem um tamanho de partícula médio inferior a 50 microns e será seleccionado no grupo consistindo em resinas de permuta de catiões, resinas de permuta de aniões, microsferas encapsulantes, partículas de medicamento insolúveis, partículas de gel e complexos poliméricos de medicamento.



Os agentes oftálmicos adequados que podem ser incluídos nas composições da presente invenção e administrados através do método da presente invenção incluem, mas não estão limitados a: agentes para glaucoma, como betaxolol, pilocarpina e inibidores da anidrase carbônica; agonistas dopaminérgicos; agentes anti-hipertensivos pós cirúrgicos, como para-amino clonidina (apraclonidina); anti-infecciosos, como ciprofloxacina; anti-microbianos, como cefalosporinas e quinolonas; anti-inflamatórios não esteróides e esteróides, como suprofen; ceterolac e tetra-hidroocortisol; prostaglandinas; proteínas; factores de crescimento, como EGF; agentes imunossuppressores, e anti-alérgicos. Os polímeros de éter de celulose da presente invenção são não iônicos e assim não interferirão com compostos carregados de medicamentos. As composições da presente invenção podem também incluir combinações de agentes oftálmicos. Numa formulação sem a utilização de agentes oftálmicos, a presente invenção pode também servir para suplementar lágrimas na prevenção ou tratamento do olho seco.

Para além do éter de celulose e de um agente farmacêutico e/ou terapêutico, as composições da presente invenção podem incluir outros componentes. Por exemplo, podem ser incluídos tampões farmacêuticamente aceitáveis, conservantes, tensioactivos não iônicos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, emolientes, lubrificantes e/ou agentes de tonicidade. Os conservantes preferidos para utilização em composições da presente invenção que são formuladas para administração local no olho incluem haletos de alquilamóniofenil, como o cloreto de benzalcónio e o brometo de benzalcónio, e Polyquad®. De preferência no caso de formulações



oftálmicas, a quantidade de conservante não é superior a 0,012% em peso.

A quantidade de éter de celulose necessária variará com as propriedades desejadas para a "pós-dose". De preferência, os veículos da presente invenção contêm entre 1 e aproximadamente 10% em peso, mais preferivelmente não mais do que 5% em peso, e o mais preferivelmente não mais do que 3% em peso, de um éter de celulose.

Os exemplos seguintes são apresentados para ilustrar também vários aspectos da presente invenção, mas não têm a intenção de limitar o âmbito da invenção a respeito seja do que for.

Determinação das propriedades de viscoelasticidade das soluções de éter de celulose e géis:

Utilizou-se um analisador térmico de dinâmica mecânica (DMTA) (Laboratórios de Polímeros) para medir as propriedades de viscoelasticidade das soluções de éter de celulose não iônicas e dos géis. Este DMTA consiste numa cabeça mecânica de espectrómetro, o sistema de controlo dinâmico (analisador), e num controlador de temperatura. A cabeça mecânica do espectrómetro utilizada para a medição de viscoelasticidade era do tipo torção. A cabeça de torção admite que as propriedades de viscoelasticidade das amostras sólidas e líquidas sejam estudadas utilizando uma pequena amplitude de corte oscilante sinusoidal.

Foi utilizada uma célula de Couette de cavidade cilíndrica dupla. Ligou-se o cilindro superior ao gancho superior (vibrante) e os cilindros concêntricos inferiores foram ligados



ao gancho fixado inferiormente. Formaram-se duas cavidades; uma entre o cilindro inferior interno e o cilindro superior, e a outra entre o cilindro inferior externo e o cilindro superior. A altura, diâmetro externo e diâmetro interno do cilindro superior eram 57,02 mm, 34,01 mm, e 32,01 mm, respectivamente. A altura, diâmetro externo e diâmetro interno do cilindro inferior interno eram 51,96 mm, 28,14 mm, e 26,02 mm, respectivamente. A altura, diâmetro externo e diâmetro interno do cilindro inferior externo eram 64,94 mm, 40,03 mm, e 37,89 mm, respectivamente. O fosso entre os cilindros inferiores interno e externo foi cheio com a amostra até à altura do cilindro interno. Este fosso é completamente cheio com aproximadamente 21 g de amostra. A constante geométrica, K necessária para o cálculo correcto do módulo do corte da amostra para a cavidade dupla da célula de Couette é dada pela seguinte fórmula:

