



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 94528 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

A61K009/22 A

A61K009/24 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.06.28	(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.06.30 US 374499	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1991.02.08	(72) <i>Inventor(es):</i> WILLIAM STEBER US LILLIAN KWAN US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 09/96 1996.09.17	(74) <i>Mandatário(s):</i> MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA RUA DO ARCO DA CONCEIÇÃO 3, 1º AND. 1100 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO RETARDADA E INTERMITENTE COMPREENDENDO PÓ DE FERRO

(57) *Resumo:*

FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO RETARDADA;  
VETERINÁRIAS; SACO RÚMEN-RETICULAR

[Fig.]

*[Handwritten signature]*

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 94 528**

**REQUERENTE:** SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, norte-americana (Estado de Pennsylvania), industrial, com sede em One Franklin Plaza, Philadelphia,

**EPÍGRAFE:** " PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO RETARDADA E INTERMITENTE COMPREENDENDO PÓ DE FERRO "

**INVENTORES:** Lilliam Kwan e William Steber.

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

Estados Unidos da América com o n.º.....

07/374.499 em 30 de Junho de 1989.

71 090

SBC Case 14454

PATENTE Nº 94 528



"Processo de preparação de forma de dosagem de libertação retardada e intermitente compreendendo pó de ferro"

para que

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,  
pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

#### R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de formas de dosagem de libertação retardada, veterinárias que permanecem no saco rúmen-reticular de um animal durante um extenso período de tempo e cuja substância terapeuticamente activa apresenta um esquema de libertação previsível e retardado. As composições do invento compreendem um enchimento denso, um desintegrante e uma substância terapeuticamente activa. A forma de dosagem compreende um revestimento de polímero ou copolímero hidrofóbicos e pode libertar uma pluralidade de doses de um medicamento, intermitentemente, durante um intervalo de tempo pré-estabelecido, no rúmen.

### MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se ao processo de preparação de formas de dosagem de libertação retardada para uso veterinário, particularmente para a administração de substâncias terapêuticas a ruminantes como gado bovino e ovino. Mais especificamente, o invento refere-se a formas de dosagem semelhantes a bólus que se pretende que permaneçam no saco rúmen-reticular de um animal, durante um período prolongado de tempo.

#### Antecedentes do Invento

3 No campo veterinário, o uso de formas de dosagem de medicamentos, de libertação controlada que permanecem no saco rúmen-reticular durante um período de tempo prolongado, é bem conhecido. Estas formas de dosagem encontram-se, geralmente, na forma de bólus e são suficientemente densas e pesadas para pararem no saco rúmen-reticular e aí permanecem, em vez de passarem para o tracto alimentar e serem eliminadas intactas. A forma física destas formas de dosagem é retida durante um longo período de tempo no saco enquanto a substância terapêuticamente activa é, lentamente, libertada por acção erosiva ou de solubilização no saco. Por outras palavras, independentemente da substância terapêuticamente activa a administrar, o bólus em si deve obedecer aos requisitos físicos no que respeita a densidade e peso. Para obedecer aos requisitos apropriados de densidade e peso, podem empregar-se ferro, areia ou qualquer outra matriz de densidade relativamente elevada, na preparação dos bólus. Exemplos dessas práticas anteriores na arte são a Patente dos EUA 3 507 952 e EUA 4 564 363.

3 O pedido de Patente Europeia 0 164 927 descreve um mecanismo de libertação para ruminantes que compreende uma sucessão de segmentos anelares contendo medicamentos, contidos num invólucro impermeável a líquidos, exposto numa das extremidades. Os segmentos são penetrados por uma vara de material degradável tal como liga de magnésio. A velocidade de administração ou biodisponibilidade de cada segmento depende da velocidade de degradação da barra de magnésio.



Um dos principais problemas associados à utilização de bólus em animais é a frequência com que os bólus devem ser administrados e o aumento de trabalho necessário para administrar, continuamente, esses bólus ao animal. Além disso, a maior parte dos ruminantes como bovinos, ovinos e caprinos são animais de pasto, propensos, portanto, a vagarem sobre vastas áreas de terreno durante extensos períodos de tempo tornando, assim, a administração repetida destes bólus aos animais extremamente difícil e economicamente impraticável.

#### Descrição do Invento

3 O presente invento refere-se ao processo de preparação de uma forma de dosagem veterinária que pode libertar, intermitentemente, três, ou mais doses de medicamento no rúmen, a intervalos de tempo pré-determinados, a partir de uma única administração oral. Nenhum medicamento fica biodisponível durante os períodos intermédios. Isto permite uma acção repetida do medicamento, por libertação periódica de unidades de dosagem no saco rúmen-reticular de ruminantes em substituição de uma única libertação retardada de medicamento, como é já conhecido na arte. Por outro lado consegue-se, assim, um tratamento eficaz que se prolonga por maiores períodos de tempo por espaço de unidade de dosagem que os produtos de libertação retardada.

