

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.080

REQUERENTE: ORION-YHTYMÄ OY, finlandesa, com sede em
P.O. Box 65, SF-02101 Espoo, Finlândia

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de sistemas biocerâmicos compreendendo hidroxiapatite e pelo menos um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo ou uma cerâmica bioactiva para a libertação de compostos bioactivos"

INVENTORES: Harry Gösta Jalonen,
Kauko Oiva Antero Kurkela,
Antti Uno Uolevi Yli-Urpo,

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

Grã-Bretanha, 25 de Junho de 1990, sob o Nº 9014052.6

ORION-YHTYMÄ OY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SISTEMAS BIOCERÂMICOS PARA LIBERTAÇÃO DE COMPOSTOS BIOACTIVOS"

A presente invenção diz respeito a sistemas biocerâmicos para a libertação controlada de compostos bioativos, tais como medicamentos, proteínas, hormonas, etc.. Os sistemas biocerâmicos são total ou parcialmente constituídos por uma associação de um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo ou uma cerâmica bioactiva e hidroxiapatite. Além da hidroxiapatite, o sistema pode conter um ou mais outros compostos de fosfato de cálcio, tais como renanite ou fosfato de tricálcio. Estes sistemas podem também conter uma matriz.

O vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactiva e cerâmica bioactiva constituem uma mistura ternária de SiO_2 , Na_2O e CaO , que se sinteriza para dar vidro, cerâmica de vidro ou cerâmica. A mistura ternária bioactiva inclui-se na região bioactiva ilustrada na Figura 1. Os componentes SiO_2 , Na_2O e CaO formam a base do vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva. A mistura pode conter ainda outros componentes, tais como P_2O_5 , Al_2O_3 ou B_2O_3 ou outros óxidos metálicos ou não metálicos. O vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactiva ou a cerâmica bioactiva reagem com a água ou com o fluido dos tecidos mediante formação de uma camada reactiva rica em sílica e de uma

camada rica em cálcio e, se estiver presente, fósforo. Esta reação não provoca irritação dos tecidos nos quais se implanta o sistema biocerâmico, de modo que não se verifica qualquer reação de inflamação. O vidro bioactivo é amorfo, a cerâmica de vidro bioactiva tem partículas cristalinas ou partículas de cerâmica no vidro amorfo e a cerâmica bioactiva é cristalina.

São já conhecidas biocerâmicas que são constituídas por composições vítreas totalmente solúveis na água, por exemplo para implantes e composições orais para libertação de compostos activos com uma velocidade controlada (patente de invenção europeia nº 147 932). Por outro lado, têm sido utilizados implantes feitos de hidroxiapatite para libertação de substâncias activas (patente de invenção japonesa nº 101 145/1984). Verificou-se que os tecidos musculares se ligam firmemente à hidroxiapatite por meio do tecido fibroso e que estes aderem firmemente um ao outro (S. Negami et al., Abstract World Congress of High Tech Ceramics., Milão, 1986). Isto significa que os implantes de hidroxiapatite não desaparecem dos tecidos moles. O sistema biocerâmico de acordo com a presente invenção reabsorve completamente e desaparece do tecido mole.

Descobriu-se agora que mediante associação da hidroxiapatite ao vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactiva, ou cerâmica bioactiva, cuja actividade pode ser regulada, obtém-se um sistema biocerâmico cuja velocidade de reabsorção é regulável e é

diferente da velocidade de reabsorção do componente de vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva.

Nestas condições, a presente invenção proporciona sistemas biocerâmicos para a libertação de um composto bioactivo que são constituídos por hidroxiapatite e vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva.

Quando se associa a hidroxiapatite ao vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva, inicia-se uma reacção de interfase e formam-se interfases reactivas. A reacção de interfase é activada pelas temperaturas elevadas utilizadas durante a sinterização ou pelos electrólitos, por exemplo a água utilizada quando se preparam comprimidos por compressão à temperatura ambiente. As interfases reactivas podem ser reguladas, por exemplo, modificando a quantidade de hidroxiapatite. As interfases reactivas não se formam se não se efectuar a associação referida antes, porque só os sistemas biocerâmicos de interfases de acordo com a presente invenção apresentam as propriedades únicas referidas antes.

O sistema biocerâmico pode também conter um ou mais outros compostos de fosfato de cálcio, tais como renanite ou fosfato de tricálcio.

Os sistemas biocerâmicos podem também ser constituídos

total ou parcialmente por uma associação de hidroxiapatite e dois ou mais elementos escolhidos no grupo formado por vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo e cerâmica bioactiva.

O efeito da hidroxiapatite e, portanto, o efeito da interface, depende do valor do pH do fluido circundante. Para valores de pH baixos, geralmente um aumento da quantidade de hidroxiapatite no sistema biocerâmico provoca um aumento da velocidade de reabsorção. Em especial, aumentando a quantidade de hidroxiapatite desde cerca de 10% até cerca de 70% no sistema biocerâmico preparado mediante compressão, aumenta-se a velocidade de reabsorção, a pH 1,2, e no sistema biocerâmico preparado mediante sinterização aumentando a quantidade de hidroxiapatite desde cerca de 30% até cerca de 70% aumenta-se a velocidade de reabsorção a pH 1,2. Para valores de pH elevados o efeito é o seguinte: primeiro, o aumento das quantidades de hidroxiapatite no sistema biocerâmico provoca uma diminuição da velocidade de reabsorção, mas, em seguida, aumentando as quantidades de hidroxiapatite aumenta também a velocidade de reabsorção. Existe uma quantidade de hidroxiapatite para a qual a velocidade de reabsorção é mínima. Pode estimar-se que a velocidade de reabsorção do sistema biocerâmico, constituído por vidro bioactivo, hidroxiapatite e água como matriz, preparado mediante compressão ou sinterização, atinge o valor mínimo quando a quantidade de hidroxiapatite no sistema está compreendida entre cerca de 10% e cerca de 50%. A região na qual se consegue a velocidade mínima de reabsorção de-

pende, por exemplo, da temperatura utilizada para a sinterização, do número de poros do sistema, da matriz e da natureza do composto bioactivo.

