

(11) Número de Publicação: **PT 1207809 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61F 2/00** (2007.10) **A61F 13/00** (2007.10)

**A61K 9/14** (2007.10) **A61K 9/20** (2007.10)

**A61K 9/22** (2007.10) **A61K 9/24** (2007.10)

**A61K 9/48** (2007.10) **A61K 9/52** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2000.08.16**

(30) Prioridade(s): **1999.08.18 US 376619**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.05.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.04.22**  
**089/2009**

(73) Titular(es):

**MICRODOSE THERAPEUTX, INC.**

**4262 U.S. ROUTE 1 NJ 08852 MONMOUTH JCT**  
**US**

(72) Inventor(es):

**ANDREW L. ABRAMS**

**ANAND V. GUMASTE**

**US**

**US**

(74) Mandatário:

**MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA**

**RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA**

**PT**

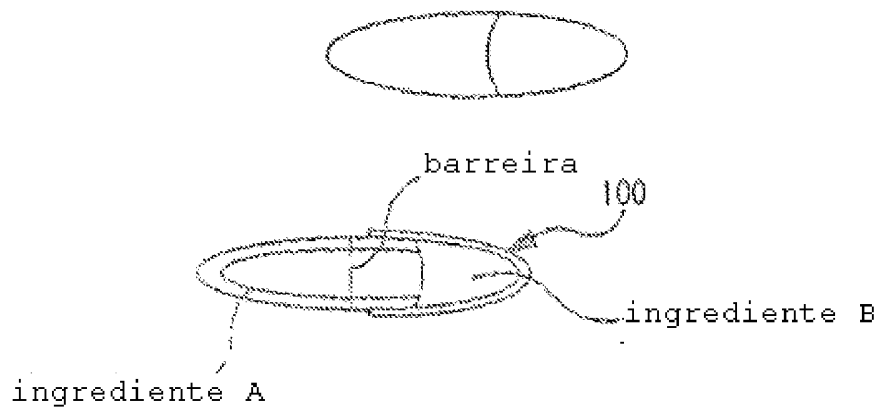
(54) Epígrafe: **MEDIÇÃO E EMPACOTAMENTO DE MEDICAMENTO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA**

(57) Resumo:

## RESUMO

### "MEDIÇÃO E EMPACOTAMENTO DE MEDICAMENTO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA"

Obtenção de quantidades controladas de medicamento em pó, em embalagens de liberação controlada, utilizando medição electrostática. Também se proporcionam embalagens de distribuição de terapia de combinação de medicamentos que compreendem duas ou mais substâncias farmacêuticas activas segregadas de uma e de outra embalagem de distribuição simples.



**DESCRIÇÃO**  
**"MEDIÇÃO E EMPACOTAMENTO DE MEDICAMENTO DE LIBERTAÇÃO**  
**CONTROLADA"**

A presente invenção refere-se ao empacotamento de pós secos e particularmente à medição e empacotamento de quantidades precisas de substâncias farmacêuticas e drogas para uso medicinal. A invenção tem uma utilização particular na medição e empacotamento de pós secos, particularmente de quantidades precisas de substâncias farmacêuticas e drogas na forma de pó seco e será descrita em relação a essa utilização, embora estejam contempladas outras utilizações.

A vantagem de administrar uma única dose de um medicamento que liberta múltiplos ingredientes activos de um modo controlado e numa localização determinada num determinado e prolongado período de tempo em oposição à administração de um número de doses simples em intervalos regulares, é de há muito conhecida nas técnicas farmacêuticas. A vantagem para o doente e para o clínico em ter níveis de sangue uniformes e consistentes com medicamento num período de tempo prolongado é também, do mesmo modo, conhecida. As vantagens de uma variedade de formas de dosagem de libertação controlada são bem conhecidas. De entre as vantagens mais importantes salientam-se: (1) aumento do tempo de contacto para o medicamento para permitir actividade local no estômago, intestino delgado, cólon ou outros locais de actividade; (2) aumento e maior absorção para medicamentos que possuem locais de absorção específica; (3) capacidade de reduzir o número de dosagens por período de tempo; (4) utilização de menor quantidade de medicamento; (5) minimização ou eliminação de efeitos secundários locais

e/ou sistémicos; (6) minimização da acumulação de medicamento associada à dosagem crónica; (7) eficácia melhorada e segurança de tratamento; (8) flutuação reduzida de nível de medicamento; e (9) melhor submissão do paciente à total gestão da doença.

Adicionalmente, muitos peritos acreditam que a distribuição de medicamento de libertação controlada tem muitas ramificações não terapêuticas importantes incluindo, além disso, uma economia em termos financeiros para o paciente, relacionada com uma menor perda de dias de trabalho, hospitalização reduzida e menor número de visitas ao médico.

É conhecido que certos parâmetros designados são críticos para a distribuição adequada do medicamento. Tipicamente, são: (1) a distribuição do medicamento para o tecido alvo; (2) o fornecimento do medicamento durante um período de tempo predeterminado; e (3) a fabricação de um sistema de distribuição que proporciona o medicamento no padrão espacial e temporal desejado. Os sistemas de distribuição do medicamento de libertação controlada utilizam estes parâmetros para conseguir as vantagens acima mencionadas quando comparadas com as vantagens da dosagem farmacêutica convencional.