$$K = K_{\text{cavidade interna}} + K_{\text{cavidade externa}}$$

$$K_{\text{cavidade interna}} = (4\pi I r_1^2 r_2^2) / (r_2^2 - r_1^2)$$

em que:

r_1 : Raio externo do cilindro interno inferior,

r_2 : Raio interno do cilindro superior,

I: Altura da solução; e

$$K_{\text{cavidade externa}} = (4\pi I r_3^2 r_4^2) / (r_4^2 - r_3^2)$$

em que:

r_3 : Raio externo do cilindro superior,

r_4 : Raio interno do cilindro externo inferior,

I: Altura da solução.

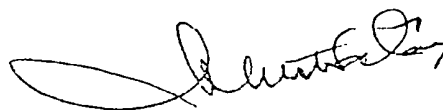


Todos os cálculos foram feitos em metros e o valor de $\log(K)$ é 2,812 para as dimensões acima mencionadas.

Todas as medições foram feitas a uma frequência de 1 Hz e a uma tensão de X1 (deslocamento de pico para pico de 23 microns). As medições da viscoelasticidade da pré-dose foram feitas a 25°C, em seguida a aqueceu-se a amostra até 35°C a uma velocidade de 0,5 - 1°C/min. As medições da viscoelasticidade pós-dose foram realizadas a 35°C. O DMTA apresenta um módulo de corte de armazenamento (elasticidade) G' e tangente de perda $\tan \delta$. O módulo do corte de perda G'' e o módulo de corte complexo G^* foram calculados a partir G' e $\tan \delta$. A precisão do DMTA nas medições dos valores de G' e de G'' registrada nos exemplos abaixo é aproximadamente ± 4 Pa.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Preparou-se uma solução de metiletilcelulose a 3% em peso (MS dos grupos etilo = 1,0, MS dos grupos metilo = 0,34) em água desionizada. Agitou-se esta solução num banho de gelo durante aproximadamente duas horas para hidratar completamente o polímero; quando a hidratação está completa a solução torna-se transparente (ou translúcida se não ficar completamente transparente). A solução foi depois deixada à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 13 mOsm. Para medir as propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), arrefeceu-se a amostra num banho de gelo e em seguida despejou-se aproximadamente 21-22 g na célula de Couette. Equilibrou-se a célula de Couette até à temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-

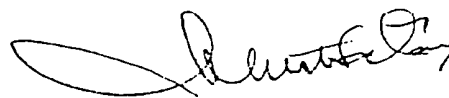


se a 25°C durante 30 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 1°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 60 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' , e G^* eram aproximadamente 15 Pa, 5 Pa, e 16 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 71 Pa, 6 Pa, e 72 Pa, respectivamente. Assim, o módulo de armazenamento desta amostra aumentou mais do que 50 Pa simplesmente por aumento da temperatura de 25 para 35°C.

O éter de celulose deste Exemplo contém somente dois grupos funcionais e ambos são grupos alquilo simples, metilo (com $n = 1$) e etilo (com $n = 2$). O comprimento máximo da cadeia é derivado da substituição etilo, de forma que $N = 2$. Este éter de celulose não contém nem grupos fenilo nem grupos alcoxi, de forma que não contribuem nada para a soma. Entre as definições acima $Q(1)=1$ e $Q(2)=1,3$.

Simbolicamente, para este Exemplo $SF\{N, Q(n), P_N, Q_\phi, MS(R_n), MS(R_nO), MS(\phi)\} = SF\{N=2, Q(1)=1,0, Q(2)=1,3, MS(R_1)=0,34, MS(R_2)=1,00, MS(R_nO)=0, MS(\phi)=0\}=2,94$.

