



Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
100.789			
Requerente (71): ALZA CORPORATION, uma sociedade organizada e existindo segundo as leis do Estado de Delaware, Estados Unidos da América, norte-americana, industrial, com sede em 950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94303-0802, Estados Unidos da América			
Inventores: (72): GEORGE V. GUITTARD, HOWARD A. CARPENTER, ERNEST S. QUAN, PATRICK S.-L. WONG e LAWRENCE G. HAMEL			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
19.08.1991	US	07/747,899	
Epígrafe: (54) "MÉTODO E FORMA DE DOSAGEM APERFEIÇOADOS PARA O FORNECIMENTO DE UM FÁRMACO NUM CURTO INTERVALO DE TEMPO"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)			
<p>A invenção refere-se a uma forma de dosagem (10) para a administração oral de um fármaco (15), no período máximo de oito horas, ao estômago ou ao intestino delgado de modo a obter-se um resultado terapêutico. A forma de dosagem (10), é constituída por uma parede (12) que contém um agente (18) que permite um elevado fluxo de fluido e a qual envolve o fármaco (15) de modo a administrá-lo num determinado intervalo de tempo.</p>			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS



Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

-2-

Descreve-se também um método aperfeiçoado para administrar um fármaco a um paciente que necessite de terapia gastrointestinal, consistindo esse método em:

(a) introduzir oralmente no tracto gastrointestinal do paciente uma forma de dosagem constituída por:

- (1) uma parede semipermeável que é permeável a um fluido, a qual envolve:
- (2) um compartimento;
- (3) meios existentes na parede para aumentarem a passagem do fluido para o interior da forma de dosagem, constituindo esses meios entre 40 e 55% da parede;
- (4) um fármaco no compartimento para terapia gastrointestinal;
- (5) uma passagem na parede para fornecer o fármaco a partir da forma de dosagem;

(b) deixar o fluido gastrointestinal penetrar na forma de dosagem (1) passando o fluido através da parede semipermeável e (3) passando o fluido através dos referidos meios;

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

(Dr. Jorge Garin)

5

"MÉTODO E FORMA DE DOSAGEM APERFEIÇADOS PARA O FORNECI
MENTO DE UM FÁRMACO NUM CURTO INTERVALO DE TEMPO"

A presente invenção refere-se a (1) uma nova forma de dosagem para administração de um fármaco durante um período de tempo não superior a oito horas. Mais especificamente a invenção refere-se a (2) uma forma de dosagem para administração oral de um fármaco destinado a ser absorvido no estômago e no intestino delgado durante um período de tempo não superior a oito horas. A presente invenção refere-se também a (3) uma utilização de forma de dosagem segundo um método para administração de um fármaco que proporciona um efeito terapêutico e a (4) um processo para proporcionar uma forma de dosagem para fornecer um fármaco durante um período de tempo de tal modo que o seu início é imediato e dura o máximo de oito horas.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA ANTERIOR

A ingestão oral é o método mais frequente de administração de um fármaco. A ingestão oral constitui a via mais segura, mais conveniente e mais económica para a administração de um fármaco. Além disso, uma vez que a ingestão oral consiste na administração de formas de dosagem tais como os comprimidos e as cápsulas que são relativamente pequenos e também devido ao facto de a absorção do fármaco se completar frequentemente de modo bastante rápido, a absorção do fármaco fica normalmente limitada ao estômago e ao

intestino delgado. O intestino delgado constitui o sítio principal onde são absorvidos os fármacos administrados por via oral sendo raros os fármacos que são absorvidos em doses significativas a partir do estômago.

Existem diversas razões de carácter biológico para que o intestino delgado constitua o sítio principal para a absorção de um fármaco. Por exemplo, o intestino delgado possui uma área de absorção que é cerca de duzentas vezes superior à área de absorção do estômago, aumentando a dose de fármaco absorvido por unidade de tempo. Por outro lado o epitélio intestinal é mais permeável à passagem dos fármacos do que a mucosa de revestimento do estômago, aumentando consequentemente a capacidade de absorção do intestino. Além disso, a quantidade de fluxo sanguíneo que circula através dos capilares intestinais é superior à do estômago o que faz com que mais fármaco seja admitido na circulação sistémica a partir do intestino. De um modo geral considera-se que o intestino se destina à absorção do fármaco ao passo que o estômago se destina a desempenhar a função de reservatório onde o fármaco é libertado em pequenas quantidades que passam para o intestino delgado para ali serem absorvidas. As propriedades de absorção de fármacos tanto do estômago como do intestino encontram-se referenciadas nas publicações seguintes: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, por Goodman e Gilman, 8ª Ed., páginas 6 e 7, (1990); *Drug Interactions Newsletter*, por Hansten e Horn, Vol. 9, páginas 475 a 480, (1989); e *Novel Drug Delivery And Its Therapeutic Application*, por Prescott e Nimmo, Ch. 8, páginas 79 a 88,

e Ch. 9, páginas 89 a 101, (1989).

A técnica anterior consistia em administrar os fármacos por via oral utilizando-se formas de dosagem não controlada que libertavam o fármaco através de todo o tracto gastrointestinal constituído pelo estômago, pelo intestino delgado, pelo intestino grosso e pelo recto embora a técnica anterior possuisse a capacidade para fornecer um fármaco através de todo o tracto gastrointestinal faltava-lhe a precisão necessária para fornecer um fármaco apenas ao estômago e apenas ao sítio principal de absorção, o intestino delgado. O facto de a técnica anterior fornecer um fármaco desde o estômago até ao recto originava a administração desnecessária de fármaco o que pode ser frequentemente acompanhado por efeitos secundários indesejáveis.

Pelo exposto é evidente para os especialistas na técnica de administração de fármacos em que se enquadra a presente invenção que existe uma necessidade premente de dispôr de uma forma de dosagem controlada que possa fornecer um fármaco valioso a um sítio de absorção pré-seleccionado do tracto gastrointestinal. Existe esta necessidade premente para uma forma de dosagem oral que possa fornecer um fármaco a sítios preferenciais de absorção segundo um regime controlado de uma dose constante por unidade de tempo ao longo de um período de tempo seleccionado. Existe a necessidade de dispôr de uma forma de dosagem tal que seja capaz de fornecer um fármaco de modo a que este desempenhe o seu efeito terapêutico de forma praticamente independente do ambiente variável que caracteriza o tracto gastrointestinal. Os especialistas na técnica de administração de fármacos compreen-

derão facilmente que uma tal forma de dosagem nova e única com capacidade para administrar um fármaco a uma área pré-seleccionada do tracto gastrointestinal segundo um regime controlado ao longo do tempo e que simultaneamente proporcione a terapia específica no sítio desejado constitui um avanço e uma valiosa contribuição para a especialidade de administração de fármacos.