Anteriormente, a colocação directa do medicamento sobre um substrato era geralmente limitada à colocação médica de grandes doses ou de tecnologia necessária em que a substância farmacêutica activa era misturada com o substrato ou matriz para proporcionar distribuição diferencial ou era revestida de um material com as características de libertação desejadas.

O termo "libertação controlada" é utilizado aqui para descrever um sistema i.e. método e materiais para produzir um ingrediente activo disponível para o paciente de acordo com a condição pré-seleccionada, i.e. tempo, local, etc. Libertação controlada inclui a utilização de libertação instantânea, libertação retardada e libertação assistida. "Libertação instantânea" refere-se à libertação imediata para o paciente. "Libertação retardada" significa que o ingrediente activo só está disponível num determinado prazo após a administração. Tipicamente, as dosagens são administradas por ingestão oral embora outras formas de administração sejam contempladas de acordo com a presente invenção. "Libertação assistida" refere-se à libertação do ingrediente activo através da qual o nível do ingrediente activo disponível para o paciente é mantido ao mesmo nível durante um período de tempo. O método de efectuar cada tipo de libertação pode ser variado. Por exemplo, o ingrediente activo pode ser colocado numa membrana semipermeável possuindo difusão, dissolução, erosão ou características de colapso predeterminadas.

Alternativamente, o ingrediente activo pode ser encoberto com um revestimento, um laminado etc. Não obstante o método de proporcionar o desejado padrão de libertação, a presente invenção contempla a distribuição de um sistema de libertação controlada que utiliza um ou mais métodos e materiais de "libertação". Além do mais, a presente invenção pode ser utilizada vantajosamente no desenvolvimento de múltiplos sistema (s) de libertação diferente.

A literatura científica e de patentes está repleta de vários métodos e materiais de libertação assistida (SR).

Para os métodos comuns de obtenção de sistemas SR, veja-se "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems," Robinson, Joseph R., Ed., PP 138-171, 1978, Marcel Dekker, Inc. New York, NY. Por exemplo, é conhecido encher cápsulas poliméricas com um sólido, líquido, suspensão ou gel contendo um agente terapêutico que é lentamente libertado por difusão através das paredes das cápsulas. Matrizes heterogêneas, por exemplo, pastilhas comprimidas, controlam a libertação dos seus agentes terapêuticos tanto por difusão, erosão da matriz ou uma combinação de ambos. Outros sistemas SR põem em evidência a fabricação de laminados de material polimérico e agente terapêutico que são então constituídos numa sanduíche, contando com velocidades de erosão ou difusão diferentes para controlar a libertação do agente terapêutico. A encapsulação líquido-líquido numa solução semelhante a xarope viscoso de polímero também é conhecida como sendo útil no controle da libertação do agente terapêutico. Adicionalmente, é geralmente conhecido que dispersões heterogêneas ou soluções de agentes terapêuticos em matrizes de hidrogénio expansíveis em água, são úteis no controlo da libertação do agente por lenta expansão da matriz da superfície para o centro e subsequente difusão do agente a partir da parte da matriz expandida em água.

Durante a dissolução de uma pastilha de matriz de libertação controlada, a forma de dosagem permanece geralmente como uma entidade não desintegrante, desagregando-se lentamente a partir da qual o agente terapêutico se escoia através de um processo controlado de difusão. As formulações de SR convencionais são geralmente destinadas a libertar os seus ingredientes activos durante um período de tempo extenso, normalmente 8-24 horas. As

formulações de SR convencionais utilizam ceras ou gomas hidrofílicas como primeiros veículos de medicamentos para prolongar a libertação dos ingredientes activos.

Amido USP (batata ou milho) é normalmente utilizado como um componente em pastilhas convencionais ou formulações de cápsulas de revestimento duro.

As tecnologias de libertação assistida existentes envolvem geralmente formulações e processos de fabrico relativamente complicados que muitas vezes são difíceis e dispendiosos para controlar com precisão. Por exemplo, um sistema de libertação SR bem conhecido, OROS, comercializado por Alza Corporation, envolve perfuração a laser através da pastilha para criar passagens, para a libertação do medicamento, a partir do núcleo da pastilha. Nas tecnologias de libertação controlada é desejável ser capaz de incorporar o ingrediente activo no seu padrão de libertação controlada, numa dosagem única, sem deterioração do ingrediente activo. Além do mais, a unidade de dosagem deveria ser capaz de distribuir o sistema sem interferir com o seu padrão de libertação.

Têm sido imaginados vários métodos para permitir que sistemas de libertação controlada sejam distribuídos a um doente sem destruição do sistema de distribuição durante o fabrico, manuseamento e distribuição. Por exemplo, têm sido providenciados sistemas de libertação controlada na forma de pérolas ou partículas que são embaladas numa cápsula de gelatina para dosagem oral. Este método de distribuição do sistema de libertação controlada evita danos para o revestimento das pérolas.