Exemplo 2: Preparou-se uma solução de metiletilcelulose a 3,5% em peso (MS dos grupos etilo = 1,0, MS dos grupos metilo = 0,34) em água desionizada. Agitou-se esta solução num banho de gelo durante aproximadamente duas horas para hidratar completamente o polímero. A solução foi depois deixada à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 15 mOsm. Para medir as propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), arrefeceu-se a amostra num banho de gelo e em seguida despejou-se aproximadamente 21-22 g na célula de Couette.



Equilibrou-se a célula de Couette até à temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a 25°C durante 30 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 1°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 60 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 28 Pa, 6 Pa, e 28 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 133 Pa, 7 Pa, e 133 Pa, respectivamente. Assim, o módulo de armazenamento desta amostra aumentou mais do que 100 Pa simplesmente por aumento da temperatura de 25 para 35°C.

Exemplo 3: Preparou-se uma solução de metiletilcelulose a 2,5% em peso (MS dos grupos etilo = 1,0, MS dos grupos metilo = 0,34), fosfato de sódio dibásico anidro a 0,2% em peso, monohidrato de fosfato de sódio monobásico a 0,04% em peso, e manitol a 3,6% em peso em água desionizada. Agitou-se esta solução num banho de gelo durante aproximadamente duas horas para hidratar completamente o polímero. A solução foi depois deixada à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 301 mOsm e o pH desta solução era aproximadamente 7,2. Para medir as propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), arrefeceu-se a amostra num banho de gelo e em seguida despejou-se aproximadamente 21-22 g na célula de Couette. Equilibrou-se a célula de Couette até à temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a 25°C durante 30 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 1°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 60 minutos. No fim da isotérmica a



25°C, os valores de G' , G'' , e G^* eram aproximadamente 20 Pa, 6 Pa, e 21 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 143 Pa, 13 Pa, e 144 Pa, respectivamente. Assim, o módulo de armazenamento desta amostra aumentou mais do que 120 Pa simplesmente por aumento da temperatura de 25 para 35°C.

Exemplo 4: Preparou-se uma solução de metiletilcelulose a 2,5% em peso (MS dos grupos etilo = 1,0, MS dos grupos metilo = 0,34), fosfato de sódio dibásico anidro a 0,2% em peso, monohidrato de fosfato de sódio monobásico a 0,035% em peso, manitol a 3,1% em peso e cloreto de benzalcônio a 0,01% em peso em água desionizada. Agitou-se esta solução num banho de gelo durante aproximadamente duas horas para hidratar completamente o polímero. A solução foi depois deixada à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 290 mOsm e o pH desta solução era aproximadamente 7,2. Para medir as propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), arrefeceu-se a amostra num banho de gelo e em seguida despejou-se aproximadamente 21-22 g na célula de Couette. Equilibrou-se a célula de Couette até à temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a 25°C durante 30 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 1°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 60 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 20 Pa, 7 Pa, e 21 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 84 Pa, 8 Pa, e 85 Pa, respectivamente. Assim, o módulo de armazenamento desta amostra aumentou somente aproximadamente 64 Pa com um aumento da temperatura de 25 para



35°C. Ao contrário desta amostra, o módulo de armazenamento da solução do Exemplo 3, similar à do Exemplo 4 mas não continha cloreto de benzalcónio, aumentou aproximadamente 120 Pa com o mesmo aumento de temperatura. Isto demonstra que a presença de cloreto de benzalcónio, que é comumente utilizado como conservante e que tem alguma actividade superficial, não melhorou o aumento do módulo de armazenamento por aumento da temperatura de 25 para 35°C.