DESCRIÇÃO DOS OBJECTIVOS DA INVENÇÃO

Em consequência, perante aquilo que foi exposto anteriormente, constitui um objectivo imediato da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem para administração de um fármaco segundo um regime de dose controlada, de tal modo que essa forma de dosagem supera praticamente as deficiências associadas à técnica anterior.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma nova forma de dosagem para administrar um fármaco terapêuticamente eficaz num curto período de tempo não superior a oito horas proporcionando um efeito terapêutico pré-seleccionado.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem para administrar um fármaco terapêuticamente eficaz imediatamente a partir da superfície externa da forma de dosagem seguindo-se a administração de uma dose de fármaco terapêuticamente eficaz a partir do interior da forma de dosagem num período de tempo variável entre dez minutos e um máximo de oito horas de modo a proporcionar um efeito terapêutico pré-seleccionado.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma nova forma de dosagem para oralmente administrar ao estômago e ao intestino delgado um fármaco segundo um regime de dose controlada actuando sobre a saúde e a doença.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem fabricada como dispositivo osmótico com capacidade para administrar um fármaco a um sítio de um receptor biológico seleccionado entre o grupo constituído pelos sítios do estômago e pelos sítios do intestino delgado proporcionando um efeito desejado farmacologicamente aceitável.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem fabricada como forma de dosagem osmótica que reduza praticamente e/ou elimine praticamente as influências indesejadas do ambiente de aplicação gastrointestinal e que proporcione também a administração controlada do fármaco ao estômago e ao intestino delgado ao longo do tempo.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem útil num método para administrar um antagonista do receptor da histamina H_2 que iniba simultaneamente a secreção diária e nocturna do ácido gástrico basal.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem para administração oral de um fármaco ao intestino delgado, considerando-se que o intestino delgado é constituído pelo duodeno, jejuno e ileo, para absorção do fármaco pelo sistema de circulação sanguínea

de modo a proporcionar um efeito terapêutico num paciente que necessite de terapia.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem que forneça um fármaco a partir da superfície externa dessa forma de dosagem e que forneça um fármaco, através de abertura de saída, proveniente do interior dessa forma de dosagem, ao duodeno, ao jejuno e ao íleo.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem fabricada como forma de dosagem osmótica que incorpora um aperfeiçoamento para fornecer uma dose máxima de fármaco ao longo de um curto período de tempo não superior a oito horas.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem osmótica caracterizada por um fluxo de fluido acrescido no interior da forma de dosagem de modo a permitir que essa forma de dosagem bombeie osmoticamente uma dose de fármaco num curto período de tempo superior a vinte minutos e com um máximo de oito horas.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar um regime farmacêutico completo caracterizado por uma composição farmacológica administrável ao estômago e ao intestino delgado a partir de um dispositivo para o fornecimento do fármaco, de tal modo que a utilização desse dispositivo implica apenas uma intervenção para iniciar o regime e possivelmente para terminar esse mesmo regime.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar a utilização de uma forma de dosagem num método para o tratamento de uma doença ou de um estado de saúde por

administração oral dessa forma de dosagem que permite fornecer em regime de dose controlada um fármaco para o tratamento dessa doença ou desse estado de saúde.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem útil num método destinado a administrar um inibidor de actividade da enzima conversora da angiotensina.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem útil para o fornecimento de um fármaco que seja um inibidor competitivamente reversível da estamina nos receptores da estamina H_2 , particularmente dos que existem nas células parietais gástricas.

Constitui outro objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem útil para ser utilizada num método para administração de um inibidor do influxo do ião de cálcio que iniba o influxo transmembranal dos iões de cálcio para o interior do músculo cardíaco e do músculo liso.

Outros objectivos, características e vantagens da presente invenção tornar-se-ão mais evidentes para os especialistas nas técnicas de administração de fármacos a partir da memória descritiva que segue quando considerada em conjunto com os desenhos apresentados e reivindicações anexas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Nos desenhos apresentados, os quais não estão traçados à escala mas que têm como objectivo ilustrar diversos aspectos da presente invenção, salienta-se as características seguintes:



A Figura 1 representa uma vista geral de uma forma de dosagem proporcionada pela presente invenção, tendo essa forma de dosagem sido concebida e configurada para administração oral de modo a fornecer um fármaco a uma secção pré-seleccionada do tracto gastrointestinal ao longo de um período de tempo;

A Figura 2 representa uma vista de uma forma de dosagem proporcionada pela presente invenção caracterizada por dipôr de uma quantidade de fármaco de dosagem exterior para uma dose inicial de actividade de um fármaco no tracto gastrointestinal constituído pelo estômago e pelo intestino delgado;

A Figura 3 representa uma vista aberta de uma forma de dosagem proporcionada pela presente invenção, sendo essa forma de dosagem fabricada como dispositivo osmótico concebido para administração oral para fornecer um fármaco num período de tempo não superior a oito horas; e

A Figura 4 representa uma vista aberta de uma forma de dosagem proporcionada pela presente invenção, revelando essa vista aberta a estrutura da forma de dosagem.

Nos desenhos e na memória descritiva as partes idênticas em desenhos afins estão identificadas pelos mesmos números. Os termos que aparecem no início da memória descritiva e na descrição dos desenhos assim como nos seus diversos aspectos encontram-se descritos mais pormenorizadamente ao longo do texto.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DOS DESENHOS

Analisando agora os diversos desenhos em pormenor, os quais correspondem a exemplos de formas de dosagem proporcionadas pela presente invenção e os quais não constituem qualquer limitação da presente invenção, refere-se que o exemplo de uma forma de dosagem se encontra ilustrado na Figura 1 e está identificado pelo número 10. Na Figura 1, a forma de dosagem 10 consiste num invólucro 11 que é constituído por uma parede de um material não tóxico 12 que envolve e encerra um compartimento interno que não está representado na Figura 1. A forma de dosagem 10 possui pelo menos uma abertura de saída 13 que liga o interior da forma de dosagem 10 ao exterior da forma de dosagem 10.

A Figura 2 ilustra a forma de dosagem 10 da Figura 1 que consiste no invólucro 11 constituído pela parede 12 e por uma abertura de saída 13 e por um revestimento exterior adicional de libertação rápida 14. O revestimento 14 incorpora uma quantidade para doseamento do fármaco 15 cujo objectivo consiste em suprir a dose inicial de fármaco ao ambiente de aplicação, isto é, ao tracto gastrointestinal de um animal de sangue quente constituído pelo estômago e pelo intestino. O revestimento exterior 14 incorpora aproximadamente entre 0,1% e 99,9% (percentagem em peso) de um fármaco 15 e aproximadamente entre 0,1% e 99,9% (percentagem em peso) de um revestimento de libertação rápida farmacologicamente aceitável para proporcionar uma terapia através do fármaco 15 a um paciente que necessite desse fármaco 15. De acordo com um processo de fabrico actualmente preferencial, o revestimento 14 de libertação rápida que incorpora o fármaco 15

possui entre 7,5 e 85% (percentagem em peso) do fármaco 15 e entre 92,5 e 15% (percentagem em peso) de um veículo de revestimento 14 de libertação rápida. A quantidade de fármaco 15, expressa em miligramas existentes no revestimento referido 14 varia geralmente entre 10 mg e 150 mg e mais preferencialmente está compreendida entre 100 mg e 150 mg de fármaco 15 para uma terapia de libertação rápida. O revestimento 14 constitui um veículo para o fármaco 15 de revestimento existente sobre a superfície exterior da parede 12. Num ambiente de aplicação fluido o revestimento 14 liberta o fármaco 15 de modo a proporcionar uma dose inicial de fármaco 15 no estômago e no intestino delgado. O revestimento de libertação rápida 14 liberta o fármaco 15 num período de tempo superior a um segundo e até ao máximo de uma hora e de acordo com uma dose de libertação rápida actualmente preferencial esse período pode variar entre dois minutos e trinta minutos. O revestimento 14 de libertação rápida actualmente preferencial é feito à base de polímeros hidrofílicos os quais de acordo com uma variante preferencial são constituídos por um componente seleccionado entre o grupo constituído por um álcool hexa-hídrico, sorbitol, manitol, goma de acácia, hidroxilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxisopropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropiletilcelulose e celulose microcristalina. Os tipos de revestimento representativos encontram-se descritos na Patente Norte-americana nº. 4 948 592.