Além disso, quando os ingredientes activos de libertação controlada são incorporados em pastilhas comprimidas, pode ser difícil para muitas pessoas engolir tais pastilhas. Além do mais, a dissolução de pastilhas altamente comprimidas é muitas vezes, inicialmente, lenta e errática e pode resultar em manchas vivas, localizadas, de irritação do trato alimentar onde a desintegração e a libertação do ingrediente activo ocorre. E os sistemas presentes não permitem a deposição exacta de doses de medicamento em pó sobre os diferentes substratos tanto em pacotes simples, pacotes em camadas ou multi-pacotes sobre o mesmo plano do substrato de base. A presente invenção supera as desvantagens do estado da técnica, oferecendo um meio simples e barato de incorporar ingrediente activo (a droga) numa multidão de sistemas de libertação controlada.

Na nossa U.S. Patente 5,699,649 mais antiga, concedida em 23 de Dezembro de 1997, descrevemos um método e aparelho para empacotar quantidades de microgramas de pós finos, tais como substâncias farmacêuticas, utilizando técnicas de foto tecnologia electrostática. Mais particularmente, como descrito na nossa citada U.S. Patente 5,699,649, a capacidade dos pós de adquirirem vantajosamente uma carga eléctrica é utilizada para medir precisamente quantidades exactas de microgramas do pó, após o que estas quantidades exactas de microgramas são colocadas em recipientes individuais, que são depois devidamente selados.

A carga electrostática tem sido utilizada para atrair uma dada quantidade de pó para uma superfície. Um exemplo disto é a impressora a laser ou o dispositivo de cópia electrostática onde se carrega um tambor e as partículas de toner são atraídas e presas nessa posição pela carga. A

carga no tambor é neutralizada pelo pó de toner atraído, limitando-se, assim, a quantidade de toner de acordo com a imagem da carga no tambor. O pó carregado no tambor da impressora é, depois, transferido para uma folha de papel ou outro suporte para dar uma imagem final. Na nossa U.S. Patente 5,699,649, a tecnologia da carga electrostática é utilizada para transferir uma quantidade predeterminada de uma substância farmacêutica ou droga, finamente pulverizada, para um suporte ou um intermediário tal como um tambor, transportando uma carga de intensidade e área predeterminadas, rodando a superfície do tambor carregado, transportando a quantidade predeterminada da substância farmacêutica ou droga pulverizada sobre a sua superfície para uma estação de transferência onde a carga é superada e o pó seco é transferido para uma embalagem que é depois selada. Em vez de um tambor pode-se carregar uma correia ou outra superfície móvel para obter um determinado potencial numa área localizada. Alternativamente, pode depositar-se uma quantidade predeterminada de substância farmacêutica ou droga pulverizada, directamente numa embalagem, usando tecnologia de carga electrostática.

Quando uma determinada quantidade de uma substância farmacêutica ou droga pulverizada está para ser empacotada, a carga e a área de carga podem ser determinadas experimentalmente para cada dose de substância farmacêutica ou droga e cada distribuição de tamanho de partícula. Isto pode ser feito controlando tanto a área carregada para uma dada densidade de carga como a carga electrostática total em qualquer área carregada individual. Estas condições podem ser ajustadas para proporcionar essencialmente a quantidade exacta desejada da substância farmacêutica ou

droga particular a ser transferida para a estação de transferência.

No nosso U.S. Application Serial N° 09/097,104, descrevemos uma outra tecnologia de carga electrostática que pode ser adoptada para ser utilizada na medição e empacotamento de doses unitárias de uma substância farmacêutica ou droga numa forma prontamente digerível, i.e. como uma pastilha ou cápsula. A tecnologia assim descrita, permite também a medição precisa reprodutível e o empacotamento de uma substância farmacêutica ou droga, cujos valores podem ser comparados desde o laboratório até à instalação piloto, para produção à escala total, sem necessidade de nova certificação.

De acordo com um aspecto da presente invenção, formam-se quantidades controladas de medicamento pulverizado em embalagens de libertação controlada usando tecnologia de medição electrostática. A presente invenção também proporciona, num outro aspecto, uma combinação de sistemas de distribuição de medicamentos em que os ingredientes activos são segregados de uns e outros sistemas. A embalagem de distribuição da substância farmacêutica de libertação controlada da invenção está definida na reivindicação 1.

Ainda outros aspectos e objectos da presente invenção tornar-se-ão claros na seguinte descrição detalhada tomada em conjunto com os desenhos anexos, em que números semelhantes descrevem partes semelhantes e em que:

Fig.1 é um diagrama de fluxo que mostra as várias etapas envolvidas na realização da presente invenção;

Fig.2 é uma vista de secção transversal, ampliada, de uma forma de realização de uma pastilha de libertação controlada feita de acordo com a presente invenção;

Fig.3 é uma vista similar à da Fig.1 e mostra etapas alternativas envolvidas na realização da presente invenção;

Fig.4 é uma vista similar à da Fig.2 e mostra uma forma alternativa de uma pastilha de libertação controlada feita de acordo com a presente invenção;

Fig.5 é uma vista similar à da Fig.2 e mostra ainda uma outra forma de realização alternativa da presente invenção;

Fig.6 é uma vista similar à da Fig.2 e mostra ainda uma outra forma de realização da invenção; e

Figs.7-9 são vistas similares à da Fig.2 e mostra ainda outras formas de realização da presente invenção.