Exemplo 5: Preparou-se uma solução de etil-hidroxiethylcelulose a 3,0% em peso (MS dos grupos etilo = 1,7, MS dos grupos hidroxietil = 1,0), em água desionizada. Agitou-se esta solução num banho de gelo durante aproximadamente duas horas para hidratar completamente o polímero. A solução foi depois deixada à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 10 mOsm. Para medir as propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), despejou-se aproximadamente 21-22 g para a célula de Couette. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a 25°C durante 10 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 0,5°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 30 minutos. Isto foi seguido de uma rampa entre 35 e 45°C a uma velocidade de 0,5°C/min e de uma isotérmica a 45°C durante 30 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' , e G^* eram aproximadamente 5 Pa, 5 Pa, e 7 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 6 Pa, 5 Pa, e 7 Pa, respectivamente. Assim, não houve aumento significativo do módulo de armazenamento ou do módulo de corte complexo por aumento da temperatura de 25 para 35°C. A solução de etil-hidroxiethylcelulose a 3% em peso não se tornou gel a 35°C.



Contudo, à medida que a temperatura foi aumentada de 35 para 45°C, observou-se um aumento significativo do módulo de armazenamento; a solução tornou-se gel a aproximadamente 40°C. No fim da isotérmica a 45°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 53 Pa, 9 Pa, e 54 Pa, respectivamente. Assim o módulo de armazenamento desta amostra aumentou aproximadamente 45 Pa por aumento da temperatura de 35 para 45°C.

O cálculo de SF tornou-se um pouco mais complexo para os éteres de celulose com substituição multifuncional. Um exemplo de um desses SF é ilustrado aqui. Neste caso a coluna é substituída em média por substituintes quer etilo quer hidroxietilo, e não por outros. Assim haverá termos com um valor de n , $n=2$, mas como há dois tipos de substituintes com $n=2$, haverá quer termos $MS(R_n)$ quer $MS(R_nO)$. Isto acontece para este tipo de substituintes, o maior grupo alquilo também tem exactamente dois carbonos, assim $N=2$. Devido à ligação éter adicional, derivada da substituição dos grupos hidroxilo, o termo de correcção hidrofílica P_2 é necessário para diminuir o efeito da contribuição hidrofóbica do etilo no substituinte hidroxietilo. O valor necessário para P_2 é 4,4.

Com estes valores e os níveis de substituição determinados para este material, SF definido anteriormente assume o valor

$$SF\{N, Q(n), P_N, Q_\phi, MS(R_n), MS(R_nO), MS(\phi)\} = SF\{N=2, Q(2)=1,3, P_2=4,4, MS(R_2)=1,70, MS(R_2O)=1,0, MS(\phi)=0\}=2,62.$$

Exemplo 6: Preparou-se uma solução de etil-hidroxietilcelulose a 3,0% em peso (MS dos grupos etilo = 1,7, MS dos grupos hidroxietilo = 1,0), fosfato de sódio dibásico anidro a 1,3% em peso, mono-hidrato de fosfato de sódio



monobásico a 0,33% em peso, em água desionizada. Agitou-se esta solução num banho de gelo durante aproximadamente duas horas para hidratar completamente o polímero. A solução foi depois deixada à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 292 mOsm e o pH desta solução era aproximadamente 7,3. Para medir as propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), despejou-se aproximadamente 21-22 g na célula de Couette. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a 25°C durante 10 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 0,5°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 60 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' , e G^* eram aproximadamente 5 Pa, 8 Pa, e 10 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 25 Pa, 6 Pa, e 26 Pa, respectivamente. Assim, em contraste com o Exemplo 5 que não continha qualquer sal, a solução deste Exemplo tornou-se gel e o módulo de armazenamento aumentou aproximadamente 20 Pa quando a temperatura aumentou de 25 para 35°C. Assim, a temperatura de gelificação baixou para aproximadamente 35°C por adição de sal numa quantidade que não aumentou a osmolalidade acima de 350 mOsm.