As composições farmacêuticas para administração oral decompõem-se a valores de pH variáveis ($\text{pH} \approx 1-7,5$); as preparações, tais como os implantes, decompõe-se num meio de pH aproximadamente neutro. A associação de hidroxiapatite com vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva pode ser utilizada para obter preparações orais, que reabsorvem mais rapidamente no estômago do que o vidro bioactivo, a cerâmica de vidro bioactivo ou a cerâmica bioactiva quando utilizados isoladamente. A associação da hidroxiapatite com vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva proporciona um implante que reabsorve mais lentamente ou mais rapidamente do que o vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva quando utilizados sozinhos.

O material que constitui a matriz que pode ser utilizado no sistema biocerâmico pode ser a água, o vidro de água ou qualquer polímero não tóxico ou um composto semelhante. O polímero pode ser um polímero natural, tal como a gelatina, ou um polímero sintético, tal como ácido poliacrílico, ácido polimaleico, ácido poliláctico, ácido politartárico ou ácido poliglicólico.

Os sistemas biocerâmicos podem conter um ou mais compos-

tos bioactivos. Os compostos bioactivos que podem ser libertados utilizando os sistemas biocerâmicos podem ser ; por exemplo, medicamentos, proteínas ou hormonas. Os compostos bioactivos apropriados podem ser, por exemplo, um anti-infeccioso (por exemplo, um agente antibiótico ou antiviral), um analgésico ou uma associação analgésica, um agente anoréxico, anti-helmíntico, parasiticida, antiartrítico, antiasmático, anticonvulsivante, anti-depressivo, anti-diabético, anti-diarreico, anti-histamínico, anti-inflamatório, uma composição anti-enxaqueca, um agente anti-náusea, anti-neoplásico, anti-cancro (nomeadamente metotrexato), anti-prurítico, anti-psicótico, anti-pirético, anti-espasmódico, anti-colinérgico, simpatomimético, um derivado da xantina, uma composição cardiovascular, um anti-arrítmico, um anti-hipertensivo, um diurético, um vaso dilatador, um fármaco com acção sobre o sistema nervoso central (SNC), tal como um fármaco anti-parkinsonismo (nomeadamente selegilina), uma composição para a tosse ou resfriados, um agente descongestionante, estradiol ou outro esteróide, um agente contraceptivo, um agente profiláctico, um fármaco hipnótico, imunossupressor, relaxante muscular, parassimpatolítico, psicoestimulante, sedativo (nomeadamente antipamezole), tranquilizante ou de disfunção cognitiva. Os compostos bioactivos apropriados para libertação pelos sistemas biocerâmicos podem ser também nutrientes, fertilizantes, herbicidas, insecticidas, feromonas, moluscidas, larvicidas, nematocidas, fungicidas, algicidas, limicidas ou rodenticidas. Estes sistemas podem ser utilizados para libertar compostos que

sejam instáveis ou fracamente solúveis em simples soluções aquosas. Os compostos que se pretende administrar apenas a uma área restrita podem ser também libertados com o auxílio do sistema biocerâmico, de preferência sob a forma de um implante. O sistema pode ser concebido para permitir uma libertação lenta do composto.

A superfície do sistema biocerâmico reage instantaneamente com o seu ambiente no tecido vivo, fluido tecidular ou na solução aquosa, o que leva à reabsorção cujo tempo depende da composição. A reabsorção pode ser regulada modificando a relação entre a hidroxiapatite e o vidro bioactivo, a cerâmica de vidro bioactivo ou a cerâmica bioactiva e, se estiver presente, o(s) outro(s) composto(s) de fosfato de cálcio e a matriz. A libertação de substância bioactiva a partir do sistema biocerâmico pode ser rigorosamente controlada com base no fenómeno anteriormente descrito. Por exemplo, modificando a quantidade de hidroxiapatite no sistema biocerâmico, pode regular-se o tempo durante o qual se dá a libertação do composto bioactivo, do modo desejado, o que depende das condições do meio ambiente, do método de preparação do sistema biocerâmico, da composição do sistema biocerâmico e da natureza do composto bioactivo.

O sistema biocerâmico que inclui um composto bioactivo pode ser administrado a um ser humano ou a um animal por via oral, mediante colocação de um implante no tecido de vários mo-

dos ou pode actuar libertando um composto bioactivo através de uma membrana mucosa. O sistema biocerâmico pode ser utilizado de várias formas, tais como monolitos, sistemas multipartículas, sistemas semelhantes a fios microcristalinos, sistemas fibrosos, comprimidos, pílulas, grânulos, supositórios ou suspensões. O sistema biocerâmico pode ser ligado, por exemplo, a um dente; pode também ser implantado ou ligado a um tecido vegetal.

A estrutura do sistema biocerâmico pode ser formada por uma camada única ou um sistema de camadas múltiplas, um material homogéneo ou uma associação de partículas de tipo e/ou tamanhos diferentes. O sistema biocerâmico pode também ser revestido por uma matriz.

Deve administrar-se o sistema biocerâmico contendo o composto bioactivo a um paciente em uma quantidade suficiente para libertar a quantidade pretendida de composto bioactivo num intervalo de tempo determinado ou com uma velocidade determinada. Pode calcular-se a dose pretendida por uma técnica clínica convencional e preparar-se o sistema biocerâmico que liberte a dose pretendida sob as condições ambientes que derivam da sua administração ao paciente.

O sistema biocerâmico pode ser preparado misturando vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva triturados e peneirados, hidroxiapatite e, se for caso disso,

uma matriz e comprimindo, por exemplo, mediante formação de um comprimido com o auxílio de um molde. O composto bioactivo pode ser associado aos componentes do sistema biocerâmico antes da moldação ou pode impregnar-se o composto bioactivo no comprimido após a moldação. O sistema biocerâmico pode também ser preparado mediante sinterização de uma associação de vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva, hidroxiapatite e eventualmente uma pequena quantidade de matriz, por exemplo, água. O sistema biocerâmico preparado mediante sinterização é em seguida impregnado com um composto bioactivo. Nos exemplos utilizados para ilustrar a presente invenção, o vidro bioactivo utilizado para a preparação da amostra é triturado num moinho de bolas e peneirado. Utiliza-se a fracção com menos de 53 micra. O vidro bioactivo utilizado nos exemplos é uma mistura de SiO_2 (52,7% em peso), Na_2O (20,75% em peso), CaO (15,60% em peso), P_2O_5 (6,8% em peso), Al_2O_3 (0,8% em peso) e B_2O_3 (3,3% em peso) com excepção da Experiência 7 onde o vidro bioactivo é uma mistura de SiO_2 (55,26% molar), Na_2O (26,21% molar), CaO (12,01% molar), P_2O_5 (2,4% molar), Al_2O_3 (1,24% molar) e B_2O_3 (2,9% molar). A hidroxiapatite utilizada é um produto especialmente sintetizado e puro. Utiliza-se a fracção com menos de 100 micra. O vidro de água utilizado é do grau técnico normal. Utiliza-se gelatina como matriz quer sob a forma de um pó seco quer sob a forma de um gel.