Referindo agora a Fig.1, há um diagrama de fluxo esquemático das várias peças de equipamento necessárias ao funcionamento de todo o processo, desde o fornecimento de pó até à substância farmacêutica ou droga empacotada, i.e. em forma de pastilha de libertação controlada, contendo uma quantidade específica de pó de substância farmacêutica ou droga na pastilha ou embalagem. Em 16 é indicado o fornecimento de pó de substância farmacêutica ou droga que alimenta um dispositivo 18 para criar um aerossol do pó. A seguir, as partículas em pó são ionizadas em 20. Como será indicado mais tarde, pode-se combinar um número destas etapas e peças de equipamento. Em 24 é indicada uma

superfície de suporte capaz de manter um espaço de carga na sua superfície. Isto pode ser uma correia plástica, por exemplo, ou um tambor de selénio do tipo usado nas fotocopiadoras Xerox™. Passa-se esta superfície de suporte 24 através de uma estação de carga 25 onde uma carga electrostática predeterminada 25A (uma "imagem" electrostática) é criada numa área predeterminada da superfície de transferência. Esta superfície carregada 25A passa, então, através de uma etapa 26 em que o pó é depositado sobre a superfície de suporte numa quantidade suficiente 26A para neutralizar a carga transportada pela superfície de suporte. Depois disso, passa-se a superfície de suporte, transportando a quantidade predeterminada 26A de pó sobre a sua superfície, por um dispositivo de descarga de pó 30 que descarrega o pó 26A da superfície 24 na membrana 29. Alternativamente, o pó pode ser colocado directamente na membrana 29. A membrana 29 contendo a sua carga de pó 26A, passa então através da etapa de selagem 32 em que uma segunda membrana 34 que pode ser porosa, permeável ou semipermeável cobre e segura o pó descarregado 26A sobre a membrana 29. Produziu-se, então, uma parte alíquota de medicamento em pó 26A ensanduichado entre membranas semipermeáveis ou permeáveis 29 e 34.

Este material ensanduichado é então passado por uma estação de corte 38 em que a sanduíche é cortada em pastilhas ou hóstias individuais 36.

Como mencionado previamente, ao discutir a Fig.1, a superfície de suporte com a carga electrostática transporta uma quantidade conhecida de carga sobre a sua superfície e a polaridade desta carga é oposta à das partículas em pó suspensas na câmara. As partículas carregadas migram para a

superfície carregada devido à atracção pela natureza oposta das cargas. Esta migração das partículas continua até que a carga sobre a superfície de suporte seja neutralizada.

A quantidade actual de massa de pó transferida para a superfície de suporte é uma função da relação massa-carga das partículas carregadas. Embora seja difícil atingir uma relação linear entre a massa e a carga actual, é possível estabelecer uma relação fixa entre a área de superfície das partículas em pó e a carga sendo a partícula em pó transportada até à saturação da carga. Porém, a área de superfície de um grupo misturado de partículas em pó de diferentes tamanhos e formas pode ser extremamente difícil para calcular matematicamente, particularmente, quando as formas são irregulares, (p.ex. não esférica, microcristalina, etc.). Como mencionado anteriormente, o método mais simples de determinação da quantidade e área de carga para atrair um dado peso de partículas é estimar a área e a carga correctas e depois aplicar a carga estimada à área estimada na superfície de suporte 24 e expor esta área carregada selectivamente à massa de pó que foi ionizada na etapa de ionização. A quantidade de pó depositado pode, então, ser prontamente medida na etapa de descarga. Depois disso, tanto o tamanho da área carregada como a quantidade de carga aplicada à área, na estação de carga 25, podem ser ajustadas de forma ascendente ou descendente para proporcionar a correcta quantidade de carga, em área e intensidade de carga, para ganhar um peso desejado de pó carregado de forma oposta. Do mesmo modo, utilizando a tecnologia do nosso pedido co-pendente Serial N° 09/097,104, podem ser depositadas maiores quantidades de medicamento.

Uma característica e uma vantagem da presente invenção são produzir cuidadosamente doses de medicação de libertação controlada. A medição electrostática e o empacotamento, como acima descrito, permitem uma dosagem exacta. E, empregando poros seleccionados, membranas permeáveis ou semipermeáveis, para encapsulação de partes alíquotas de medicamento, a velocidade de libertação da droga e também o local de libertação da droga podem ser determinados ajustando o material da membrana e/ou espessura da membrana.

As membranas devem ser constituídas de materiais digestíveis possuindo uma porosidade de permeabilidade para fluidos, num local ou locais seleccionados dentro do canal alimentar, de modo a permitir a libertação controlada do medicamento. Como exemplo, uma ou ambas as membranas 29, 34 podem compreender materiais solúveis em ácido quando se deseja libertar o medicamento para o estômago ou podem ser materiais solúveis em soluções alcalinas, a diferentes pH, para libertarem em locais escolhidos dentro do intestino. A porosidade, a espessura das membranas, etc. podem ser seleccionadas para proporcionar a velocidade desejada de dissolução no local de interesse.