3 A forma de dosagem, de acordo com o presente invento, compreende um bólus com revestimento polimérico, contendo uma substância terapêuticamente activa combinada com excipientes e com um desintegrante, numa secção, e uma secção separada pesada que contém um material denso e suficientemente pesado para permitir que o bólus se aloje no saco rúmen-reticular de um animal. Numa concretização preferida, a composição compreende unidades de multi-bólus, como descrito acima, dispostas numa configuração em camadas. Cada bólus é ligado aos outros com um adesivo solúvel em água. O tempo que demora a libertação da substância terapêuticamente activa nos bólus separados depende do revestimento polimérico, da espessura do revestimento e da quantidade de desintegrante na formulação. O tempo de rotura



para os bólus varia entre cerca de uma semana e 52 semanas, preferivelmente entre 2 e 25 semanas.

O material polimérico de revestimento compreende um polímero hidrofóbico que controla a acção retardada das unidades bólus básicas. O polímero pode ser biodegradável ou não biodegradável e pode fracturar-se sob pressão ambiental e/ou devido a falha mecânica. Exemplos de polímeros biodegradáveis que podem ser empregues no presente invento são os poli(3-hidroxitirato) e seus copolímeros, os polímeros de caprolactona, como policaprolactona e seus copolímeros. Preferivelmente, o ácido 3-hidroxitirico é copolimerizado com ácido hidroxipentanóico e a caprolactona é copolimerizada com L-lactido para formar uma poli( $\epsilon$ -caprolactona-co-L-lactido) ou a policaprolactona é misturada com poli( $\epsilon$ -caprolactona-co-L-lactido).

Outros exemplos de polímeros biodegradáveis que podem ser utilizados no presente invento são polilactidos, poliglicólidos e copolímeros de polilactidos e poliglicólidos; poliamidas e copolímeros de poliamidas; poliésteres; polianidridos; poli(ortoésteres); polialquilcianoacrilatos; poli(alquilglutamato); poli(éter metilvinílico-ácido maleico); e poliuretanos.

Os polímeros acima sofrem degradação hidrolítica, oxidativa ou enzimática nos ambientes rúmen-reticulares a velocidades diferentes.

Exemplos de polímeros não biodegradáveis que podem ser empregues são os estéres de celulose, acetato butirato de celulose, poliamidas, poliestireno e copolímeros e poliuretanos. Estes polímeros são quebradiços e podem romper-se sob pressão ambiental. A acção retardada é controlada pela resistência mecânica e resistência à rotura da película de revestimento polimérico no envelhecimento. A espessura do revestimento polimérico varia de cerca de 0,1 mil a 20 mil, preferivelmente, de cerca de 0,5 a 15 mil.

A substância terapeuticamente activa pode ser qualquer medicamento ou promotor de crescimento que se deseje administrar



a ruminantes como gado bovino ou caprino num esquema de libertação retardada, controlado. Os mais úteis, dos diversos ingredientes activos em ruminantes, são os anti-helmínticos como albendazol, fenbendazol, oxfendazol, ivermectina, tiabendazol, mebendazol, cambendazol, morantel ou levamisol; os antibióticos como estreptomicina, virginiamicina, um glicopéptido semelhante a vancomicina, uma tetraciclina ou um ionoforo; e as drogas sulfuradas como sulfametazina.

Exemplos dos materiais densos que podem ser empregues na secção pesada do bólus são o pó de ferro, areia, cimento portland, gesso, magnésio, cola de oxiclreto, sulfato de cálcio dihidratado, óxido de titânio, sulfato de bário - óxido de ferro, argilas, caulino, óxido de zircónio, vidro, silicatos ou misturas destes. Os enchimentos densos podem estar presentes em quantidades de cerca de 5% a cerca de 80%, em peso, dos sólidos totais. Preferivelmente, o enchimento estará presente numa quantidade de cerca de 25% a cerca de 75%, em peso, dos sólidos totais.

Os desintegrantes poderão ser empregues, com grandes vantagens, na composição dos bólus do presente invento. Eles são particularmente úteis para controlar o aumento de volume do bólus antes da rotura do revestimento polimérico. Além disso, o desintegrante é, também, empregue para auxiliar a libertação rápida do medicamento no rúmen, após o rompimento do revestimento polimérico. Exemplos dos desintegrantes empregues são os amidos, alginas, gomas, argilas, celuloses, resinas de permuta cationica e preferivelmente, glicolato de amido e sódio. O agente desintegrante está presente numa quantidade de cerca de 0,50% a cerca de 15%, preferivelmente de cerca de 2 a 8%.

Outros excipientes normalmente empregues na arte farmacêutica, para formulações em comprimidos ou em bólus, formulados para libertação imediata ou retardada após administração oral, poderão, também, ser empregues. Esses excipientes podem ser, por exemplo, enchimentos como fosfato de dicálcio, lactose ou celulose microcristalina; ligantes como

gelatina, gomas ou açúcares, lubrificantes como talco, um estearato de metal ou manteiga de cacau ou um agente de granulação como acácia, tragacanto ou gelatina.

Quando se emprega um adesivo solúvel em água para ligar bólus separados, este poderá ser, por exemplo, éteres de celulose, éteres de hidroxicelulose, goma xantana, amidos, carragenano, polihidroxipropilmetilcelulose, goma arábica e gelatinas. Estes compostos possuem características de formação de película e adesivas e são aplicados em soluções aquosas nas unidades bólus, básicas.