Para a preparação das amostras utilizaram-se dois méto-

dos diferentes de preparação de comprimidos, dependendo da consistência e do grau de humidade da mistura. Comprimiram-se as misturas mais sólidas sob a forma de comprimidos numa prensa normalmente utilizada para a preparação de comprimidos para análise de infravermelho. O teor de composto bioactivo é de 1% em peso. Mantêm-se os comprimidos sob uma pressão constante na prensa durante um minuto.

Podem também utilizar-se dois métodos diferentes para a preparação de amostras contendo gelatina. O primeiro método consiste em misturar os componentes sólidos com gelatina sólida seguido de humedecimento desta mistura numa prensa para comprimidos com algumas gotas de água. Este método dá bons comprimidos sólidos. No segundo método mistura-se a gelatina com água para formar uma solução a 2%. Deixa-se dissolver a gelatina mantendo a mistura em repouso durante uma noite. Em seguida, utiliza-se esta solução como matriz quando se comprimem os comprimidos. Pode também utilizar-se um método de extrusão.

As amostras que forem demasiado líquidas para comprimir serão moldadas utilizando uma placa de borracha de sílício com orifícios cilíndricos. Espalha-se a mistura no molde. Deixam-se endurecer os comprimidos antes de se removerem do molde. Os comprimidos preparados por esta técnica têm tamanhos um pouco diferentes. Visto que o teor de composto bioactivo é constante, a quantidade exacta de composto bioactivo pode ser calculada para

cada comprimido a partir do seu peso total.

As amostras sinterizadas são primeiro comprimidas, com excepção da Experiência 7 em que as amostras não são comprimidas antes da sinterização. A sinterização é efectuada à temperatura de 650°C durante 10 minutos (na Experiência 7 durante 3 minutos à temperatura de 930°C e 6 minutos a uma temperatura superior a 730°C).

Os métodos descritos antes para a preparação das amostras não são restritivos.

Em seguida, apresentam-se experiências que ilustram a presente invenção. Todas as experiências, com excepção da Experiência 7, são efectuadas à temperatura ambiente.

Analisa-se as amostras por cromatografia em fase líquida num aparelho Hewlett-Packard 1081 B.

Experiência 1

Como se vê no Quadro 1 o aumento da quantidade de hidroxapatite diminui a quantidade libertada de cloridrato de seligilina, mantendo o tempo constante. A experiência foi efectuada em tampão de fosfato de pH 7,4 (USP). Cada comprimido contém

20 mg de cloridrato de selegilina, tendo-se obtido os comprimidos por compressão. Efectua-se a dissolução sacudindo manualmente durante alguns segundos uma vez por dia.

Quadro 1. Quantidade de cloridrato de selegilina libertada a partir da quantidade total (%) em 15 dias quando varia a proporção de hidroxiapatite (HA).

No.	% de vidro bioactivo	% de HA	% de gelatina	% de selegilina libertada
1	88	10	2	59
2	68	30	2	37
3	28	70	2	16

Experiência 2.

Na Figura 2 representa-se a dissolução do cloridrato de selegilina em função do tempo num tampão de fosfato de pH 7,4 (USP). Mistura-se pó de cloridrato de selegilina com os componentes do sistema biocerâmico antes de comprimir. Cada comprimido contém cerca de 18 mg de cloridrato de selegilina. Os componentes do sistema indicam-se no Quadro 2. Efectua-se a dissolução do modo descrito na Experiência 1.

Quadro 2

No.	% de vidro bioactivo	% de HA	H ₂ O
1	100	0	2-4 gotas
2	95	5	2-4 gotas
3	90	10	2-4 gotas
4	50	50	2-4 gotas

Experiência 3.

Na Figura 3 representa-se a dissolução do cloridrato de selegilina em função do tempo, a pH 1,2 (ácido clorídrico 0,1 M). Comprimem-se os comprimidos, indicando-se a composição do sistema biocerâmico no Quadro 3. Cada comprimido contém cerca de 15 mg de cloridrato de selegilina. Efectua-se a dissolução sacudindo num agitador linear com uma velocidade de 110/minuto.

Quadro 3

No.	% de vidro bioactivo	% de HA	% de gelatina	H ₂ O
1	88	10	2	2-4 gotas
2	68	30	2	2-4 gotas
3	28	70	2	2-4 gotas

Experiência 4.

Na Figura 4 representa-se a dissolução do cloridrato de

selegilina em função do tempo, a pH 1,2 (ácido clorídrico 0,1 M). Preparam-se os comprimidos mediante moldação indicando-se os componentes do sistema biocerâmico no Quadro 4. Cada comprimido contém cerca de 15 mg de cloridrato de selegilina. Efectua-se a dissolução do modo descrito na Experiência 3.

Quadro 4

No.	% de vidro bioactivo	% de HA	% de vidro de água
1	80	10	10
2	20	70	10

Experiência 5.

Na Figura 5 representa-se a dissolução de nifedipina em função do tempo, a pH 1,2 (ácido clorídrico 0,1 M). Preparam-se os comprimidos mediante compressão, indicando-se os componentes do sistema biocerâmico no Quadro 5. Cada comprimido contém cerca de 5 mg de nifedipina. Efectua-se a dissolução do modo descrito na Experiência 3.

Quadro 5

No.	% de vidro bioactivo	% de HA	% de gelatina
1	88	10	2
2	28	70	2

Experiência 6.

Na Figura 6 representa-se a dissolução de nifedipina em função do tempo, a pH 1,2 (ácido clorídrico 0,1 M). Preparam-se os comprimidos por moldação, indicando-se os componentes do sistema biocerâmico no Quadro 6. Cada comprimido contém cerca de 4 mg de nifedipina. Efectua-se a dissolução do modo descrito na Experiência 3.

Quadro 6

No.	% de vidro bioactivo	% de HA	% de vidro de água
1	80	10	10
2	20	70	10

Experiência 7.