A invenção é susceptível de modificação. Por exemplo, referindo as Figs.3 e 4, pela adição de um segundo fornecimento de medicamento pulverizado e estação de descarga (mostrado geralmente em 40), forma-se uma pastilha 48 de libertação controlada de dois componentes (veja-se a Fig.4) incorporando dois medicamentos pulverizados diferentes 50, 52, encapsulados entre as membranas 29 e 34 para libertação controlada simultânea.

Alternativamente, como se mostra na Fig.5, duas drogas diferentes 60, 62 podem ser estendidas em camadas uma sobre a outra, separadas por uma membrana 64, de forma que os dois medicamentos possam ser distribuídos sequencialmente tanto no mesmo local, como em diferentes locais, dentro do canal alimentar. Uma outra característica e vantagem da pastilha multi droga da Fig.4 e Fig.5, como será analisado em detalhe a seguir, é que duas drogas normalmente incompatíveis podem ser empacotadas em segurança numa pastilha única.

A invenção é susceptível de modificação. Por exemplo, podem ser constituídas doses individuais por deposição electrostática de acordo com U.S. Patente N° 5,714,007.

Outras alternativas são possíveis. Por exemplo, referindo a Fig.6 a pastilha 70 pode incorporar uma camada adesiva 72, tal como uma mucosa adesiva que, por sua vez, é coberta por uma membrana 74 protectora solúvel em solução ácida ou alcalina que se dissolve num local seleccionado, permitindo ao adesivo aderir, por exemplo, à parede intestinal, aumentando, por meio disso, o tempo de residência do medicamento num local escolhido.

Alternativamente, um adesivo susceptível de ser activado em solução ácida ou alcalina, pode ser aplicado à superfície exterior da pastilha. Ainda numa outra possibilidade, a membrana pode ser um material que expande em contacto com uma solução ácida ou alcalina, no canal alimentar, e tornando-se mais poroso o medicamento liberta-se mais lentamente num local escolhido dentro do canal alimentar.

Como se mencionou atrás, uma característica particular e uma vantagem da presente invenção, são permitir o

empacotamento, dentro de uma única pastilha, de duas ou mais drogas diferentes normalmente consideradas incompatíveis. Certas drogas são conhecidas por proporcionarem efeitos secundários não desejáveis que necessitam de ser contrariados por uma segunda droga. Por exemplo, Omeprazol que encontra utilidade substancial como um agente anti-úlceras oral, é também conhecido por bloquear, no alimento, a libertação de B12 do seu local de ligação da proteína. Isto pode conduzir a anemia perniciosa. A presente invenção permite o empacotamento de Omeprazol<sup>1</sup> de libertação controlada com Vitamina B12 numa dosagem apropriada de p. ex. 25µgm - 1mg. Após a toma do medicamento, dissolve-se uma membrana permitindo a absorção de B12, enquanto a embalagem da membrana remanescente transportando Omeprazol passa para o intestino delgado onde a droga é libertada e absorvida.

A invenção é susceptível de modificação. Por exemplo, enquanto as membranas têm sido descritas como sendo preformadas, permeáveis, semipermeáveis ou de material poroso, uma ou ambas as membranas poderiam ser formadas, no lugar, a partir de um gel ou líquido.

A capacidade para colocar exactamente a dose de medicamento numa pluralidade de substratos e selar a dose com outras membranas, de acordo com a presente invenção, permite a fabricação de muitas formas de dosagem diferentes; com alteração dos substratos e encapsulação do material, pode-se fabricar uma forma de dosagem unitária com uma pluralidade de drogas diferentes em diferentes coberturas, membranas e suportes. Isto proporcionará uma forma de dosagem única com múltiplos ingredientes activos sendo cada um distribuído, no local apropriado, para absorção.

Alternativamente, dois ou mais medicamentos activos podem ser combinados num único recipiente de distribuição, i. e. pílula, cápsula ou pastilha, sem misturar verdadeiramente os dois ou mais ingredientes. Por exemplo, referindo a Fig.7 os ingredientes activos são segregados de uns e outros numa cápsula 100 dividida em compartimentos. Alternativamente, duas ou mais pastilhas 102,104 contendo cada uma apenas um ingrediente activo, podiam ser colocadas numa cápsula maior, susceptível de absorção, ou encerradas numa pastilha maior 106. Ou, como se mostra na Fig.9, dois ou mais ingredientes activos podiam ser formulados como partículas encapsuladas 108A, 108B e as partículas misturadas encapsuladas colocadas numa cápsula 110 onde o único contacto é entre os revestimentos inertes da partícula, etc.