A Figura 3 representa uma vista de uma forma de dosagem 10 observada segundo uma secção aberta com a parede

12 seccionada em 16 para ilustrar a estrutura e a composição da forma de dosagem 10. Na Figura 3 a forma de dosagem 10 é fabricada como dispositivo osmótico constituído por um invólucro 11, uma parede 12 e uma abertura de saída 13. A parede 12 envolve e forma um compartimento interno 17 ligado pelo menos por uma abertura de saída 13 ao exterior da forma de dosagem 10. A parede 12 da forma de dosagem 10 é constituída na sua totalidade, ou pelo menos parcialmente, por uma composição que forma essa parede que é permeável à passagem de um fluido exterior existente no ambiente de aplicação e que é praticamente impermeável à passagem do fármaco 15 e de outros ingredientes existentes no compartimento 17. A parede 12 é de tipo semi-permeável e é constituída por uma composição polimérica que é inerte e mantém a sua integridade física e química durante todo o período de vida da forma de dosagem 10. O termo "mantém a sua integridade física e química" significa que a parede 12, tal como exemplificada pelos materiais que formam a parede mais adiante especificados, não perde a sua estrutura e não varia quimicamente enquanto dura o período de fornecimento da forma de dosagem 10. Os materiais representativos para a formação da parede 12 englobam um polímero selectivamente semi-permeável seleccionado entre o grupo constituído por um éter de celulose, um éster de celulose, um éster-éter de celulose, um acilato de celulose, um diacilato de celulose, um triacilato de celulose, o acetato de celulose, o diacetato de celulose e o triacetato de celulose. Como exemplos representativos de polímeros semi-permeáveis para o fabrico da parede 12 refere-se o acetato de celulose cujo teor em acetilo varia entre 25 e 35%, o ace-

tato de celulose cujo teor em acetilo varia entre 36 e 40% e o acetato de celulose cujo teor em acetilo varia entre 41 e 45%. Os polímeros semi-permeáveis encontram-se descritos na Patente Norte-americana nº. 4 948 592.

A forma de dosagem 10 representada na Figura 3 incorpora um aperfeiçoamento na concepção e no desenvolvimento na forma de dosagem 10. O aperfeiçoamento na concepção e no desenvolvimento da forma de dosagem 10 consiste num agente 18 que actua sobre o fluxo de fluido de elevado efeito representado pelos traços na parede 12. O termo "fluido" utilizado para definir os objectivos da presente invenção engloba os fluidos aquoso e biológicos. O agente que actua sobre o fluxo de fluido 18 aumenta o volume de fluido absorvido para o interior do compartimento 17 de modo a permitir que a forma de dosagem 10 forneça praticamente todo o fármaco 15 a partir do compartimento 17 num período de tempo variável entre vinte minutos e oito horas. O aperfeiçoamento na parede 12 reside no facto de o fluxo de fluido do agente 18 ser superior ao da composição polimérica semi-permeável que constitui a parede 12. O fluxo de fluido do agente 18 aumenta o volume do fluido que passa para o interior do compartimento 17 entre 20 e 45 vezes o valor correspondente ao fluido que passa através de uma composição polimérica semi-permeável. A parede 12, para efeitos da presente invenção, incorpora entre 40 e 55% de agente 18 que actua sobre o fluxo de fluido e mais preferencialmente entre 40 e 50% de modo a executar o programa da presente invenção de fornecimento do fármaco 15. O fluxo de fluido do agente 18 correspondente a um fluido externo, o qual é a transmissão de fluido no estado de vapor, pode ser

determinado recorrendo ao procedimento descrito em Diffusion In Polymers, por Crank e Park, páginas 1 a 29 e 259 a 313, (1986) publicado por Academic Press, N.Y., expressando-se depois os resultados como sendo a taxa de transmissão de fluido no estado de vapor em mililitros por centímetro quadrado de agente 18. O agente 18 representativo que actua sobre o fluxo de fluido consiste num componente seleccionado entre o grupo constituído por polivinilpirrolidona possuindo um peso molecular compreendido entre 10 000 e 1 750 000; uma polivinilpirrolidona que possua um peso molecular compreendido entre 38 000 e 45 000; um copolímero de vinilpirrolidona e de acetato de vinilo possuindo um peso molecular compreendido entre 10 000 e 500 000; um copolímero de vinilpirrolidona e de propionato de vinilo possuindo um peso molecular compreendido entre 10 000 e 500 000; um copolímero de vinilpirrolidona e de butirato de vinilo que possua um peso molecular compreendido entre 10 000 e 500 000; um copolímero de vinilpirrolidona e de um éster vinílico seleccionado entre o grupo constituído por caproato de vinilo, octanoato de vinilo, laurato de vinilo, palmitato de vinilo, estearato de vinilo, isostearato de vinilo e be-henato de vinilo possuindo um peso molecular compreendido entre 10 000 e 500 000; um colóide; um polímero solúvel em água seleccionado entre o grupo constituído por um alginato, goma de acácia, carragenano, goma de fuar, goma de caraia, goma de alfarroba, goma de alcantira e goma de xantano; anidroglicose polimérica substituída com pelo menos um componente seleccionado entre o conjunto constituído por um grupo metoxi, um grupo etoxi,



um grupo hidroxi-etoxi, um grupo hidroxi-propoxi, um grupo hidroxipropil-metoxi e um grupo carboxi-metoxi. A elevada concentração de agente 18 que actua sobre o fluxo de fluido existente na parede 12 supera praticamente o tempo de arranque necessário para que um fluido externo seja absorvido através da parede 12 de modo a que a forma de dosagem forneça hidrodinamicamente um fármaco 15 num tempo máximo de oito horas e mais preferencialmente num período de tempo compreendido entre trinta minutos e seis horas. Para os efeitos e objectivos da presente invenção, o agente 18 que actua sobre o fluxo do fluido possui um peso molecular compreendido entre 10 000 e 1 750 000. Os polímeros poliméricos úteis para os efeitos e objectivos da presente invenção encontram-se descritos em Handbook of Water-Soluble Gums and Resins, por Davidson, (1980) publicado por McGraw-Hill Book Co., e em Pharmaceutical Dosage Forms, por Lieberman et al., Vol. 2, (1989), publicado por Marcel Dekker, Inc..

De acordo com um aspecto preferencial de fabrico a parede 12 incorpora entre 0 e 5% de um agente plastificante para aumentar a operabilidade e a flexibilidade dessa parede 12. Esse plastificante é constituído por um componente seleccionado entre o grupo constituído por um adipato, azelato, benzoato, citrato, estearato, isoebucato, sebacato, citrato de trietilo, citrato de tri-n-butilo, citrato de tri-n-butilo, citrato de ~~acetil-tri~~-2-etil-hexilo, triacetato de 1,2,3-propanotriol, esterres do ácido cítrico, polietileno-glicol 400 e polietileno-glicol 3350. Esses agentes plastificantes encontram-se descritos em Encyclopedia of Polymer



Sciences and Technology, Vol. 10, (1969), publicado por John Wiley & Sons.

A expressão "fármaco 15" agora utilizada, significa um fármaco que pode ser fornecido a partir da forma de dosagem 10 e um paciente que necessite de uma terapia que produza um efeito terapêutico local ou sistémico. O fármaco 15 que pode ser fornecido abrange os fármacos inorgânicos e os fármacos orgânicos seleccionados entre o grupo constituído por fármacos para o sistema nervoso central, agentes depressivos, hipnóticos, sedativos, agentes para reforço psíquico, tranquilizantes, anti-convulsivos, relaxantes musculares, fármacos anti-doença de Parkinson, agentes anti-inflamatórios, anestésicos, agentes contractores musculares, agentes anti-microbianos, fármacos hormonais, contraceptivos, diuréticos, agentes simpatomiméticos, antiparasíticos, neoplásicos, hipoglicémicos, fármacos antihistamínicos, fármacos cardiovasculares, inibidores dos canais do cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, fármacos anti-úlceras e fármacos anti-inflamatórios não esteróidais.