3 O bólus pode compreender muitas formas tais como, por exemplo, cilíndrica, oval, esférica, de cápsula ou abobadada. Preferivelmente, o tamanho e forma do bólus deverão permitir que este seja administrado de uma pistola aplicadora. O bólus acabado pesará de cerca de 5,0 gramas a 50 gramas e possuirá uma densidade de 1,5 a 6,0 g/cc. A densidade preferida é de 2,0 a 4,0 g/cc. Cada bólus possuirá um comprimento de cerca de 6,35 a 63,5 mm.

3 Apesar de o principal objectivo do invento ser a produção de uma acção repetida do medicamento por libertação intermitente dos bólus no saco rúmen-reticular, uma libertação controlada intermitente do medicamento, pode, também, ser facilmente obtida por um entendido na arte. Por exemplo, a camada medicamentosa do bólus pode encontrar-se na forma de grânulos, cilindros ou pelotas de libertação controlada. Nestes bólus alternativos de libertação controlada intermitente, pode empregar-se o material de libertação controlada, normalmente empregue na arte farmacêutica, para uma formulação em comprimidos ou bólus de libertação lenta. Este material pode ser, por exemplo, cera, ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres ou uma sua mistura. Os ésteres podem ser ésteres mono, di, ou triglicerilos como, por exemplo, monoestearato, diestearato ou triestearato de glicerilo. O bólus conterá, então, os mesmos revestimentos poliméricos que os descritos anteriormente para alcançar o tempo de rotura desejado.

A forma de dosagem multi-bólus é administrada oralmente a um

ruminante e permanece no saco rúmen-reticulado. O adesivo solúvel dissolve-se ou desintegra-se rapidamente no fluido estomacal e cada unidade bólus separa-se das restantes, permanecendo no fundo do rúmen. Cada bólus permanecerá intacto durante um período de tempo pré-estabelecido, de acordo com o tipo e quantidade de revestimento polimérico usado.

Uma descrição detalhada e uma melhor compreensão do presente invento poderão ser obtidas com referência aos desenhos que acompanham o invento e que ilustram uma concretização preferida do presente invento.

#### Breve Descrição dos Desenhos

A Fig. 1 é uma vista em perspectiva do bólus do presente invento.

A Fig. 2 é um alçado em corte ampliado, segundo a linha 2,2 da Fig. 1, mostrando certos detalhes do bólus.

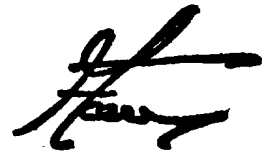
A Fig. 3 é um alçado lateral em corte parcial, semi-esquemático, ilustrando o modo de operação do presente invento para a libertação retardada de um medicamento do bólus nas Figs 1 e 2.

A Fig. 4 é um gráfico que ilustra o tempo pré-estabelecido para a acção de libertação retardada e/ou controlada da pílula ilustrada nas Figs. 1, 2 e 3.

A Fig. 5 é uma perspectiva de um bólus de dois andares do presente invento.

A Fig. 6 é um alçado lateral em corte parcial, ampliado, do bólus de dois andares mostrado na Fig 5, ilustrando certos detalhes de construção.

A Fig. 7 é um alçado lateral semi-esquemático, com porções em corte, ilustrando o modo de operação de um bólus de dois andares de acordo com o invento, mostrado nas Figs 5 e 6, para a libertação retardada sequencial do medicamento, a tempos pré-estabelecidos.



A Fig. 8 é um gráfico que ilustra a libertação intermitente, retardada e/ou controlada do bólus de dois andares mostrado nas Figs 5, 6 e 7.

A Fig. 9 é uma perspectiva de um bólus de três andares de acordo com o invento, com a adição de uma camada de libertação imediata.

A Fig. 10 é um alçado lateral, parcial, segundo a linha 10,10 da Fig. 9.

A Fig. 11 é um gráfico que ilustra a libertação imediata e a operação sequencial, retardada a tempos pré-estabelecidos, do bólus de 3 andares ilustrada nas Figs 9 e 10.

#### Descrição Detalhada dos Desenhos

Com referência às Figs. 1 e 2, o bólus 10 possui um corpo cilíndrico 12 e um topo 14 e um fundo 16, planos, com bordos arredondados 18. O bólus contém uma camada de medicamento 22 e uma camada pesada 24 e está revestido com um material polimérico 20.

A Fig. 3 ilustra o modo como o medicamento é libertado do bólus 10 no rúmen. O bólus incha 30, o que origina fendas 32 no revestimento polimérico 20 para produzir aberturas 34 através das quais o medicamento 22 é libertado nos fluídos estomacais.

O padrão de libertação retardada para o medicamento contido no bólus das Figs. 1, 2 e 3 é demonstrado na Fig 4. A libertação pode ser rápida após o tempo pré-estabelecido de retardo ou controlada, dependendo da composição da camada de medicamento.