Há muitas drogas que podiam beneficiar de combinações para melhorar as vantagens do paciente. Porém, com muitos ingredientes activos, há uma questão de interacção química. Assim, várias drogas são normalmente prescritas como pastilhas ou cápsulas separadas que apresentam um problema em termos de tolerância do paciente, p. ex. terapia de TB triple, terapia multi-droga da SIDA, anti-infecciosos, etc. A distribuição de dois ou mais medicamentos activos podia também reduzir os efeitos secundários e /ou melhorar a resposta terapêutica que pode, por sua vez, permitir uma diminuição da dosagem necessária. Como exemplo, proporcionam-se as seguintes combinações:

- (1) Omeprazol<sup>1</sup> e análogos e isómeros - Como notado atrás, Omeprazol é um inibidor da secreção gástrica e também inibe a absorção de certas drogas/compostos que necessitam do ácido do

estômago tal como Vitamina B12, o que resulta em anemia perniciososa. Uma combinação de B12 com Omeprazol podia eliminar o problema potencial.

- (2) Valacyclovir<sup>2</sup> e análogos são usados para tratar Herpes Zoster. É bem conhecido que as duas drogas Cimetidina<sup>3</sup> e Probenecid<sup>4</sup> aumentam ambas o AUC (área sob a curva) e Cmax. Uma droga de combinação pode ser constituída por uma combinação de um ou mais destes componentes para proporcionar eficácia maior.
- (3) Enalapril<sup>5</sup> e análogos e isómeros são inibidores ACE utilizados para o tratamento da hipertensão. Esta droga tem sido utilizada com os seguintes análogos e isómeros beta adrenérgicos - agentes de bloqueio, metildopa, nitrato, agentes de bloqueio de cálcio, hidrazina, Prazosina<sup>6</sup> e Digoxina<sup>7</sup> sem efeitos secundários clinicamente significativos. Um ou mais destes agentes podem ser combinados com Enalapril para melhorar a tolerância do doente com hipertensão e outras doenças cardíacas.
- (4) Cetoconazol<sup>8</sup> e análogos e isómeros são utilizados para tratar infecções fúngicas. Um dos efeitos secundários é a redução de Testosterona. Este efeito secundário podia ser ajudado pela combinação de Testosterona ou um dos seus isómeros ou análogos para superar o efeito secundário.
- (5) Omeprazol<sup>1</sup> e análogos e isómeros são também utilizados em combinação com Clarithromicina<sup>1</sup> para tratamento de úlceras. Estas duas drogas podem ser combinadas como uma única dose para tolerância do paciente.
- (6) Tamoxifen<sup>1°</sup> e análogos e isómeros utilizados no tratamento do cancro da mama tem uma ocorrência de

+/- 30% de retenção de água com ganho de peso > 5%. Isto pode ter uma consequência perturbadora para os pacientes com ainda uma maior doença de perturbação. A adição de um diurético ou a combinação de um diurético constitui uma forma de dosagem única para redução dos efeitos secundários e tolerância.

- (7) Isotretinoína<sup>11</sup> e análogos e isómeros utilizados para o tratamento do acne postular apresentam um perigo severo se tomados por uma mulher que esteja grávida. A incorporação de um medicamento contraceptivo oral podia eliminar o potencial perigo para a gravidez, se medicado.
- (8) Metformina HCl<sup>12</sup> e análogos e isómeros são agentes hipoglicémicos que têm sido utilizados em combinação com Sulfonilureia<sup>13</sup> e análogos e isómeros para tratar Diabetes Tipo 2. Estes dois agentes actuam de diferentes maneiras ao reduzir os níveis de glucose. Uma combinação podia ser útil para aqueles doentes que necessitam de terapia oral mais agressiva para a sua doença de Diabetes.

Deve notar-se que certas combinações de drogas, incluindo algumas combinações listadas atrás, também podem ser misturadas e empacotadas numa única pastilha ou cápsula quando a interacção química não é um problema.

A presente invenção também permite a rápida produção de medicamentos de dosagens diferentes utilizando o mesmo ingrediente activo e permite o desenvolvimento de medicamentos com tempo de residência maior.

Lisboa, 30 de Abril de 2009

## REIVINDICAÇÕES

1. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de libertação controlada compreendendo uma dose alíquota unitária de pelo menos uma substância farmacêutica electrostáticamente depositada numa membrana porosa, permeável ou semipermeável susceptível de ser ingerida caracterizada por a substância farmacêutica ser um pó de carregamento.
2. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por possuir um adesivo na superfície exterior da membrana.
3. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 caracterizada por possuir uma membrana solúvel em ácido ou em solução alcalina cobrindo o adesivo.
4. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 a 3 caracterizada por compreender duas ou mais substâncias farmacêuticas depositadas na referida membrana e separadas umas das outras por uma ou mais barreiras ou membranas.
5. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 caracterizada por o adesivo ser ácido ou alcalino susceptível de ser activado.

6. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por a referida membrana compreender um material que é expansível após contacto com solução ácida ou alcalina no canal alimentar com o que se torna mais porosa.
7. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por compreender duas ou mais substâncias farmacêuticas activas (a) combinadas numa única embalagem de distribuição e (b) segregadas umas das outras.
8. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de acordo com a reivindicação 7 caracterizada por os referidos ingredientes activos serem segregados uns dos outros numa cápsula dividida em compartimentos ou numa pastilha ou encapsulados dentro de revestimentos inertes.
9. Embalagem de distribuição de substância farmacêutica de acordo com as reivindicações 7 ou 8 caracterizada por as referidas substâncias farmacêuticas activas compreenderem
  - (a) Cetoconazol e testosterona, ou
  - (b) Valaciclovir e uma ou ambas Cimetidina e Probenecid, ou
  - (c) Enalapril e um agente de bloqueio beta adrenérgico, metildopa, nitrato, agente de bloqueio de cálcio, hidrazina, Prazosin ou Digoxin,
  - (d) Omeprazol e B12, ou
  - (e) Omeprazol e Clarithromicina, ou

- (f) Tamoxifen e um diurético, ou
- (g) Isotretinoína e um contraceptivo oral, ou
- (h) Metformina HCl e Sulfonilureia.