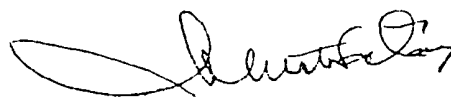
Exemplo 7: Preparou-se uma solução de metilcelulose a 2,5% em peso (MS dos grupos metilo = 1,6) em água desionizada. Hidratou-se o polímero por agitação desta solução quer num banho de gelo quer à temperatura ambiente. Agitou-se esta solução num banho de gelo durante aproximadamente duas horas para hidratar o polímero. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 8 mOsm. Para medir as suas propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), despejou-se



aproximadamente 21-22 g desta amostra na célula de Couette. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a 25°C durante 10 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 0,5°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 30 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' , e G^* eram aproximadamente 4 Pa, 4 Pa, e 6 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 4 Pa, 4 Pa, e 6 Pa, respectivamente. Assim, por aumento da temperatura de 25 para 35°C, esta solução não se tornou gel e não mostrou qualquer aumento no módulo de armazenamento.

Para este Exemplo, SF é simples de calcular porque não há nem grupos fenilo nem alcoxi mas um grupo alquilo, um grupo metil éter. A única variável de substituição não zero é $MS(1)=1,6$. Então para este Exemplo $SF\{N, Q(n), P_N, MS(R_n), MS(R_nO), MS(\phi)\} = SF\{N=1, Q(1)=1,0, MS(R_1)=1,6, MS(R_nO)=0, MS(\phi)=0\}=1,6$.

Exemplo 8: Preparou-se uma solução de metilcelulose a 2,5% em peso (MS dos grupos metilo = 1,6), fosfato de sódio dibásico anidro a 1,3% em peso, mono-hidrato de fosfato de sódio monobásico a 0,33% em peso, em água desionizada. Hidratou-se o polímero por agitação desta solução quer num banho de gelo quer à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 291 mOsm e o pH desta solução era aproximadamente 7,3. Para medir as propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), despejou-se aproximadamente 21-22 g desta amostra na célula de Couette. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a



25°C durante 10 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 0,5°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 30 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' , e G^* eram aproximadamente 4 Pa, 4 Pa, e 6 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 7 Pa, 4 Pa, e 8 Pa, respectivamente. Assim, por aumento da temperatura de 25 para 35°C, esta solução não se tornou gel e não mostrou um aumento significativo do módulo de armazenamento apesar de conter um quantidade de sais de fosfato suficiente para aumentar a osmolalidade da solução para 293 mOsm.

Exemplo 9: Preparou-se uma solução de metilcelulose a 3,0% em peso (MS dos grupos metilo = 1,6-1,9, Aldrich Chemicals, a solução aquosa a 2% tem uma viscosidade de 1500 centipoise) em água desionizada quente. Hidratou-se o polímero por agitação desta solução quer num banho de gelo quer à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 26 mOsm. Para medir as suas propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), despejou-se aproximadamente 21-22 g desta amostra na célula de Couette. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a 25°C durante 10 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 0,5°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 30 minutos. Isto foi seguido de uma rampa de 35 para 45°C a uma velocidade de 0,5°C/min e de uma isotérmica a 45°C durante 30 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' , e G^* eram aproximadamente 10 Pa, 28 Pa, e 30 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 10 Pa, 20 Pa, e 22 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 45°C, os valores de G' , G'' e G^* eram



aproximadamente 10 Pa, 12 Pa, e 15 Pa, respectivamente. Assim, por aumento da temperatura de 25 para 45°C, esta solução não se tornou gel e não mostrou qualquer aumento no módulo de armazenamento.

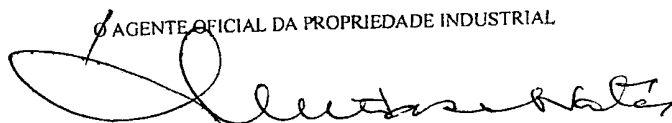
Para este Exemplo, SF é simples de calcular porque não há nem grupos fenilo nem alcóxi mas um grupo alquilo, um grupo metil éter. A única variável de substituição não zero é $MS(1)=1,6-1,9$. Então para este Exemplo $SF\{N, Q(n), P_N, Q_\phi, MS(R_n), MS(R_nO), MS(\phi)\} = SF\{N=1, Q(1)=1,0, MS(R_1)=1,6-1,9, MS(R_nO)=0, MS(\phi)=0\}=1,6-1,9$.