Como exemplos representativos dos fármacos 15 que podem estar contidos no compartimento 17 e que podem ser fornecidos através da abertura de saída 13 refere-se os antagonistas dos receptores da histamina H_1 e os antagonistas dos receptores da histamina H_2 seleccionados entre o grupo constituído por cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, bifentidina, erbrotidina, nifentidina e roxatidina; refere-se os inibidores da bomba de prótons constituídos por omeprazol e lansoprazol; refere-se os agentes analgésicos anti-inflamatórios não esteróidais seleccionados entre o grupo

constituído por benoxaprofeno, carprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ibuprofeno, indoprofeno, ceto- profeno, naproxeno, miroprofeno, oxaprozina, pranoprofe- no, pirprofeno, suprofenno, derivados traporfênico, flupro- feno, alminoprofeno, derivados buclóxico, alcofenac, ace- matacina, aspirina, diclofenac, indometacina, ibufenac, isoxepac, furofenac, fentiazac, clidanac, oxpinac, su- lindac, tolmetina, zomepirac, zidometacina e derivados mefenâmicos; refere-se os agentes inibidores de conversão da angiotensina incluindo o quinapril, indolapril, olindapril, rentiapril, espirapril, cilazaprilat, lisinopril, imida- pril, benazeprilat, cilazapril, alacipril, captopril, delapril, fosinopril, libenzapril, pentopril, perindo- pril, altiopril, quinaprilat, ramipril, espiraprilat, tetrotide, zofenopril, enalapril, benazepril, enalapri- lat, 1-sarcosina-8-isoleucina angiotensina II, analgésicos e cilastatina; e os agentes bloqueadores dos canais do cálcio incluindo os compostos amrinona, benciclano, bepridil, diltiazem, felodipina, fendilina, flunarizina, nicardi- pina, amlodipina, isradipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitredipina, per-hexilina, nilvadipina, prenilamina, verapamil, nitredipina, amlodipina, cinari- zina, fendilina, galopamil, belfosdil, fostedil, bloquea- dores dos canais de cálcio derivados de aril-alquil-amina, o bloqueador do canal de cálcio constituído por di-hidropi- ridina e o bloqueador do canal de cálcio constituído pela piperazina. Esses fármacos são conhecidos e encontram-se pu- blicados em USAN and the USP Dictionary of Drug Names, 1990,

publicado por United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Medical Subject Headings, 1991, publicado por U.S. Department of Health and Human Services; e Pharmaceutical Services, Remington, 18^a ed., 1990, publicado por Mack Publishing Co..

O fármaco 15 pode ser apresentado sob diversas formas tais como moléculas carregadas ou descarregadas, complexos moleculares, sais farmaceuticamente aceitáveis incluindo os sais inorgânicos e orgânicos tais como os cloridratos, bromidratos, sulfatos, lauratos, palmitatos, fosfatos, nitratos, boratos, acetatos, maleatos, tartratos, oleatos e salicilatos. Para os fármacos de tipo ácido, sais de metais, aminas ou catiões orgânicos, por exemplo, é possível utilizar amônio quaternário para a preparação de um fármaco administrável. Também é possível utilizar derivados desses fármacos tais como os correspondentes ésteres, éteres e amidas. Um fármaco que seja insolúvel em água pode ser utilizado sob uma forma que corresponda a um seu derivado solúvel em água de modo a proporcionar um soluto e ao ser libertado da forma de dosagem é convertido na forma activa do fármaco original pelas enzimas, por um processo de hidrólise devido ao valor do P_h corporal ou por qualquer outro processo metabólico. A quantidade de fármaco existente numa forma de dosagem está geralmente compreendida entre 100 ng e 1500 mg. A quantidade de fármaco numa forma de dosagem para doses individuais é, por exemplo, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg e 1500 mg. A forma de dosagem pode ser administrada uma vez, duas vezes ou três vezes por dia à razão de uma dose de cada vez ou duas de uma só vez.

O compartimento interno 17 contém também uma composição que constitui o veículo 19 que faz com que um fluido externo seja absorvido para o interior do compartimento 17 devido ao facto de desenvolver uma pressão osmótica que permite bombear o fármaco 15 através da abertura de saída 13 a partir da forma de dosagem 10. O veículo 19, representado pelos traços verticais 19, melhora também a solubilidade do fármaco 15 no fluido que foi absorvido para o interior do compartimento 17 auxiliando o fornecimento do fármaco 15 a partir da forma de dosagem 10. Como exemplos representativos do veículo 19 refere-se os éteres polivinílicos, um álcool polivinílico, a polivinilpirrolidona cujo peso molecular está compreendido entre 10 000 e 450 000, a gelatina, um polietileno-glicol que possua molecular compreendido entre 3 000 e 20 000, o alginato de sódio, o sulfato sódico de celulose, a carboximetil-celulose de sódio, a hidroxipropil-metil-celulose e o óxido de polietileno que possua um peso molecular entre 10 000 e 300 000. A quantidade de veículo 19 existente no compartimento 17 está compreendida entre 0,5 e 15% em peso. Além disso o compartimento 17 contém também entre 0 e 7,5% em peso de um agente lubrificante representado pelos traços inclinados 20. Como exemplos de agentes lubrificantes 20 refere-se os estearatos de metais tais como o estearato de magnésio, o estearato de cálcio e o estearato de zinco e ainda o ácido esteárico. O peso de todos os ingredientes existentes no compartimento 17 corresponde ao valor percentual de 100 em peso.

A Figura 4 ilustra outra variante proporcionada pela presente invenção. Na Figura 4 a forma de dosagem

10 é constituída pelo invólucro 11 e a parede 12 envolve e define um compartimento 17 o qual contém o fármaco 15, o veículo 19 e o lubrificante 20. Na Figura 4 a forma de dosagem 10 possui pelo menos uma abertura de saída 13 e normalmente possui uma multiplicidade de aberturas de saída 13 sobre as duas faces ou lados da parede 12. A expressão "abertura de saída 13" agora utilizada abrange os meios e os métodos adequados para a libertação calibrada do fármaco 15 a partir do compartimento 17 da forma de dosagem 10. A abertura de saída 13 engloba pelo menos uma passagem, uma fenda, um poro ou um elemento poroso através do qual possa migrar o fármaco 15, feitos de fibras ôcas, tubos capilares, camadas porosas, inserções porosas, orifícios feitos por laser, orifícios de origem mecânica e orifícios por compressão. Essa expressão abrange também um material que se degrada ou que é removido da parede 12 no ambiente fluido de aplicação para proporcionar pelo menos uma passagem na forma de dosagem 10. Os materiais representativos adequados para a formação de pelo menos uma passagem ou para a formação de uma multiplicidade de passagens englobam os ácidos poli(glicólicos) e os ácidos poli(lácticos) degradáveis existentes na parede 12, um filamento gelatinoso, um poli(álcool vinílico), um material removível por lavagem tal como um polissacarido, sal ou óxido formador de poros e removível por um fluido. A passagem, ou a multiplicidade de passagens, pode ser formada removendo um material tal como o sorbitol da parede 12. A abertura de saída pode possuir qualquer configuração, por exemplo, pode ser redonda, triangular, quadrada,



elíptica ou de outro tipo, de modo a auxiliar a libertação calibrada do fármaco 15 a partir da forma de dosagem 10. Essa forma de dosagem 10 pode ser construída de modo a possuir uma ou várias aberturas de saída devidamente separadas ou de modo a que essa forma de dosagem 10 possua mais do que uma única superfície. As aberturas de saída e o equipamento para a formação de aberturas de saída encontram-se descritos nas Patentes Norte-americanas n^os. 3 845 770; 3 916 899; 4 063 064 e 4 088 864. As aberturas de saídas formadas por remoção de um material encontram-se descritas nas Patentes Norte-americanas n^os. 4 200 098 e 4 285 987.