As Figs. 5 e 6 representam uma modificação da forma de dosagem da Fig. 1, em que dois bólus são unidos um ao outro, numa configuração em andares. O bólus duplo 40 possui um bólus superior 42 unido a um bólus inferior 44, por meio do adesivo 46. O bólus superior 42 possui um corpo cilíndrico 48, um topo 50 e fundo 52 planos e bordos arredondados 54. O bólus superior contém uma camada de medicamento 58 e uma camada pesada 60. O bólus possui um revestimento polimérico externo 56. O bólus

inferior 44 possui um corpo cilíndrico 62, um topo 64 e fundo 66, planos e bordos arredondados 68. O bólus inferior possui uma camada de medicamento 72 e uma camada pesada 74. Um revestimento polimérico 70, possuindo características de libertação diferentes das do revestimento do bólus superior, envolve o bólus inferior. Os diferentes revestimentos permitem que cada bólus liberte, intermitentemente, o medicamento.

3

A Fig. 7 demonstra o bólus duplo das Figuras 5 e 6 após se terem separado no fluído estomacal. O bólus superior 42 é mostrado como possuindo a camada de medicamento vazia e o revestimento polimérico 80 inchado e partido, contendo ainda a camada pesada 60. O bólus inferior 44 permanece intacto, devido às diferentes características do revestimento polimérico 70. O revestimento mostra sinais de rotura 82.

O perfil de libertação intermitente retardada e controlada do medicamento dos bólus das Figuras 5, 6 e 7 é demonstrado na Figura 8.  $T_1$  representa a libertação do bólus 42 e  $T_2$  representa a libertação do bólus 44.

3

Uma forma de dosagem possuindo uma libertação imediata do medicamento em conjunto com características de libertação intermitente retardada, é demonstrada nas Figuras 9 e 10. O bólus de quatro andares 100 é representado por uma camada de medicamento de libertação imediata 102, que está revestida com um revestimento adesivo solúvel em água 104. Esta camada está ligada a um primeiro bólus 106, possuindo um corpo cilíndrico 118, um topo 120 e fundo 122, planos, e bordos arredondados 124. O bólus contém, também, uma camada de medicamento 130, uma camada pesada 128 e um revestimento polimérico externo 126. Um segundo bólus 110, possuindo revestimento polimérico 132, está ligado ao primeiro bólus com adesivo solúvel em água 108. O terceiro bólus 114 possuindo revestimento polimérico 134, está unido ao segundo bólus por meio de um adesivo adicional solúvel em água 116.

Cada bólus, tal como representado nas formas de dosagem das Figuras 9 e 10, possui uma composição de revestimento polimérico diferente, que permite a libertação intermitente do medicamento.



O padrão de libertação é ilustrado na Figura 11. A camada de medicamento do topo 102, que não possui um revestimento polimérico, é libertada imediatamente.  $T_1$  representa as características de libertação do bólus 106,  $T_2$  do bólus 110 e  $T_3$  do bólus 114.

3

O invento será, ainda, seguidamente clarificado pelos exemplos específicos que se seguem. Estes exemplos não são limitativos, mas antes utilizados para tornar óbvio aos entendidos na arte as possibilidades práticas do presente invento. Por exemplo, os revestimentos podem ser aplicados aos bólus de diversas formas, isto é submersão ou revestimento por pulverização. As máquinas rotativas de compressão em camadas múltiplas, empregues para preparar comprimidos em camadas ou pílulas em camadas são bem conhecidas na arte.

3

71 090

SBC Case 14454



-11-

Exemplo 1

A - Camada de Medicamento

<u>Ingredientes</u>	<u>Gramas/Bólus</u>
Fosfato de dicálcio	8,78
Albendazol	3,00
Glicolato de amido e sódio	0,37
Estearato de magnésio	0,12

B - Camada Pesada

	<u>Gramas/Bólus</u>
Pó de ferro	8,00
Fosfato de dicálcio	4,00
Estearato de magnésio	0,12

C - Homopolímero

<u>Ingredientes</u>	<u>Gramas</u>
Poli(3-hidroxi- butirato) peso molecular 848 000	1,0
Cloreto de metileno	49,5
1,1,1-tricloroetano	49,5
	100,0

D - Homopolímero

Poli(3-hidroxi- butirato) peso molecular 848 000	2,0
Cloreto de metileno	49,0
1,1,1-tricloroetano	49,0
	100,0



E - Copolímero

Poli(3-hidroxibutirato-co- poli-3-hidroxipentanoato)	1,0
razão monómeros 83/17, peso molecular 950 000	
Cloreto de metileno	49,5
1,1,1-tricloroetano	<u>49,5</u>
	100,0

F - Copolímero

Poli(3-hidroxibutirato-co- poli-3-hidroxipentanoato)	2,0
Proporção dos monómeros 83/17 peso molecular 950 000	
Cloreto de metileno	49,0
1,1,1-tricloroetano	<u>49,0</u>
	100,0

G - Adesivo Solúvel em Água

Poli-hidroxipropilmetil celulose E4M	5,0
Água desionizada	<u>95,0</u>
	100,0

Os ingredientes "B" para a camada pesada foram misturados e colocados na cavidade de um cunho de 25,4 mm. O pó foi ligeiramente comprimido num bólus com um punho de 25,4 mm numa prensa Carver (Modelo C) a 3000 a 5000 psi.