Exemplo 10: Preparou-se uma solução de metilcelulose a 6,0% em peso (MS dos grupos metilo = 1,6-1,9, Aldrich Chemicals, a solução aquosa a 2% tem uma viscosidade de 15 centipoise) em água desionizada quente. Hidratou-se o polímero por agitação desta solução quer num banho de gelo quer à temperatura ambiente. A osmolalidade desta solução era aproximadamente 55 mOsm. Para medir as propriedades da viscoelasticidade nos estados de pré-dose (25°C) e de pós-dose (35°C), despejou-se aproximadamente 21-22 g desta amostra na célula de Couette. Em seguida realizaram-se as medições da viscoelasticidade utilizando o DMTA. As medições realizaram-se a 25°C durante 10 minutos seguido de uma rampa entre 25 e 35°C a uma velocidade de 0,5°C/min e seguido de uma isotérmica a 35°C durante 30 minutos. Isto foi seguido de uma rampa de 35 para 45°C a uma velocidade de 0,5°C/min e de uma isotérmica a 45°C durante 30 minutos. No fim da isotérmica a 25°C, os valores de G' , G'' , e G^* eram aproximadamente 6 Pa, 10 Pa, e 12 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 35°C, os valores de G' , G'' e G^* eram aproximadamente 6 Pa, 10 Pa, e 12 Pa, respectivamente. No fim da isotérmica a 45°C, os valores de G' , G'' e G^* eram

aproximadamente 10 Pa, 10 Pa, e 13 Pa, respectivamente. Assim, por aumento da temperatura de 25 para 45°C, esta solução não se tornou gel e não mostrou qualquer aumento no módulo de armazenamento.

Lisboa, 28 de Dezembro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL





REIVINDICAÇÕES

1. Veículo não tóxico para libertação de medicamento que aumenta reversivelmente quer o módulo de perda quer o módulo de armazenamento, ou ambos, pelo menos o menor de 10 Pa ou 100% em resposta a um aumento da temperatura por contacto com o olho, pele, membrana mucosa ou cavidade do corpo, em que o veículo não contém um tensioactivo carregado numa concentração $\geq 0,02\%$ em peso, e em que o veículo compreende um éter de celulose não iónico tendo um peso molecular não inferior a 30 kD e um ou mais substituintes seleccionados no grupo consistindo nos grupos alquilo, hidroxialquilo e fenilo de forma que

$$2,2 \leq \sum_{n=1}^N \{n \cdot Q(n) \cdot [MS(R_n) + MS(R_nO)] - P_N \cdot MS(R_nO)\} + Q_\phi \cdot MS(\phi) \leq 3,8$$

em que,

- n = comprimento da cadeia de carbono substituinte;
 N = valor máximo de n , ≤ 22 ;
 R_n = grupo alquilo com comprimento de cadeia n ;
 R_nO = grupo alcoxi com comprimento de cadeia n ;
 $MS(R_n)$ = MS de R_n ;
 $MS(R_nO)$ = MS de R_nO ;
 $MS(\phi)$ = MS dos grupos fenilo;
 $Q(n)$ = $0,837 + 0,155 \cdot n + 0,0075 \cdot n^2 \pm 0,15$;
 P_N = $4,4$ se $N \leq 3$; $4,4 - 1,82$ se $3 < N < 10$;
e $1,82$ se $N \geq 10$; e
 Q_ϕ = $2,0$ a $3,5$.