A forma de dosagem 10 da presente invenção é fabricada segundo técnicas de fabrico normalizadas. Por exemplo, de acordo com uma técnica de fabrico, o compartimento 17 que contém o fármaco 15 e outros ingredientes destinados a administração são formulados segundo uma técnica de granulação a húmido ou segundo uma técnica de mistura a seco. A técnica de granulação a húmido implica a utilização de um solvente tal como o etanol, o álcool isopropílico ou a água e implica também a utilização de co-solventes tais como a mistura de álcool isopropílico/dicloreto de metileno 80/20 v/v (volume/volume), a mistura co-solvente constituída por acetona/etanol, a mistura co-solvente constituída por acetona/água ou a mistura co-solvente constituída por etanol/dicloreto de metileno que desempenham as funções de fluido de granulação. De acordo com uma técnica de fabrico, os ingredientes que formam o compartimento 17 que contém o fármaco 15 são previamente crivados através de um crivo de malha 40 e depois são

humedecidos, por exemplo, com etanol ou com água. Os ingredientes humedecidos passam seguidamente através de um crivo de malha 16 ou 20 formando grânulos que são depois submetidos a secagem ao ar livre em tabuleiros. Após a secagem esses grânulos passam através de um crivo de malha 20.

A formulação final do núcleo contendo o fármaco 15 para o compartimento 17 é efectuada por granulação em leito fluido. Faz-se passar o fármaco através de um crivo de malha 20 ou através de um crivo de malha 8. Seguidamente introduz-se o fármaco calibrado numa coluna de um granulador. A seguir adiciona-se polivinilpirrolidona possuindo um peso molecular de 360 000 a uma quantidade de água destilada de modo a obter-se uma concentração de sólidos compreendida entre 5 e 15%. Procede-se à aspensão de água destilada sobre o leito fluidificado de fármaco. Imediatamente após esta operação com água procede-se à aspensão do fármaco humedecido com a solução ligante. Lava-se o recipiente de mistura com água e depois, com este produto de lavagem procede-se à aspensão sobre a granulação de fármaco na coluna. Remove-se a granulação e faz-se passar através de um crivo de malha 20. A seguir adiciona-se um agente lubrificante e procede-se à mistura dos materiais de modo a obter-se uma composição homogénea.

De acordo com outro processo de fabrico faz-se passar os ingredientes que constituem o compartimento individualmente através de um crivo e depois efectua-se uma mistura homogénea numa misturadora. A seguir dissolve-se o veículo polimérico numa porção de fluido de granulação adicio-



-se-lhe solvente. Depois adiciona-se lentamente a solução de veículo polimérico à mistura com agitação contínua na misturadora. Adiciona-se o fluido de granulação até se conseguir uma mistura húmida, contendo geralmente cerca de 400 cm³ de fluido de granulação por quilograma de mistura. A seguir faz-se passar essa massa húmida, por um processo forçado, através de um crivo de malha 20 sobre tabuleiros de estufa e procede-se à secagem durante um período variável entre 18 e 24 horas à temperatura de 50°C. Posteriormente procede-se à calibração dos grânulos secos utilizando um crivo de malha 20. A seguir faz-se passar o lubrificante através de um crivo de malha 80 e adiciona-se aos grânulos secos. Coloca-se a granulação numa misturadora de tipo V durante 5 a 15 minutos.

Ainda de acordo com outro processo adiciona-se o fármaco cimetidina e a polivinilpirrolidona a um granulador de leite fluido e mistura-se a seco. Depois dissolve-se a polivinilpirrolidona num fluido de granulação e procede-se com esta solução à lenta aspersão sobre a mistura seca sob agitação contínua no granulador. Depois efectua-se a secagem dos grânulos no granulador. A seguir adiciona-se estearato de magnésio à mistura granular seca.

Em qualquer dos processos referidos antes submete-se a composição que constitui a mistura à acção de uma prensa de alta velocidade para a preparação de comprimidos. A forma de dosagem assume a forma de comprimidos sob uma pressão de duas toneladas utilizando um punção concavo normalizado e redondo de 9/32 polegadas (7,15 mm) ou utili-

zando um punção concavo normalizado e redondo de 3/8 polegadas (9,52 mm) ou um punção oval de 7/10 polegadas (17,8 mm) ou utilizando ainda um punção com a configuração de uma cápsula de 3/4 polegadas (19,06 mm).

A parede 12 da forma de dosagem 10 e o revestimento exterior 14 podem ser formados utilizando o procedimento de suspensão sob acção do ar. Este procedimento consiste em colocar em suspensão e deixar cair a composição para a formação do compartimento comprimido numa corrente de ar e numa composição para a formação da parede, ou numa composição para a formação do revestimento, até que em qualquer das operações seja aplicada à forma de dosagem uma composição para a formação da parede ou o revestimento exterior. O procedimento de colocar em suspensão sob a acção do ar é conhecido para formar independentemente uma parede ou um revestimento de uma forma de dosagem. Esse procedimento de colocação em suspensão encontra-se descrito nas Patentes Norte-americanas n.ºs. 2 799 241 e 4 081 461 e nas publicações J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pag. 451 a 459, 1959 e J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 49, pag. 82 a 84, 1960. As formas de dosagem também podem ser revestidas com composições para a formação da parede com um revestidor Wurster⁰ de colocação em suspensão sob a acção do ar utilizando um co-solvente constituído por uma mistura de dicloreto de metileno/metanol 80/20 (peso/peso), utilizando um co-solvente constituído por uma mistura de dicloreto de metileno/metanol 87/13 (peso/peso) os quais constituem co-solventes habituais para a aplicação da parede ou do revestimento. Também é pos-

sível utilizar outras técnicas para a formação da parede e de laminação tal como sucede no caso do revestimento em autoclave para o fabrico da forma de dosagem. No sistema de revestimento em autoclave as composições para a formação da parede ou para a formação do revestimento são depositadas por aspersão sucessiva das composições sobre o fármaco à medida que se vai revolvendo numa autoclave rotativa. De acordo com outra variante é possível utilizar um revestidor de tipo autoclave para produzir uma parede mais espessa ou um revestimento mais espesso. Ainda de acordo com outro processo é possível utilizar um maior volume de solvente ou de um co-solvente para produzir uma parede mais delgada ou um revestimento mais delgado. Finalmente, as formas de dosagem possuindo uma parede ou um revestimento exterior são submetidos a secagem numa estufa de ar quente forçado à temperatura de 50°C e com uma humidade relativa (HR) de 50%, após perfuração da abertura de saída, durante um período de tempo variável entre 1 e 7 dias para libertar a forma de dosagem do solvente. De um modo geral, a parede formada de acordo com estas técnicas possuirá uma espessura compreendida entre 2 e 20 mils (0,05 a 0,508 mm), sendo a espessura preferencial actualmente variável entre 4 e 40 mils (0,101 e 0,254 mm). De um modo geral o revestimento exterior possuirá uma espessura compreendida entre 0,3 e 8,5 mils (0,0067 a 0,216 mm).