Na Figura 7 representa-se a dissolução de metotrexato em função do tempo, em água. Sinteriza-se o sistema biocerâmico constituído por 50% de vidro bioactivo e 50% de hidroxiapatite, à temperatura de 930°C durante 3 minutos e a uma temperatura superior a 730°C durante 6 minutos e depois efectua-se a impregnação com solução de metotrexato. O comprimido contém cerca de 10 mg de metotrexato. Efectua-se a dissolução pelo método de dissolução dentro de um cesto de acordo com a USP (50 rpm, 37°C).

Experiência 8.

Na Figura 8 representa-se a dissolução de cloridrato de selegilina em função do tempo, a pH 1,2 (ácido clorídrico 0,1 M). Comprimem-se os comprimidos e em seguida sinterizam-se. Efectua-se a impregnação dos comprimidos com solução de cloridrato de selegilina de modo que cada comprimido contenha cerca de 20 mg de composto activo. No Quadro 7 indicam-se os componentes do sistema biocerâmico. Efectua-se a dissolução do modo descrito na Experiência 3.

Quadro 7

No.	% de vidro bioactivo	% de HA
1	0	100
2	30	70
3	50	50
4	70	30
5	90	10
6	95	5
7	100	0

Experiência 9.

Na Figura 9 representa-se a dissolução de cloridrato de selegilina em função do tempo, em tampão de fosfato de pH 7,4 (USP). Comprimem-se os comprimidos e em seguida sinterizam-se. Efectua-se a impregnação dos comprimidos com solução de cloridra-

to de selegilina de modo que cada comprimido contenha cerca de 20 mg de composto activo. No Quadro 8 indicam-se os componentes do sistema biocerâmico. Efectua-se a dissolução do modo descrito na Experiência 1.

Quadro 8

No.	% de vidro bioactivo	% de HA
1	0	100
2	30	70
3	50	50
4	70	30
5	90	10
6	95	5
7	100	0

Experiência 10.

Na Figura 10 representa-se a dissolução de cloridrato de selegilina em função do tempo, a pH 1,2 (ácido clorídrico 0,1 M). Mistura-se pó de cloridrato de selegilina com os componentes do sistema biocerâmico antes de comprimir. Cada comprimido contém cerca de 20 mg de cloridrato de selêgilina. No Quadro 9 indicam-se os componentes do sistema. Efectua-se a dissolução do modo descrito na Experiência 3.

Quadro 9

No.	% de vidro bioactivo	% de HA	H ₂ O
1	0	100	2-4 gotas
2	30	70	2-4 gotas
3	50	50	2-4 gotas
4	90	10	2-4 gotas
5	95	5	2-4 gotas
6	100	0	2-4 gotas

Experiência 11.

Na Figura 11 representa-se a dissolução de cloridrato de selegilina em função do tempo, em tampão de fosfato de pH 7,4 (USP). Mistura-se pó de cloridrato de selegilina com os componentes do sistema biocerâmico antes de comprimir. Cada comprimido contém cerca de 20 mg de cloridrato de selegilina. No Quadro 10 indicam-se os componentes do sistema. Efectua-se a dissolução do modo descrito na Experiência 1.

Quadro 10

No.	% de vidro bioactivo	% de HA	H ₂ O
1	0	100	2-4 gotas
2	30	70	2-4 gotas
3	50	50	2-4 gotas
4	90	10	2-4 gotas
5	95	5	2-4 gotas
6	100	0	2-4 gotas

Experiência 12.

Ensaçou-se a libertação de atipamezole de um sistema bio-cerâmico in vivo utilizando dois ratos Sprague-Dawley. Prepararam-se dois comprimidos, um para cada animal. Os comprimidos eram constituídos por 90 % de vidro bioactivo, 10% de hidroxiapatite e 2 a 4 gotas de água, sendo primeiro comprimidos e depois sinterizados à temperatura de 650°C durante 10 minutos. Efectuou-se primeiro a esterilização dos dois comprimidos com ar quente/seco (140°C, 3 horas) e depois efectuou-se a impregnação dos comprimidos com solução de atipamezole tritiado, de modo que a radioactividade em cada comprimido fosse igual a cerca de 35,6 μ Cu. Implantaram-se os comprimidos por via subcutânea no dorso dos ratos. Recolheu-se a urina dos ratos durante 44 dias e mediu-se a radioactividade do atipamezole tritiado, utilizando um contador de cintilação em fase líquida. Na Figura 12 representa-se a radioactividade total da quantidade cumulativa de atipamezole na urina em função do tempo.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de sistemas biocerâmicos para a libertação de compostos bioactivos, caracterizado pelo facto de se sinterizar (i) cerca de 1% a cerca de 99% de hidroxiapatite e (ii) desde cerca de 1% até cerca de 99% de pelo menos um componente do grupo constituído por um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo e uma cerâmica bioactiva; e opcionalmente até cerca de 20% de uma matriz.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se sinterizar (i) cerca de 5% a cerca de 70% de hidroxiapatite e (ii) cerca de 20% a cerca de 95% de pelo menos um componente do grupo constituído por um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo ou uma cerâmica bioactiva; e opcionalmente até cerca de 10% de uma matriz.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo facto de o sistema ser constituído por hidroxiapatite, vidro bioactivo, cerâmica de vidro bioactivo ou cerâmica bioactiva, e uma matriz.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, ca-

racterizado pelo facto de a matriz ser gelatina e/ou água.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de a matriz ser vidro solúvel.

6.- Processo para a preparação de sistemas biocerâmicos, caracterizado pelo facto de se submeter a uma operação de compressão uma combinação de cerca de 1% a cerca de 99% de hidroxiapatite, cerca de 1% a cerca de 99% de pelo menos um componente escolhido entre um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo e uma cerâmica bioactiva; e opcionalmente até cerca de 20% de uma matriz e de se sinterizar depois a combinação comprimida.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de se submeter a uma operação de compressão uma combinação de cerca de 5% a cerca de 70% de hidroxiapatite, cerca de 20% a cerca de 95% de pelo menos um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo e uma cerâmica bioactiva, e opcionalmente até cerca de 10% de uma matriz, e de se sinterizar depois a combinação comprimida.

8.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de o sistema compreender também um ou mais compostos de fosfato de cálcio dife

rentes da hidroxiapatite.

9.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se impregnar um sistema biocerâmico, preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, com pelo menos um composto bioactivo.