Lisboa, 30 de Abril de 2009

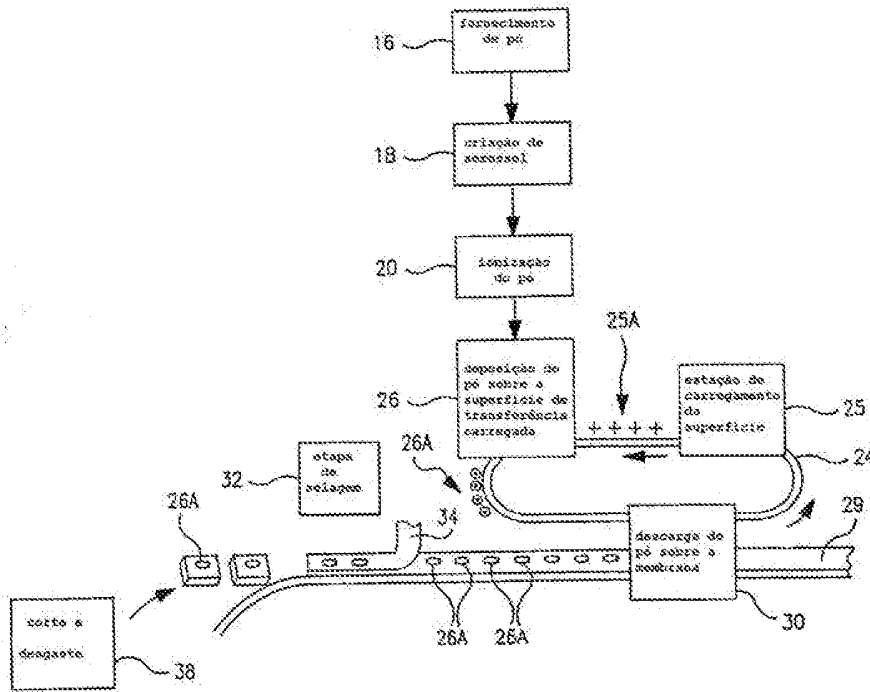


FIG. 1

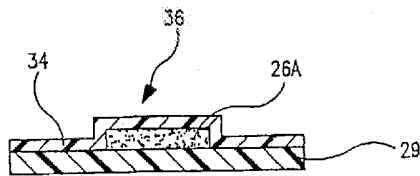


FIG. 2

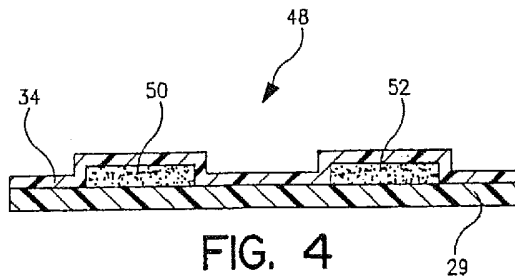


FIG. 4

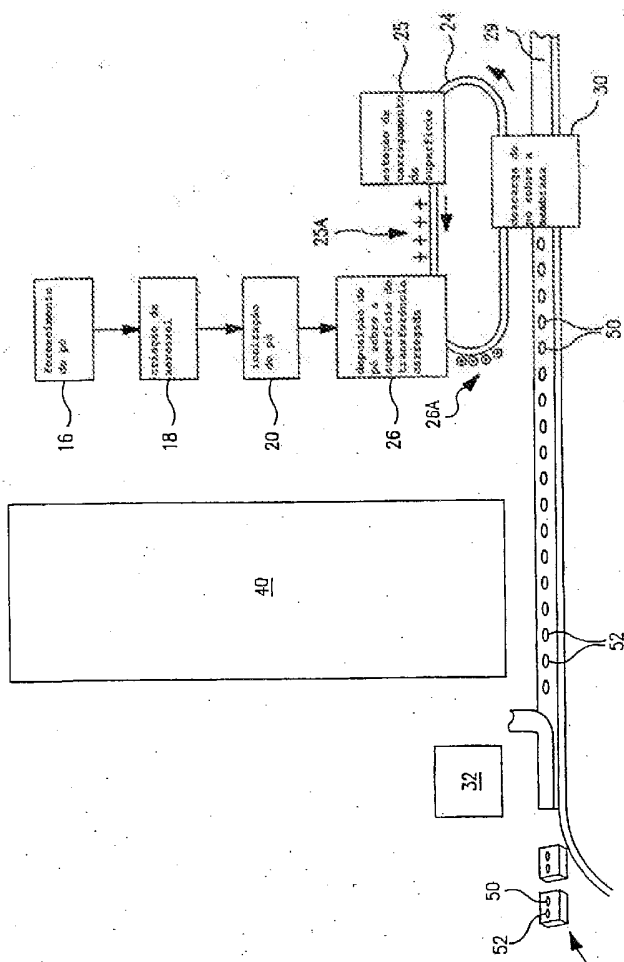


FIG. 3

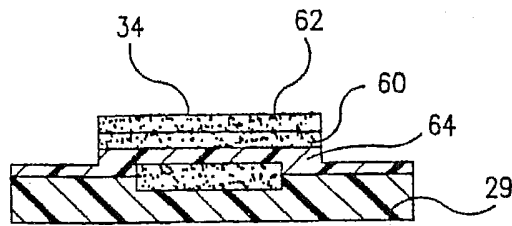


FIG. 5

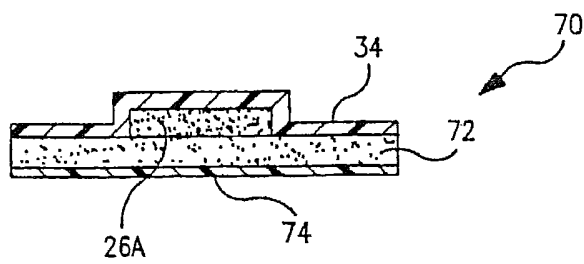


FIG. 6

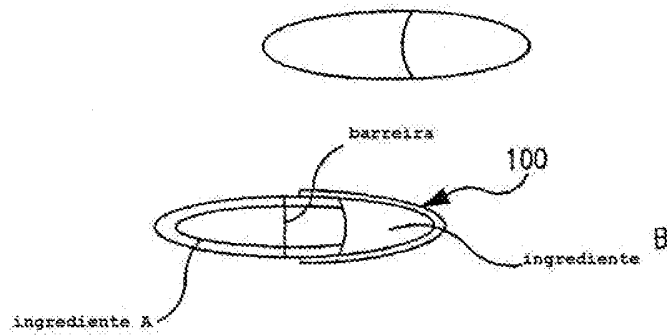


FIG. 7

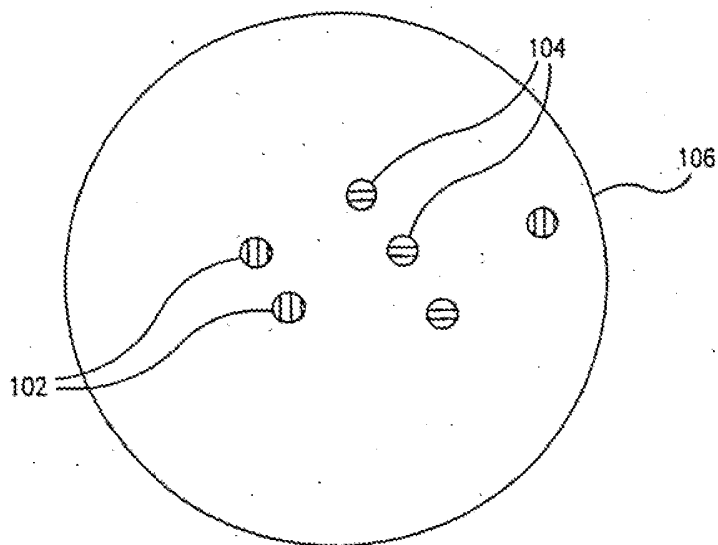


FIG. 8

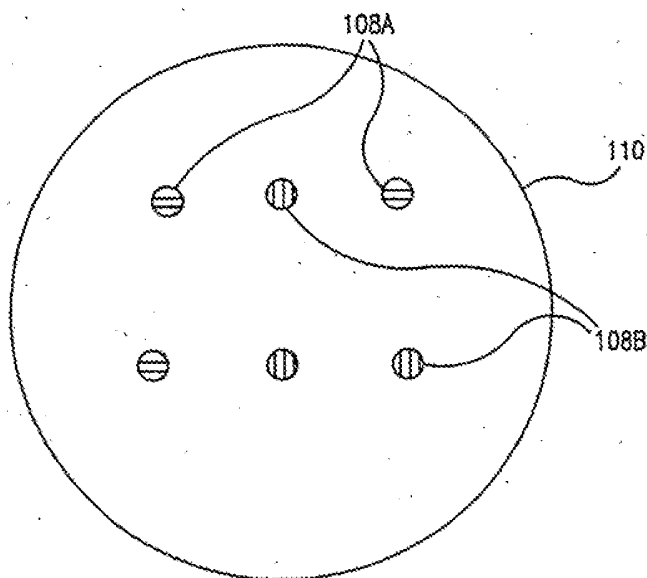


FIG. 9