Como exemplos de solventes adequados para o fabrico da parede ou do revestimento refere-se os solventes orgânicos ou inorgânicos inertes, os quais não afectam prejudicialmente a parede, o revestimento e a forma de dosagem

final. De uma forma geral pode dizer-se que os solventes podem ser seleccionados entre o grupo constituído por alcoóis, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarbonetos alifáticos, solventes halogenados, solventes cicloalifáticos, solventes aromáticos, heterocíclicos, aquosos e suas misturas.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DE EXEMPLOS

Os exemplos seguintes têm apenas como objectivo ilustrar a presente invenção e não se pretende que sejam considerados como limitativos do âmbito da presente invenção seja de que modo fôr na medida em que esses exemplos e outros que lhes são equivalentes constituem matéria evidente para os especialistas na matéria tendo em consideração a presente memória descritiva, os desenhos e as reivindicações anexas.

EXEMPLO 1

Preparou-se uma forma de dosagem para a administração de cloridrato de ranitidina que é um antagonista do receptor da histamina H_2 para inibir simultaneamente a secreção diária e nocturna do ácido gástrico basal, incluindo o estímulo da secreção do ácido gástrico, do modo seguinte: primeiro misturou-se a seco de modo a obter-se uma mistura homogénea uma quantidade de 168 mg de cloridrato de ranitidina, 2,5 mg de hidroxipropil-metil-celulose, 12,2 mg de celulose microcristalina, 15,7 mg de polivinilpirrolidona possuindo um peso molecular de 40 000 e 2,6 mg de estearato

de magnésio. Depois humedeceu-se a mistura seca utilizando 350 ml de etanol anidro seguindo-se a secagem em estufa durante um período compreendido entre 14 e 17 horas à temperatura de 30°C. A seguir fez-se passar os grânulos secos através de um crivo de malha 20 e procedeu-se à sua compressão por acção de uma força de duas toneladas para proporcionar um núcleo sólido.

Seguidamente envolveu-se esse núcleo sólido com uma composição para a formação de uma parede semipermeável. A composição para a formação da parede era constituída por 56% (em peso) de acetato de celulose com um teor em acetilo correspondente a 39,8%, e ainda 45% (em peso) de polivinilpirrolidona possuindo um peso molecular de 42 000 e 2% de citrato de tripropilo tendo estes ingredientes sido dissolvidos num co-solvente constituído por uma mistura de cloreto de metileno/metanol, 85/15 (% em peso) para proporcionar 5% de sólidos. Com a composição para a formação da parede procedeu-se ao revestimento do núcleo numa máquina revestidora Aeromatic pelo processo da suspensão sob acção do ar. O núcleo ficou envolvido com uma composição para a formação da parede aplicando-se uma quantidade de 4,2 mg de parede por revestimento.

Finalmente perfurou-se uma passagem de 0,35 mm de diâmetro através da parede semipermeável para ligar o interior da forma de dosagem com o exterior da forma de dosagem. Secou-se a forma de dosagem numa estufa por acção de ar forçado à temperatura de 50°C durante 40 horas para remoção de todos os solventes. Procedeu-se à calibração da forma de



dosagem e à sua configuração para ingestão oral para o interior do tracto gastrointestinal de um ser humano para lhe fornecer uma dose de ranitidina em 6 horas para a terapia desejada.

EXEMPLO 2

Neste exemplo repetiu-se o procedimento do Exemplo 1 seguindo-se todos os passos de fabrico conforme especificado antes com a excepção de neste exemplo a parede constituída pela composição semipermeável ter sido revestida sobre a superfície exterior com uma camada de ranitidina para libertação instantânea. A camada de libertação instantânea é aplicada à superfície exterior da parede a partir de uma composição constituída por 10 mg de cloridrato de ranitidina, 25 mg de manitol e 25 mg de hidroxipropil-celulose dissolvidos em água destilada submetendo-se a secagem para proporcionar a camada de libertação instantânea. Perfura-se uma passagem de 0,30 mm através da camada mais exterior e através da parede para libertação da ranitidina a partir da forma de dosagem. A forma de dosagem em conformidade com este exemplo proporciona um efeito terapêutico por libertação instantânea da ranitidina a partir da camada exterior seguindo-se um efeito terapêutico por libertação da ranitidina a partir do interior da forma de dosagem durante um período de tempo que não supera as 6 horas.

EXEMPLO 3

Repetiu-se os procedimentos dos Exemplos 1 e 2 para proporcionar uma forma de dosagem oral contendo 20 mg de famotidina que é um inibidor competitivo dos receptores da histamina H_2 para uma terapia de manutenção.

EXEMPLO 4

Preparou-se uma forma de dosagem de acordo com os exemplos anteriores para a administração de omeprazol. Essa forma de dosagem possui um revestimento entérico para restringir o fornecimento de fármaco ao estômago e para proporcionar uma libertação do fármaco no intestino delgado durante um período de tempo variável até 4 horas. Essa forma de dosagem contém 40 mg de omeprazol para supressão da secreção do ácido gástrico por inibição específica do sistema enzimático $H^+/K^+ATPase$ à superfície secretora das células parietais gástricas.

EXEMPLO 5

Preparou-se uma forma de dosagem para administrar cimetidina a um paciente que dela necessite do modo seguinte: primeiro fez-se passar 70 kg de cloridrato de cimetidina através de um crivo calibrador e depois introduziu-se no vaso de um granulador de leite fluido. A seguir misturou-se uma quantidade de 2,93 kg de polivinilpirrolidona possuindo um peso molecular de 360 000 com uma quantidade de água purificada e introduziu-se o fluido resultante,

em pequenos volumes regulares, no granulador para humedecer o cloridrato de cimetidina. Depois, secou-se a granulação resultante e fez-se passar através de um crivo de malha 20. Seguidamente adicionou-se uma quantidade de 0,357 kg de estearato de magnésio aos grânulos e misturou-se muito bem com esses grânulos. Os grânulos foram depois utilizados para alimentar uma prensa de compressão para proporcionar núcleos sob uma acção de uma pressão de duas toneladas. Esses núcleos ficaram constituídos por 89,6% de cloridrato de cimetidina, 4,5% em peso de polivinilpirrolidona, 0,5% em peso de estearato de magnésio e 5,9% em peso de água ligada existente no mono-hidrato do cloridrato de cimetidina de peso molecular 306,81.

A seguir preparou-se uma composição para a formação da parede do modo seguinte: misturou-se homogeneamente 55,0% em peso de acetato de celulose com um teor de 39,8% de acetilo conjuntamente com 43% em peso de polivinilpirrolidona de peso molecular médio correspondente a 40 000 e agitou-se conjuntamente com um co-solvente constituído por uma mistura de acetona/álcool metílico 80/20 (% em peso) contendo 6% de sólidos e manteve-se sob agitação até se obter uma solução límpida. A seguir adicionou-se-lhe 2% em peso de citrato de trietilo sob agitação contínua até se obter uma solução límpida para a formação da parede. Depois introduziu-se os núcleos comprimidos numa máquina de revestimento e procedeu-se ao revestimento desses núcleos com a composição para a formação da parede. Aplicou-se a cada núcleo uma parede constituída por 40,7 mg de acetato de celulose, 31,8 mg

de polivinilpirrolidona e 1,5 mg de citrato de trietilo. A composição da parede tinha uma massa de 74,0 mg. Depois retirou-se os núcleos revestidos do interior da máquina de revestimento e através da sua superfície procedeu-se à perfuração de dois orifícios de fornecimento, um de cada lado da forma de dosagem. Cada orifício possuía um diâmetro de 10 mils (0,254 mm). As formas de dosagem perfuradas foram colocadas sobre tabuleiros numa estufa para a remoção do co-solvente de modo a proporcionar a forma de dosagem final. Essa forma de dosagem fornece o cloridrato de cimetidina em seis horas.