10.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar pelo menos um composto bioactivo, cerca de 1% a cerca de 99% de hidroxiapatite, desde cerca de 1% a cerca de 99% de pelo menos um componente escolhido entre um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo e uma cerâmica bioactiva; e opcionalmente até cerca de 20% de uma matriz e de se submeter a esta combinação a uma operação de uma compressão ou de moldação.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de se combinar pelo menos um composto bioactivo, cerca de 5% a cerca de 70% de hidroxiapatite, cerca de 20% a cerca de 95% de pelo menos um componente escolhido entre um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo e uma cerâmica bioactiva; e opcionalmente até cerca de 10% de uma matriz e de se submeter a combinação resultante a uma operação de compressão ou de moldação.

12.- Processo de acordo com as reivindicações 9 a 11, caracterizado pelo facto de o composto bioactivo ser um medicamento, uma proteína ou uma hormona.

13.- Processo de acordo com as reivindicações 9 a 11, caracterizado pelo facto de o composto bioactivo ser um anti-infeccioso (por exemplo, um agente antibiótico ou anti-viral), um analgésico ou uma associação analgésica, um agente anoréxico, anti-helmíntico, parasiticida, antiartrítico, antiasmático, anticonvulsivamente, antidepressivo, antidiabético, antidiarreico, anti-histamínico, anti-inflamatório, uma composição antienxaqueca, um agente antináusea, antineoplásico, anticancro, antiprurítico, antipsicótico, antipirético, antiespasmódico, anticolinérgico, simpatomimético, um derivado da xantina, uma composição cardiovascular, um antiarrítmico, um anti-hipertensivo, um diurético, um vasodilatador, um fármaco com acção sobre o sistema nervoso central (SNC), tal como um fármaco anti-parkinsonismo, uma composição para a tosse ou resfriados, um agente descongestionante, estradiol ou outro esteróide, um agente contraceptivo, um agente profiláctico, um fármaco hipnótico, imunossupressor, relaxante muscular, parassimpatolítico, psicoestimulante, sedativo, tranquilizante ou de disfunção cognitiva.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 12, ca-

4.

racterizado pelo facto de o medicamento ser selegilina.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o medicamento ser o metotrexato.

16.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o medicamento ser nifedipina.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o medicamento ser o atipamezole.

18.- Processo para a preparação de monolitos, sistemas multipartículas, sistemas semelhantes a fios monocristalinos, sistemas fibrosos, comprimidos, pílulas, supositórios, grânulos ou suspensões, caracterizado pelo facto de se submeter um sistema biocerâmico ou uma composição farmacêutica obtidos pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 17, a operações de compressão, formação de grânulos, etc., apropriadas.

Lisboa, 15 de Abril de 1992

o Agente Oficial da Propriedade Industrial

Rafael

4.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SISTEMAS BIOCERÂMICOS COMPREENDENDO HIDROXIAPATITE E PELO MENOS UM VIDRO BIOACTIVO, UMA CERÂMICA DE VIDRO BIOACTIVO OU UMA CERÂMICA BIOACTIVA PARA A LIBERTAÇÃO DE COMPOSTOS BIOACTIVOS"

Descreve-se um processo para a preparação de sistemas biocerâmicos para libertação de compostos bioactivos, que consiste em sinterizar (i) hidroxapatite e (ii) pelo menos um componente do grupo constituído por um vidro bioactivo, uma cerâmica de vidro bioactivo e uma cerâmica bioactiva; e opcionalmente uma matriz.

Aplicação no domínio farmacêutico.

Lisboa, 15 de Abril de 1992

o Agente Oficial da Propriedade Industrial

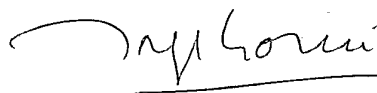
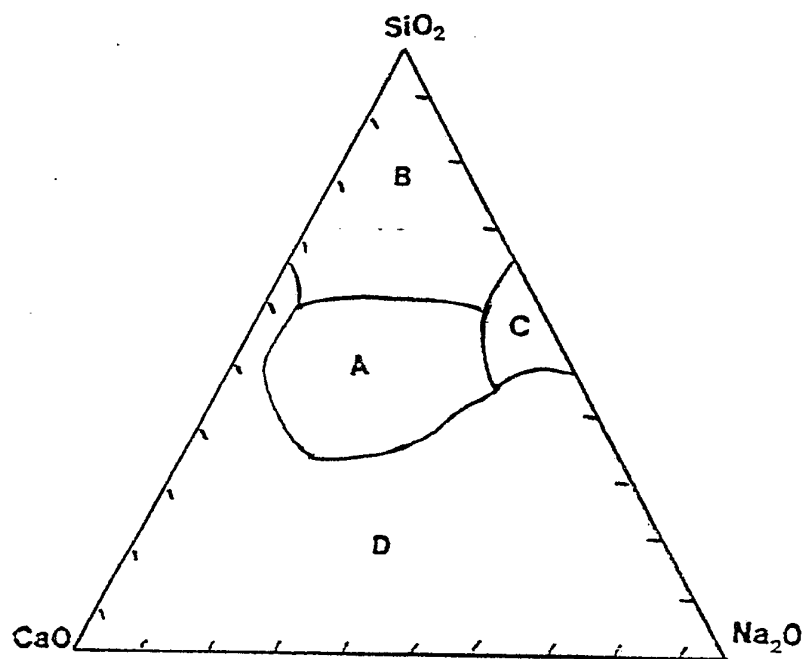


FIGURA 1



A = REGIÃO BIOACTIVA (VIDRO BIOACTIVO, CERÂMICA DE VIDRO BIOACTIVO E CERÂMICA BIOACTIVA).

B = REGIÃO INERTE

C = VIDRO SOLÚVEL

D = NÃO SE FORMA VIDRO

Figura 2.