Os ingredientes "A" para a camada de medicamento foram misturados e colocados na cavidade de um cunho de 25,4 mm no topo da camada pesada comprimida. As camadas de medicamento e pesada foram comprimidas em conjunto com o punho de 25,4 mm a 15 000 psi. Atou-se um fuso ao fundo da camada pesada.

Os revestimentos poliméricos "C" e "D" foram preparados por

dissolução do homopolímero polihidroxitirato nos solventes. Com auxílio do fuso, o bólus em camadas foi mergulhado na solução polimérica C. O bólus foi removido da solução e o revestimento foi seco ao ar. O bólus revestido foi, então, mergulhado na solução polimérica "D", removida e seca ao ar. Os processos de revestimento por submersão e secagem ao ar foram repetidos até se obter uma espessura de revestimento de aproximadamente 5,0 mil. O bólus foi, então, seco ao ar durante vinte e quatro horas e, seguidamente, seco durante várias horas, num forno de convecção a 40°C. O fuso foi, então, removido.

Preparou-se um segundo bólus em camadas pela forma descrita acima. As soluções poliméricas "E" e "F" foram preparadas por dissolução do copolímero de poli(3-hidroxitirato) nos solventes apropriados. O bólus foi, então, revestido por submersão, da mesma forma que o primeiro bólus. A espessura do revestimento era de cerca de 6,0 mil.

O adesivo solúvel "G" foi preparado por dissolução da polihidroxitirato metilcelulose em água desionizada. O adesivo foi aplicado ao fundo do bólus 1 e ao topo do bólus 2. Os dois bólus foram firmemente comprimidos um contra o outro e deixados em repouso até ao adesivo secar, deixando os dois bólus firmemente aderidos um contra o outro.

#### Exemplo 2

Seguindo o procedimento do Exemplo 1, empregando os mesmos ingredientes, prepararam-se três bólus de duas camadas. Os bólus foram revestidos como se segue:

O bólus 1 foi revestido por submersão, com copolímero poli( $\epsilon$ -caprolactona-co-L-lactido) numa proporção de monómeros de 25/75, peso molecular de 44 000, possuindo uma espessura de 4,0-4,5 mil.

O bólus 2 foi revestido com uma mistura 1:1 de poli( $\epsilon$ -caprolactona) e poli( $\epsilon$ -caprolactona-co-L-lactido) 25/75, possuindo uma espessura de revestimento de 5,5 mil.

71 090

SBC Case 14454



-14-

O b6lus 3 foi revestido com poli( $\epsilon$ -caprolactona), peso molecular de 160 000, para uma espessura de 4,5-5,0 mil.

Os b6lus separados foram unidos com uma solu76o adesiva, solúvel em 6gua, de amido pr6-gelatinizado a 10% em 6gua desionizada.

Os b6lus separados dos Exemplos 1 e 2 foram testados no rúmen de gado fistulado (novilhos) com os seguintes resultados:

3

3

Resultados do Teste In Vivo no Rúmen

Bólus	Revestimento Polimérico	Espessura do revestimento (mils)*	Tempo de rotura do revestimento (Dias)
<u>Exemplo 1</u>			
1	Poli(3-hidroxi-butirato) p.m. 848 000	4,5-5,0	18-33
2	Poli(3-hidroxi-butirato-co-poli-3-hidroxi-pentanoato), p.m. 950 000	4,5-6,5	48-108
<u>Exemplo 2</u>			
1	Poli(ε-caprolactona-co-L-lactido), proporção monómeros 25/75 p.m. 44 000	4,0-4,5	10-11
2	Mistura 1:1 de Poli(ε-caprolactona) p.m. 160 000 e poli(ε-caprolactona-co-L-lactido) 25/75 p.m. 44 000	5,0-6,0	16
3	Poli(ε-caprolactona) p.m. 160 000	4,5-5,0	21-28

\* 1 mil =  $\frac{2,54 \text{ cm}}{1000}$

71 090

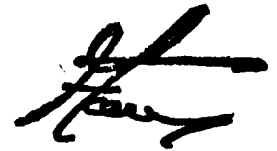
SBC Case 14454



-16-

Os resultados demonstram que os bólus permanecem no saco rúmen-reticular durante um extenso período de tempo. Os resultados indicam ainda que o tempo de rotura do revestimento pode ser controlado pelo tipo de polímero ou copolímero empregue como revestimento, em conjunto com a espessura do revestimento. Os resultados acima revelam um tempo de rotura de desde 10 a 108 dias.

Se se desejar uma libertação imediata do medicamento não se deverá aplicar nenhum revestimento ao bólus e a forma de dosagem desintegrar-se-á imediatamente no rúmen, resultando numa biodisponibilidade imediata do medicamento.