EXEMPLO 6

Neste exemplo repetiu-se o procedimento do Exemplo 5. Neste exemplo aplicou-se à superfície exterior da forma de dosagem um revestimento exterior para a libertação rápida do cloridrato de cimetidina. Esse revestimento exterior foi aplicado a partir de uma composição para revestimento contendo 2 380 g de cloridrato de cimetidina, 680 g de manitol, 340 g de goma de acácia e 13 600 g de água purificada. Aplicou-se a composição de revestimento misturando a água, o cloridrato de cimetidina, o manitol e a goma de acácia que formaram uma solução límpida que foi adicionada a quente. Essa composição de revestimento foi aplicada a partir de uma máquina de revestimento pelo processo de suspensão sob a acção do ar ou utilizando uma revestidora em autoclave para proporcionar uma camada exterior contendo 70% em peso de cloridrato de cimetidina, 20% em peso de manitol



e 10% em peso de goma de acácia. Essa forma de dosagem fornece a dose externa de cloridrato de cimetidina em 20 minutos.

EXEMPLO 7

Uma das vertentes da presente invenção refere-se à utilização da forma de dosagem segundo um método para o tratamento de uma úlcera gastrointestinal caracterizando-se esse método do modo seguinte: (1) introduz-se a forma de dosagem por via oral num recipiente que necessite de uma terapia anti-úlceras, sendo essa forma de dosagem constituída por: (a) uma parede semipermeável que é permeável a fluidos e que possui uma elevada concentração de meios para aumentar o fluxo de fluido para o interior da forma de dosagem, envolvendo essa parede; (b) um compartimento; (c) uma quantidade de uma dose de um fármaco antiúlceras nesse compartimento e (d) uma abertura de saída existente na parede para fornecer o fármaco anti-úlceras a partir dessa forma de dosagem; (2) fazer absorver um fluido através da parede e (3) fazer passar esse fluido através dos meios referidos antes para aumentar a passagem do fluido para o interior da forma de dosagem e (4) fornecer o fármaco através da operação combinada de (2) e (3) num período máximo de oito horas a um paciente para o tratamento de uma úlcera. A utilização dessa forma de dosagem no referido método caracteriza-se também pelo facto de se administrar um fármaco antagonista do receptor da histamina e um fármaco inibidor do ião hidrogénio a um paciente de modo a poder tratar e controlar a secreção

gástrica.

Resumindo, faz-se observar que a presente invenção contribui para a técnica do fornecimento de fármacos devido ao facto de proporcionar uma forma de dosagem única e não evidente que possui uma utilidade prática e a qual pode administrar um fármaco segundo um regime de libertação calibrado no período máximo de oito horas para uma terapia pré-seleccionada. Embora a presente invenção tenha sido descrita e pormenorizadamente evidenciada relativamente aos seus aspectos operativos, faz-se observar que os especialistas na matéria serão capazes de identificar diversas alterações, modificações, substituições e omissões sem que haja afastamento do espírito da presente invenção. Consequentemente, pretende-se que a presente invenção abranja todos os equivalentes englobados pelas reivindicações anexas adiante apresentadas.



R E I V I N D I C A Ç Õ E S

=====

1.- Método aperfeiçoado para administrar um fármaco a um paciente que necessite de terapia gastrointestinal, caracterizado pelo facto:

a) de se introduzir oralmente no tracto gastrointestinal do paciente uma forma de dosagem constituída por:

- (1) uma parede semipermeável que é permeável a um fluido, a qual envolve:
- (2) um compartimento;
- (3) meios existentes na parede para aumentarem a passagem do fluido para o interior da forma de dosagem, constituindo esses meios entre 40 e 55% da parede;
- (4) um fármaco no compartimento para terapia gastrointestinal;
- (5) uma passagem na parede para fornecer o fármaco a partir da forma de dosagem;

(b) de se deixar o fluido gastrointestinal penetrar na forma de dosagem (1) passando o fluido através da parede semipermeável e (3) passando o fluido através dos referidos meios;

(c) e de se fornecer praticamente todo o fármaco pelas operações combinadas (1) e (3), num período máximo de 8 horas, ao tracto gastrointestinal para a terapia desejada.

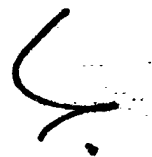
2.- Método aperfeiçoado para administrar um fármaco a um paciente que necessite de terapia gastrointestinal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o referido método consistir em administrar um fármaco que possua efeitos terapêuticos antagonistas do receptor da histamina.

3.- Método aperfeiçoado para administrar um fármaco a um paciente que necessite de terapia gastrointestinal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o referido método consistir em administrar um fármaco que possua efeitos terapêuticos supressores do ião hidrogénio.

4.- Método aperfeiçoado para administrar um fármaco a um paciente que necessite de terapia gastrointestinal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o referido método consistir em administrar um fármaco que possua efeitos terapêuticos anti-úlceras.

5.- Método aperfeiçoado para administrar um fármaco a um paciente que necessite de terapia gastrointestinal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se encontrar presente sobre a parede semipermeável uma película de libertação instantânea contendo um fármaco gastrointestinal.

6.- Método aperfeiçoado para administrar um fármaco a um paciente que necessite de terapia gastrointestinal de acordo



com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o fármaco ser cimetidina.

7.- Forma de dosagem aperfeiçoada para fornecer um fármaco, caracterizada pelo facto de ser constituída por:

- (1) uma parede semipermeável, a qual envolve;
- (2) um compartimento;
- (3) um fármaco no compartimento;
- (4) uma passagem ou múltiplas passagens na parede para fornecer o fármaco a partir da forma de dosagem;

e ainda por:

- (5) meios na parede para aumentar o fluxo de fluído para o interior da forma de dosagem, constituindo esses meios entre 40 e 55% da parede; e cuja forma de dosagem;
- (6) fornece praticamente todo o fármaco através das operações combinadas (1) e (5) no máximo de 8 horas a partir dessa forma de dosagem.

8.- Forma de dosagem aperfeiçoada para fornecer um fármaco de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo facto de essa forma de dosagem conter entre 100 ng e 1 500 mg de fármaco.

9.- Forma de dosagem aperfeiçoada para fornecer um fármaco de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo facto de essa forma de dosagem conter entre 100 ng e 1 500 mg de cimetidina.

10.- Forma de dosagem aperfeiçoada para fornecer um fármaco de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo facto de essa forma de dosagem conter entre 100 ng e 1 500 mg de um fármaco seleccionado entre o grupo constituído por ranitidina, famotidina, nizatidina, bifentidina, erbrotidina, nifentidina, roxatidina, omeprazol e lansoprazol.

11.- Forma de dosagem aperfeiçoada para fornecer um fármaco, caracterizada pelo facto de ser constituída por:

- (1) uma parede semipermeável que envolve;
- (2) um compartimento;
- (3) entre 100 ng e 1 500 mg de um fármaco constituído por um componente seleccionado entre o grupo constituído por quinapril, indolapril, olindapril, rentiapril, espirapril, cilazaprilat, lisinopril, imidapril, benazeprilat, cilazapril, alacepril, captopril, delapril, forinopril, li-benzapril, pentopril, perindopril, altiopril, quinaprilat, ramipril, espiraprilat, teprotide, zofenopril, enalapril, benazepril, enalaprilat, um antiálgico e cilastatina;



- (4) uma saída na parede para fornecer o fármaco a partir da forma de dosagem;

e ainda por:

- (5) meios na parede para aumentar a passagem de fluido para o interior da forma de dosagem, constituindo esses meios entre 40 e 55% da parede; e cuja forma de dosagem;
- (6) fornece praticamente todo o fármaco (3) através das operações combinadas (1) e (2) no máximo de 8 horas a partir dessa forma de dosagem.