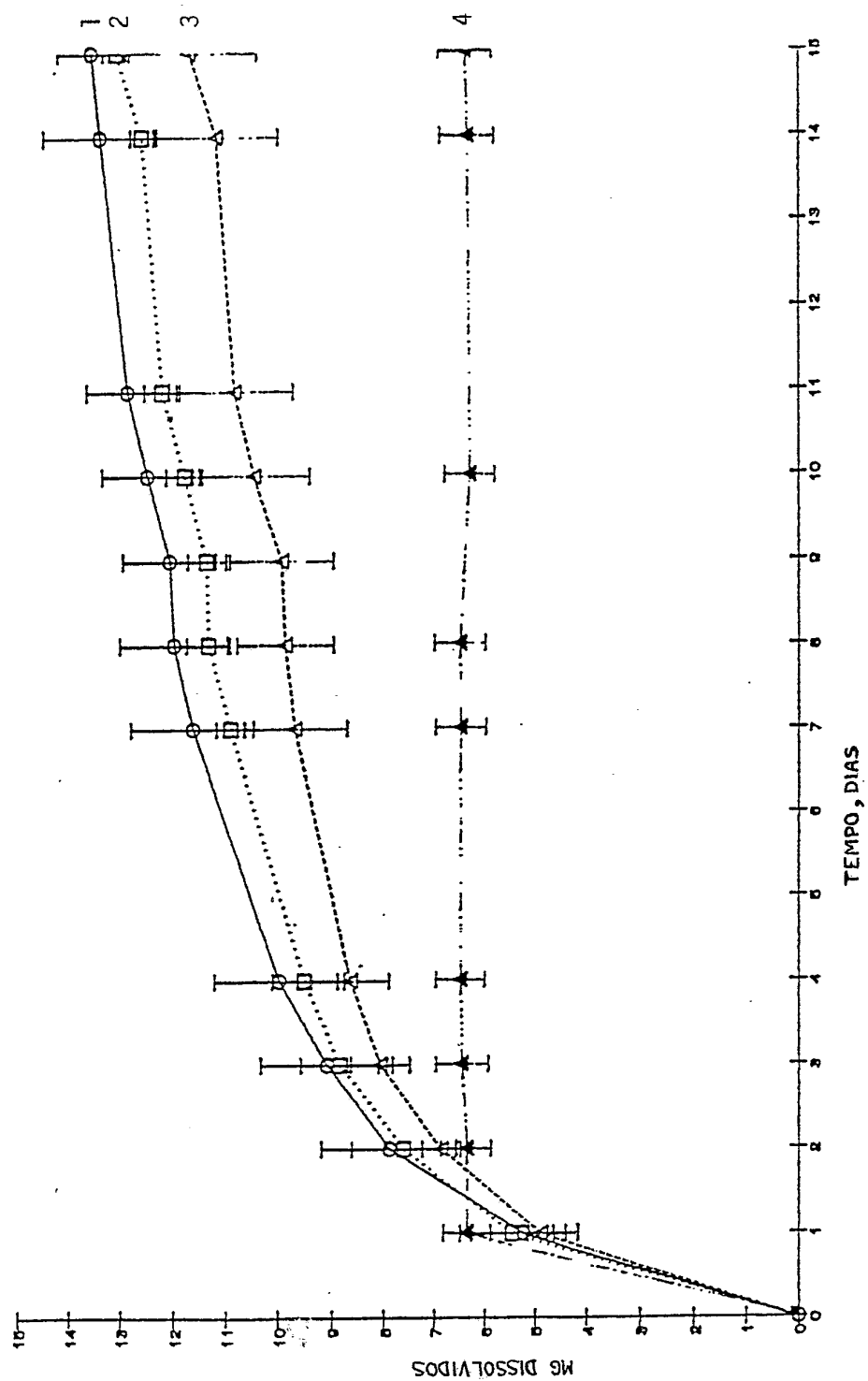


Figura 3.

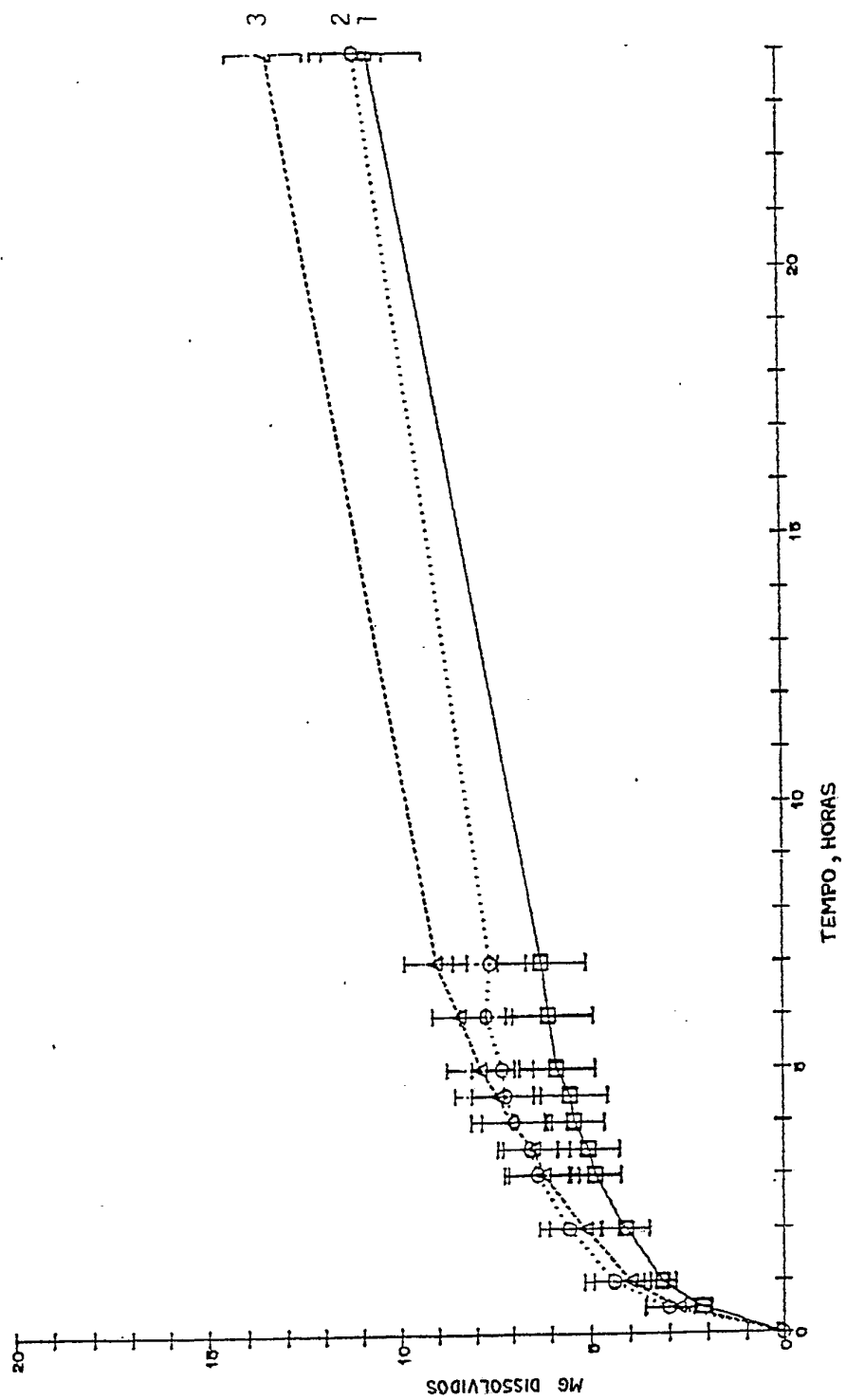


Figura 4.