2. Veículo não tóxico para libertação de medicamento que aumenta reversivelmente quer o módulo de perda quer o módulo de armazenamento, ou ambos, pelo menos o menor de 10 Pa ou 100% em resposta a um aumento da temperatura por contacto com o olho, pele, membrana mucosa ou cavidade do corpo, em que o veículo não contém um tensioactivo carregado para além dos haletos de alquilamóniofenil, e em que o veículo compreende um éter de celulose não iónico tendo um peso molecular não inferior a 30 kD e um ou mais substituintes seleccionados no grupo consistindo nos grupos alquilo, hidroxialquilo e fenilo de forma que

$$2,2 \leq \sum_{n=1}^N \{n \cdot Q(n) \cdot [MS(R_n) + MS(R_nO)] - P_N \cdot MS(R_nO)\} + Q_\phi \cdot MS(\phi) \leq 3,8$$

em que,

n = comprimento da cadeia de carbono substituinte;

N = valor máximo de n , ≤ 22 ;

R_n = grupo alquilo com comprimento de cadeia n ;

R_nO = grupo alcoxi com comprimento de cadeia n ;

$MS(R_n)$ = MS de R_n ;

$MS(R_nO)$ = MS de R_nO ;

$MS(\phi)$ = MS dos grupos fenilo;

$Q(n)$ = $0,837 + 0,155 \cdot n + 0,0075 \cdot n^2 \pm 0,15$;

P_N = 4,4 se $N \leq 3$; 4,4 - 1,82 se $3 < N < 10$;
e 1,82 se $N \geq 10$; e

Q_ϕ = 2,0 a 3,5.

3. Veículo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que o veículo é um veículo oftálmico que tem uma osmolalidade ≤ 350 mOsm.



4. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que $N \leq 4$.

5. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que

$$2,5 \leq \sum_{n=1}^N \{n \cdot Q(n) \cdot [MS(R_n) + MS(R_nO)] - P_N \cdot MS(R_nO)\} + Q_\phi \cdot MS(\phi) \leq 3,3$$

6. Veículo de acordo com a reivindicação 5 em que

$$2,7 \leq \sum_{n=1}^N \{n \cdot Q(n) \cdot [MS(R_n) + MS(R_nO)] - P_N \cdot MS(R_nO)\} + Q_\phi \cdot MS(\phi) \leq 3,3$$

7. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que quer o módulo de perda quer o módulo de armazenagem do veículo, ou ambos, aumentam pelo menos 15 Pa.

8. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que o veículo é administrado como uma gota.

9. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que o veículo é um gel antes da instilação.

10. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que o veículo forma um gel por instilação no olho.

11. Veículo de acordo com a reivindicação 10 em que o gel tem um valor G^* entre 5 - 1000 Pa.

12. Veículo de acordo com a reivindicação 11 em que o gel tem um valor de G^* entre 10 - 200 Pa.



13. Veículo de acordo com a reivindicação 10 em que pelo menos 50% de uma quantidade inicial de 20 - 50 mg do gel permanece insolúvel numa solução estática de lágrimas artificiais após duas horas.
14. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que o veículo é administrável como um gel extrudível.
15. Veículo de acordo com a reivindicação 14 em que o valo G* do veículo pós-dosado está entre 50 - 100 000 Pa.
16. Veículo de acordo com a reivindicação 15 em que o valo G* do veículo pós-dosado está entre 100 - 20 000 Pa.
17. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que o veículo tem um pH pós-dosado entre 5,0 e 8,5.
18. Veículo de acordo com a reivindicação 3 compreendendo também um conservante seleccionado no grupo consistindo em haletos de alquilamóniofenilo e Polyquad®.
19. Veículo de acordo com a reivindicação 18 em que a quantidade de conservante não é superior a 0,012 % em peso.
20. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que a quantidade de éter de celulose não é superior a 10 % em peso.
21. Veículo de acordo com a reivindicação 20 em que a quantidade de éter de celulose não é superior a 5 % em peso.
22. Veículo de acordo com a reivindicação 21 em que a quantidade de éter de celulose não é superior a 3 % em peso.