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo de preparação de uma forma de dosagem de libertação retardada para ruminantes, que liberta intermitentemente doses de um medicamento no rúmen, caracterizado por compreender:

i) a formação de uma pluralidade de bólus discretos cada um contendo uma camada leve compreendendo um medicamento disperso num enchimento e uma camada pesada compreendendo uma matriz constituída por um enchimento denso que permite que o referido bólus se deposite no rúmen; e

ii) o revestimento dos referidos bólus com revestimentos poliméricos hidrofóbicos, de tal modo que proporcione a cada bólus um período de desintegração diferente; e

iii) a ligação dos referidos bólus uns com os outros.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se ligarem dois bólus com um revestimento adesivo.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o material polimérico de revestimento de um bólus ser o poli-hidroxi-butirato e o material de revestimento do segundo bólus ser o copolímero poli-3-hidroxi-butirato-co-poli-3-hidroxi-pentanoato.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se ligarem três bólus com um revestimento adesivo.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o revestimento polimérico de um bólus ser o copolímero poli-(ε-caprolactona-co-L-lactido), o segundo bólus ser revestido com uma mistura 1:1 de poli(ε-caprolactona) e poli(ε-caprolactona-co-L-lactido) e o material de revestimento do terceiro bólus ser a poli(ε-caprolactona).

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a matriz de enchimento denso ser pó de ferro.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 1,

71 090

SBC Case 14454

-18-

caracterizado por estar presente um desintegrante na camada do medicamento.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o desintegrante ser glicolato de amido e sódio.