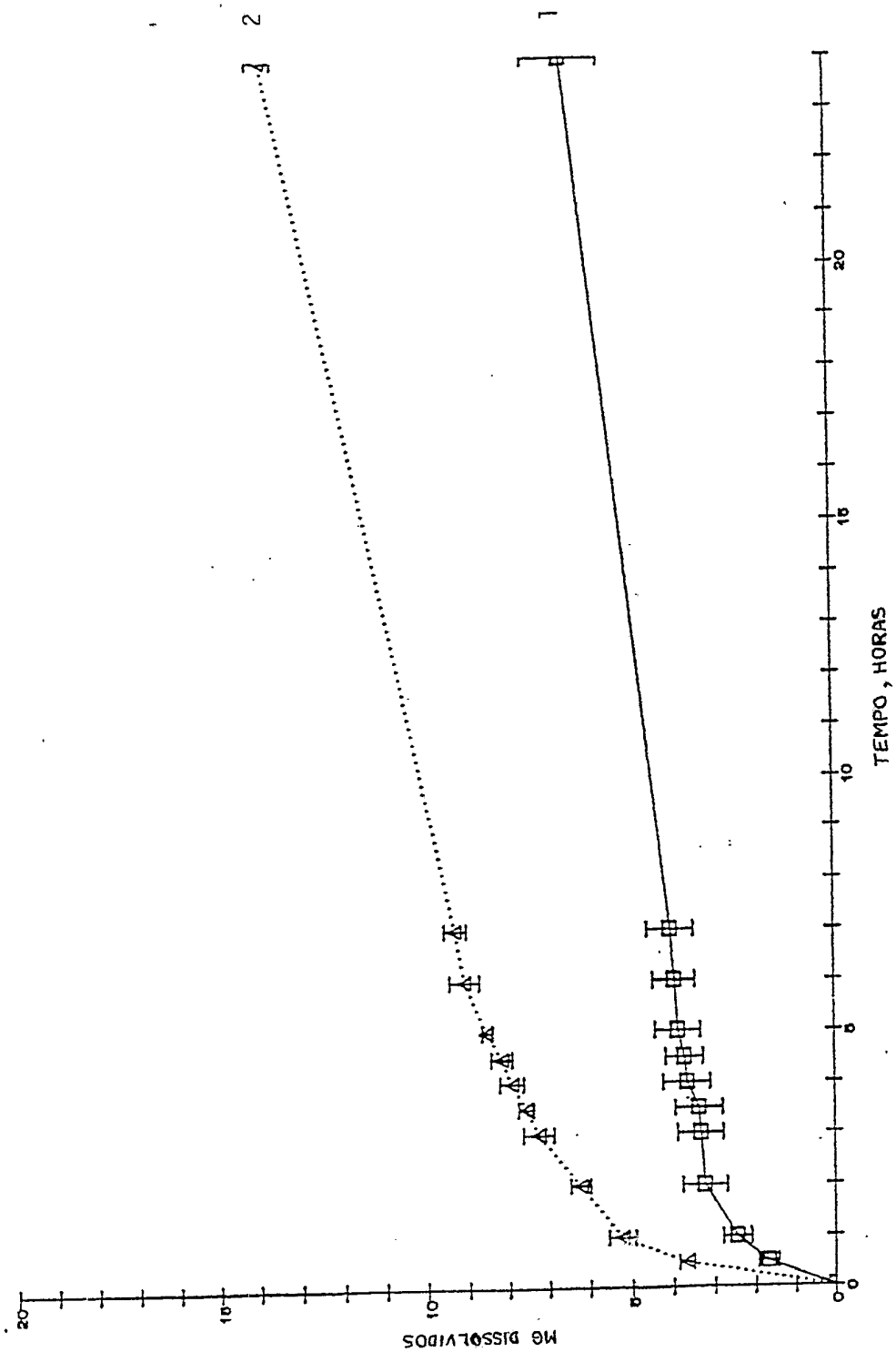


Figura 5.