12.- Forma de dosagem aperfeiçoada para fornecer um fármaco, caracterizada pelo facto de ser constituída por:

- (1) uma parede semipermeável que envolve:
- (2) um compartimento;
- (3) entre 100 ng e 1 500 mg de um fármaco nesse compartimento, sendo o referido fármaco seleccionado entre o grupo constituído por amrinona, ad, bepridil, diltiazem, felodipina, fendilina, flunarizina, nicardipina, isradipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitredipina, per-hexilina, amlodipina, milvadipina, prenilamina, vera pamil, nitredipina, amlodipina, cinarizina, fendilina, galopamil, belfosdil e fostedil;

- (4) uma saída na parede para fornecer o fármaco a partir da forma de dosagem,

e ainda por:

- (5) meios químicos na parede para aumentar a passagem de fluido para o interior do compartimento, constituindo esses meios entre 40 e 55% da parede; e cuja forma de dosagem;
- (6) fornece praticamente todo o fármaco (3) através das operações combinadas (1) e (5) no máximo de 8 horas a partir dessa forma de dosagem.

13.- Forma de dosagem aperfeiçoada para o fornecimento oral de um fármaco anti-úlceras ao estômago e ao intestino delgado de um paciente, caracterizada pelo facto de ser constituída por:

- (1) uma parede semipermeável que é permeável à passagem de um fluido, possuindo essa parede uma superfície exterior;
- (2) uma dose de libertação rápida de um fármaco anti-úlceras sobre a superfície exterior da parede;
- (3) um compartimento formado pela parede;
- (4) entre 100 ng e 1 500 mg de um fármaco anti-úlceras no compartimento;
- (5) uma saída na parede para fornecer o fármaco a

partir da forma de dosagem,

e ainda por:

- (6) meios para aumentar o fluxo de fluido na parede de modo a aumentar o volume de fluido no interior da forma de dosagem, constituindo esses meios entre 40 e 55% da parede; e cuja forma de dosagem,
- (7) fornece praticamente todo o fármaco (4) anti-úlceras a partir do compartimento (3) através das operações combinadas (1) e (6), no máximo de 8 horas, ao estômago e ao intestino delgado.

14.- Forma de dosagem aperfeiçoada para a administração oral de um fármaco de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo facto de o fármaco anti-úlceras no compartimento ser um antagonista da histamina.

15.- Forma de dosagem aperfeiçoada para a administração oral de um fármaco de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo facto de a forma de dosagem possuir múltiplas saídas.

16.- Forma de dosagem aperfeiçoada para a administração oral de um fármaco de acordo com a reivindicação 12, ca-



racterizado pelo facto de a referida superfície exterior conter entre 10 mg e 150 mg de um fármaco anti-úlceras.

17.- Forma de dosagem aperfeiçoada para a administração oral de um fármaco de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo facto de a parte do intestino delgado ser seleccionada entre o grupo constituído pelo duodeno, jejuno e íleo.

18.- Forma de dosagem aperfeiçoada para a administração oral de um fármaco de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo facto de a dose de libertação rápida ser administrada entre um segundo e uma hora.

19.- Forma de dosagem aperfeiçoada para a administração oral de um fármaco de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo facto de o fármaco ser fornecido a partir do compartimento num período variável entre trinta minutos e seis horas.

20.- Composição farmacêutica, caracterizada pelo facto de ser constituída por 40 a 60% em peso de acilato de celulose, 40 a 55% de polivinilpirrolidona contendo entre 0 e 5% em peso de um plastificante de peso molecular compreendido entre 38 000 e 45 000, correspondendo a totalidade da composição a 100% em peso e sendo essa composição útil para a preparação de uma forma de dosagem administrável por via oral.

21.- Composição de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo facto de o acilato de celulose ser o acetato de celulose.

Lisboa, 19 de Agosto de 1992

○ Agente Oficial da Propriedade Industrial

5

FIG. 1

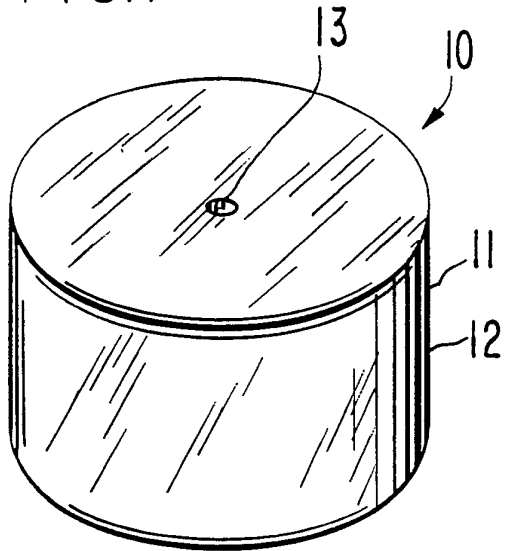


FIG. 3

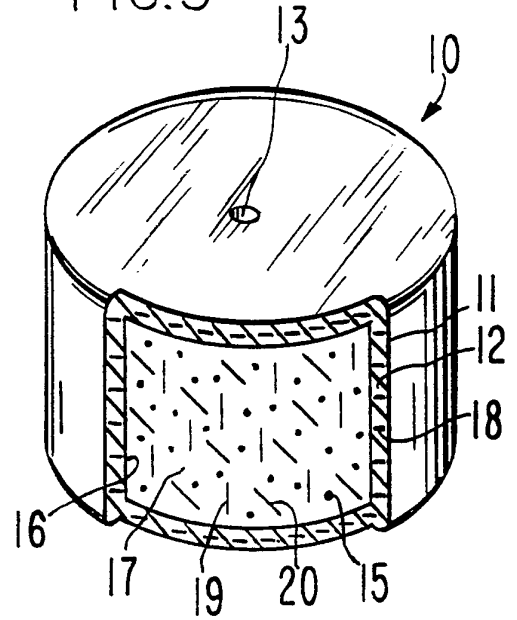


FIG. 2

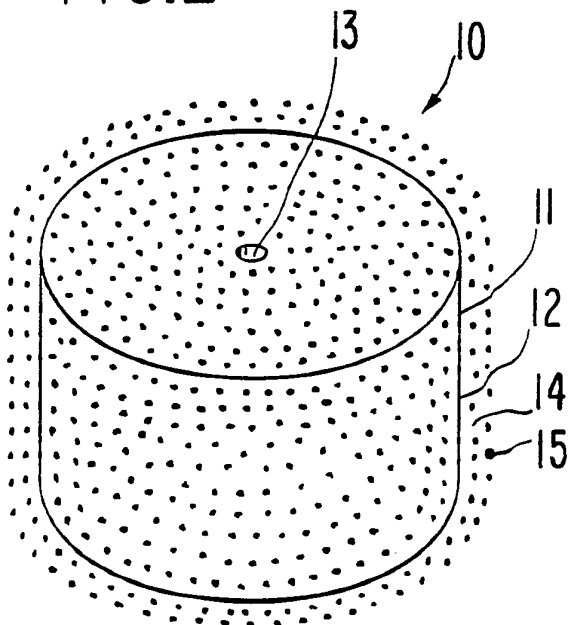


FIG. 4