Lisboa, 28. JAN. 1990

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

- O AGENTE OFICIAL -



FIG 1

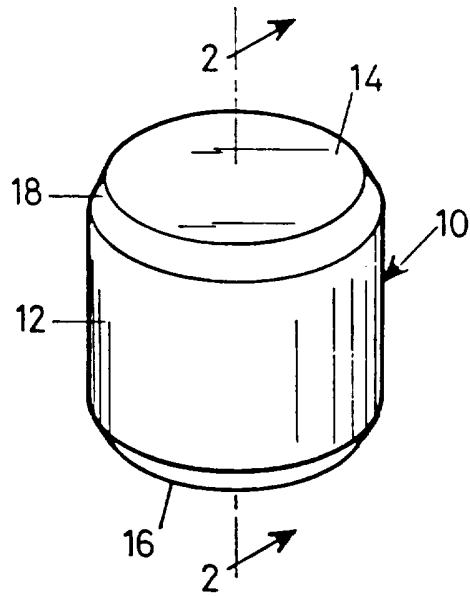


FIG 2

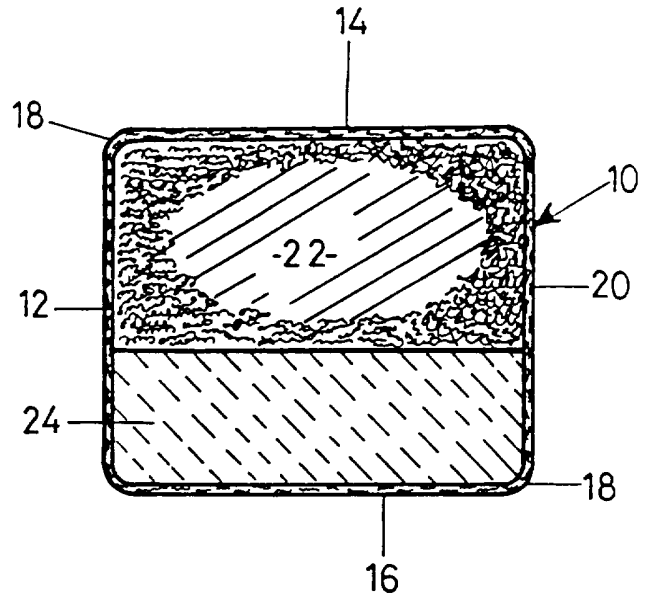


FIG 3

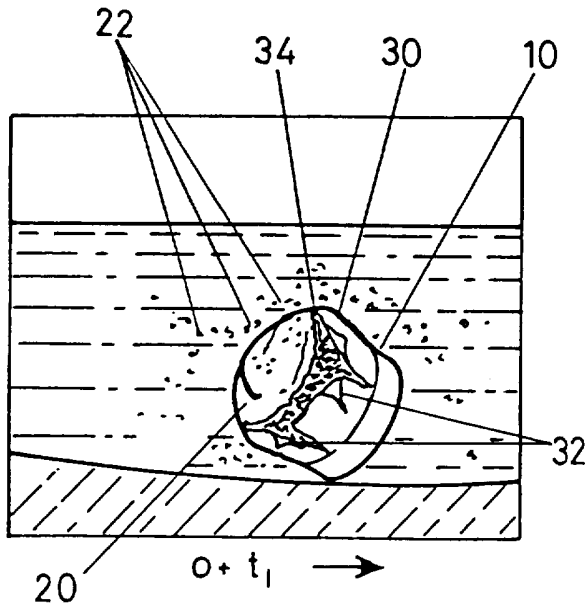


FIG 4

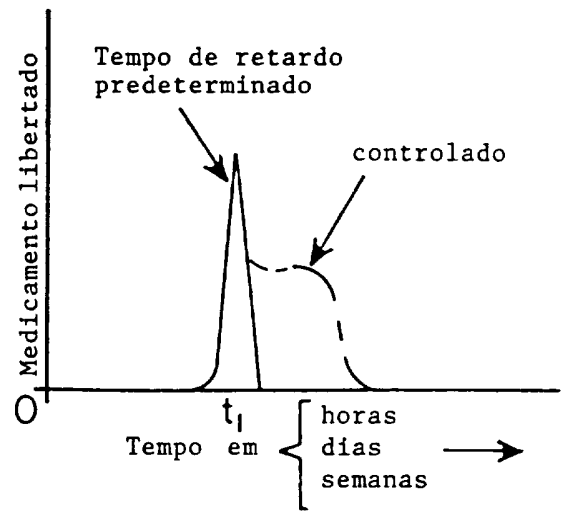


FIG 5