23. Veículo de acordo com a reivindicação 3 compreendendo também um substracto veículo do medicamento tendo um tamanho de partícula médio inferior a 50 μm e seleccionado no grupo consistindo em resinas de permuta de catiões, resinas de permuta de aniões, microsferas encapsulantes, partículas de medicamento insolúveis, partículas de gel e complexos poliméricos de medicamento.
24. Veículo de acordo com a reivindicação 3 compreendendo também um ou mais medicamentos seleccionados no grupo consistindo em agentes anti-glaucoma, agonistas dopaminérgicos, agentes pós-cirúrgicos anti-hipertensivos, anti-infecciosos, agentes anti-inflamatórios não esteróides e esteróides, prostaglandinas, proteínas, factores de crescimento, agentes imunossuppressores, e agentes anti-alérgicos.
25. Veículo de acordo com a reivindicação 3 em que o éter de celulose tem uma temperatura de gelificação $\leq 40^{\circ}\text{C}$ e em que o veículo também contém um adjuvante numa quantidade suficiente para baixar a temperatura de gelificação para $\leq 35^{\circ}\text{C}$, desde que o adjuvante não seja um tensioactivo carregado.
26. Veículo da reivindicação 25 em que o adjuvante é um sal tendo um anião seleccionado no grupo consistindo em Cl^{-} , PO_4^{-} , HCO_3^{-} , CO_3^{-} , HPO_4^{-} , e $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$.
27. Veículo de acordo com a reivindicação 26 em que o éter de celulose é etil-hidroxietilcelulose e o sal está presente numa quantidade inferior a 2 % em peso, e em que o sal



compreende até 1,5 % em peso de sais de fosfato dibásicos e até 0,5 % em peso de sais de fosfato monobásicos.

28. Veículo de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 6 em que o éter de celulose está substituído com um ou mais grupos seleccionados no grupo consistindo nos grupos alquilo e hidroxialquilo.
29. Veículo de acordo com a reivindicação 28 em que o éter de celulose é metilalquilcelulose.
30. Veículo de acordo com a reivindicação 29 em que a metilalquilcelulose é metiletilcelulose.
31. Veículo de acordo com a reivindicação 30 em que o MS total superior a 1,6, e em que o MS do metilo é 2,4 a 1,3 e o MS do etilo é 0,1 a 0,5.
32. Veículo de acordo com a reivindicação 28 em que o éter de celulose é etil-hidroxietilcelulose tendo um MS do etilo superior a 1 e um MS do hidroxietilo superior a 0,1.
33. Veículo de libertação de um medicamento oftálmico não tóxico definido de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que o veículo tem uma osmolalidade ≤ 350 mOsm e em que o veículo compreende metiletilcelulose tendo um peso molecular não inferior a 30 kD, um MS do metilo entre 1,0 e 0,1, e um MS do etilo entre 0,5 e 1,4.
34. Veículo de acordo com a reivindicação 33 em que o MS do metilo é 0,8 a 0,3 e o MS do etilo é 0,7 a 1,2.

35. Veículo de acordo com a reivindicação 34 em que o MS do metilo é aproximadamente 0,34 e o MS do etilo é aproximadamente 1,0.
36. Veículo de libertação de medicamento oftálmico não tóxico definido de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o veículo tem uma osmolalidade ≤ 350 mOsm e em que o veículo compreende etil-hidroxiethylcelulose tendo um peso molecular não inferior a 30 kD, um MS do etilo entre 1,0 e 2,0, e um MS do hidroxietilo entre 0,1 e 1,4.
37. Veículo de acordo com a reivindicação 36 em que o MS do etilo está entre 1,4 e 2,0 e o MS do hidroxietilo está entre 0,6 e 1,4.
38. Veículo de acordo com a reivindicação 36 em que a etil-hidroxiethylcelulose tem uma temperatura de gelificação $\leq 40^{\circ}\text{C}$ e em que o veículo também contém um adjuvante numa quantidade suficiente para baixar a temperatura de gelificação para $\leq 35^{\circ}\text{C}$, desde que o adjuvante não seja um tensioactivo carregado.

Lisboa, 28 de Dezembro de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