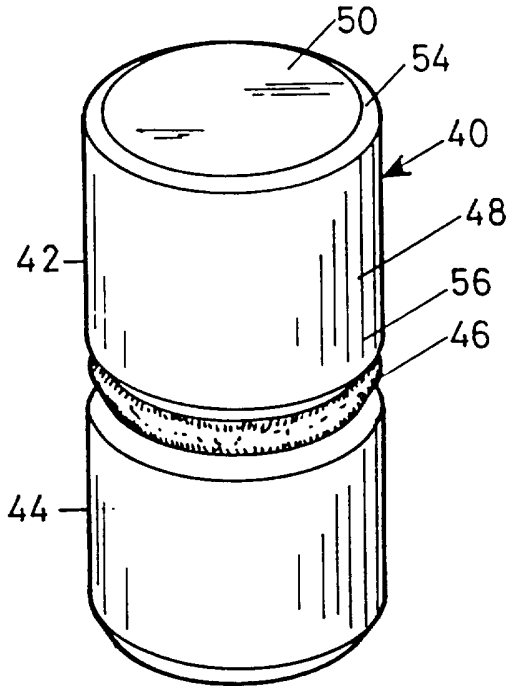


FIG 6 *Handwritten signature*

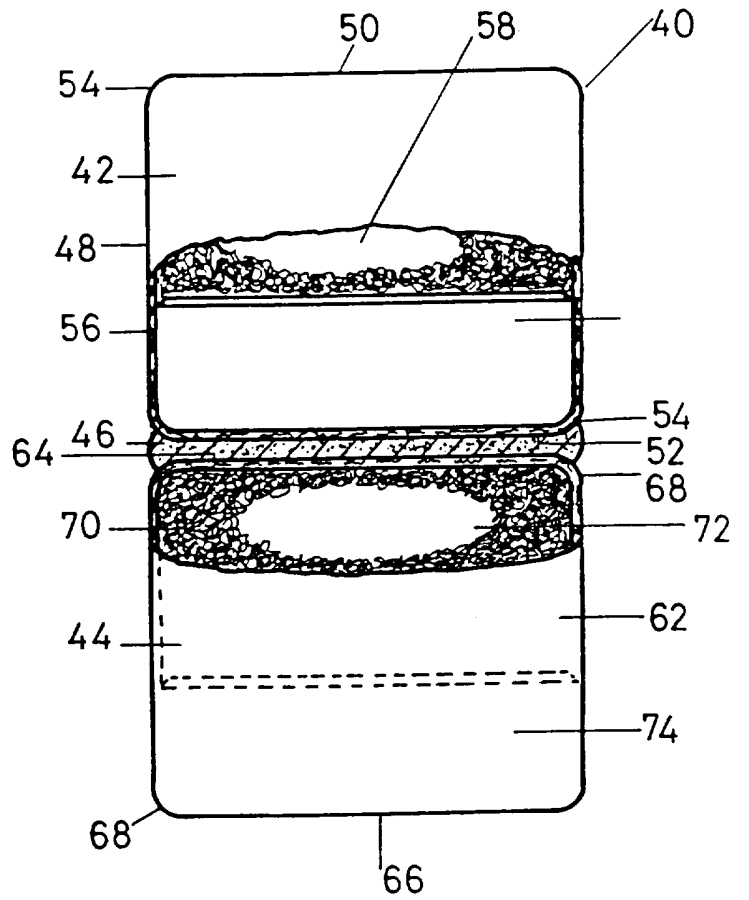


FIG 7

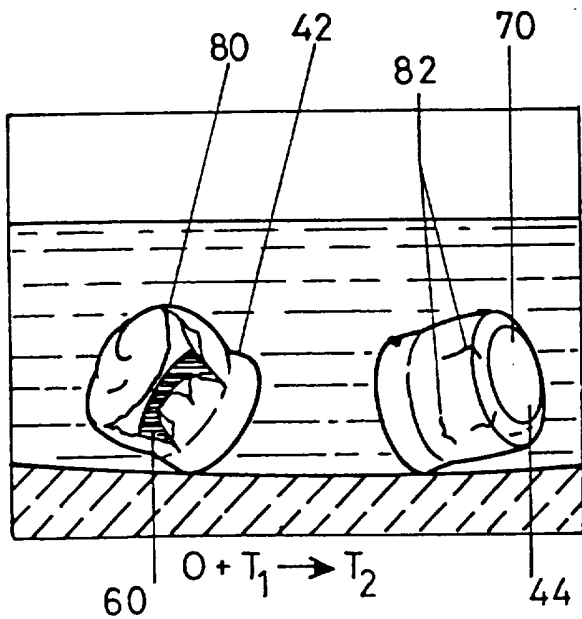


FIG 8

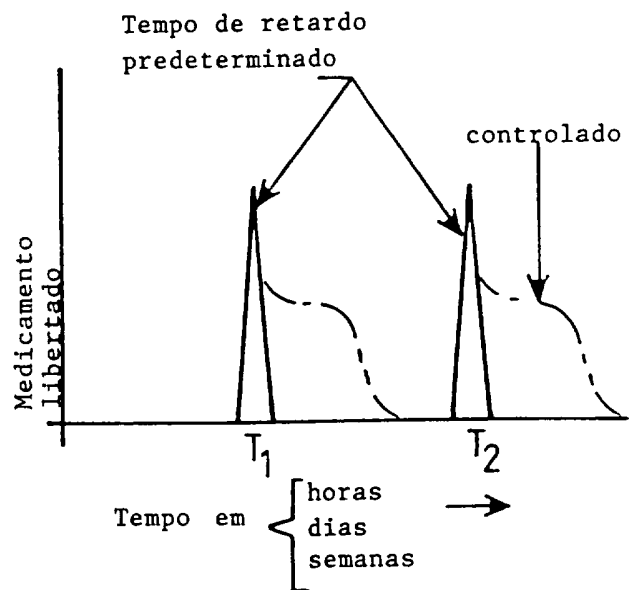


FIG 9

FIG 10

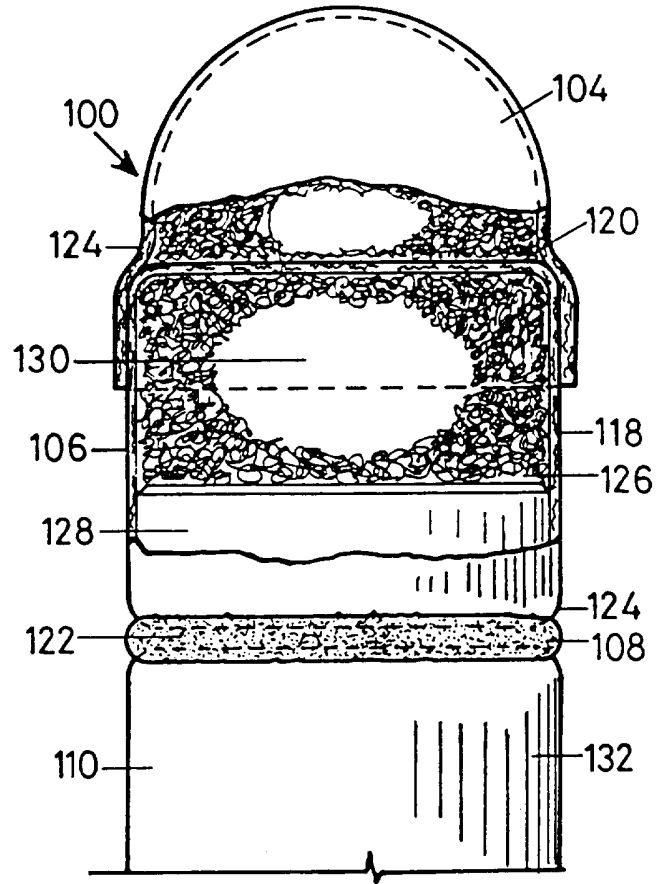
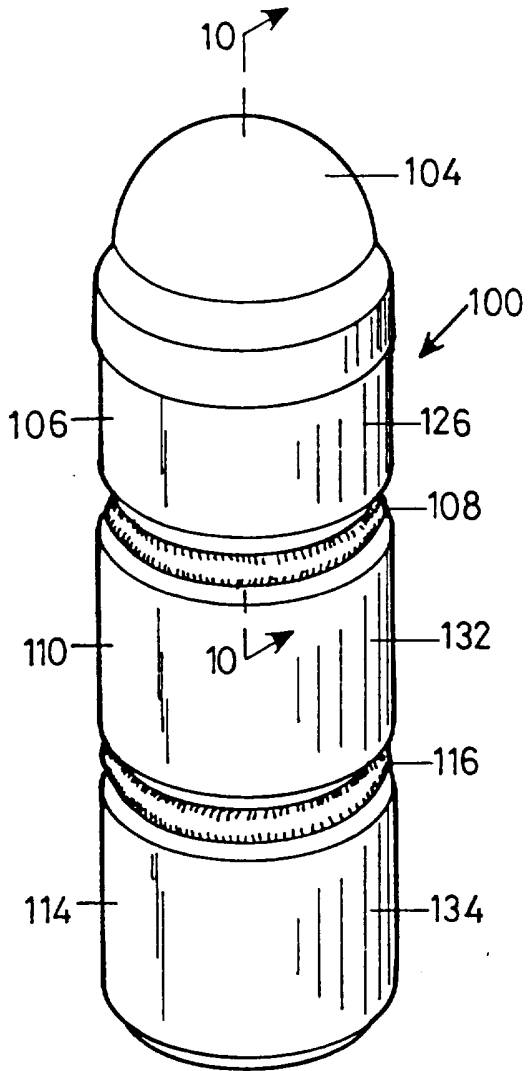


FIG 11