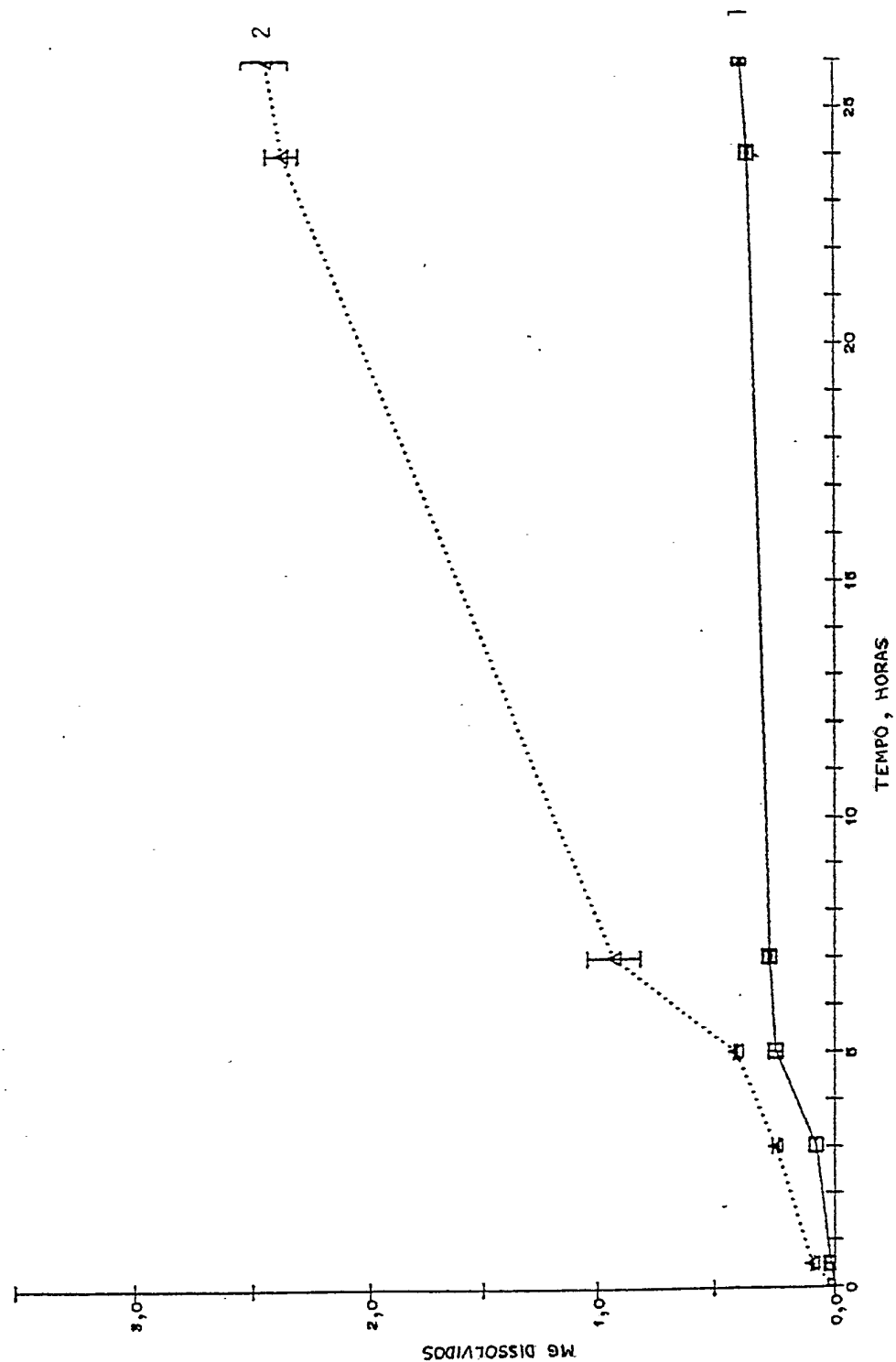
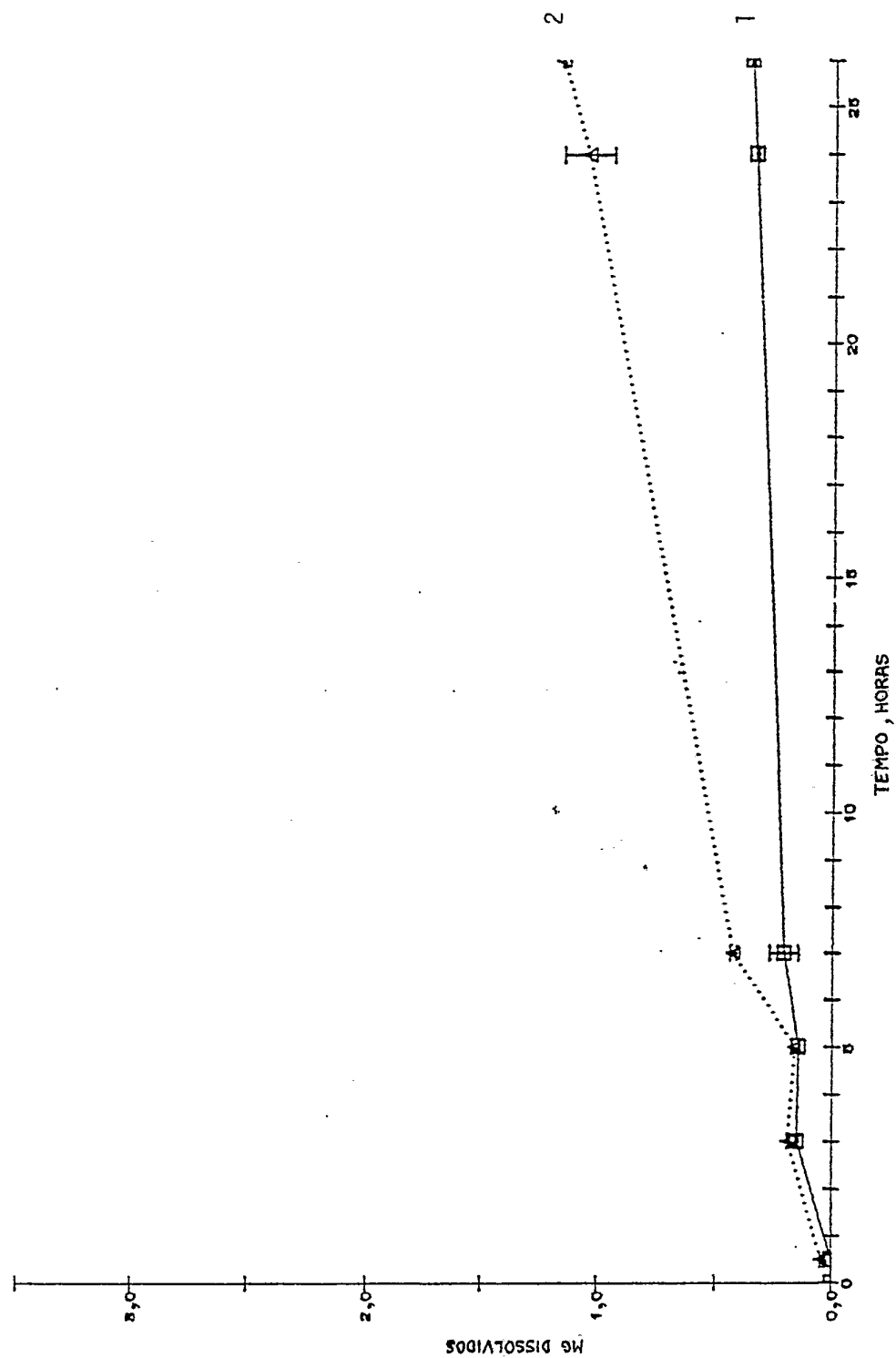


Figura 6.



✓

Figura 7.

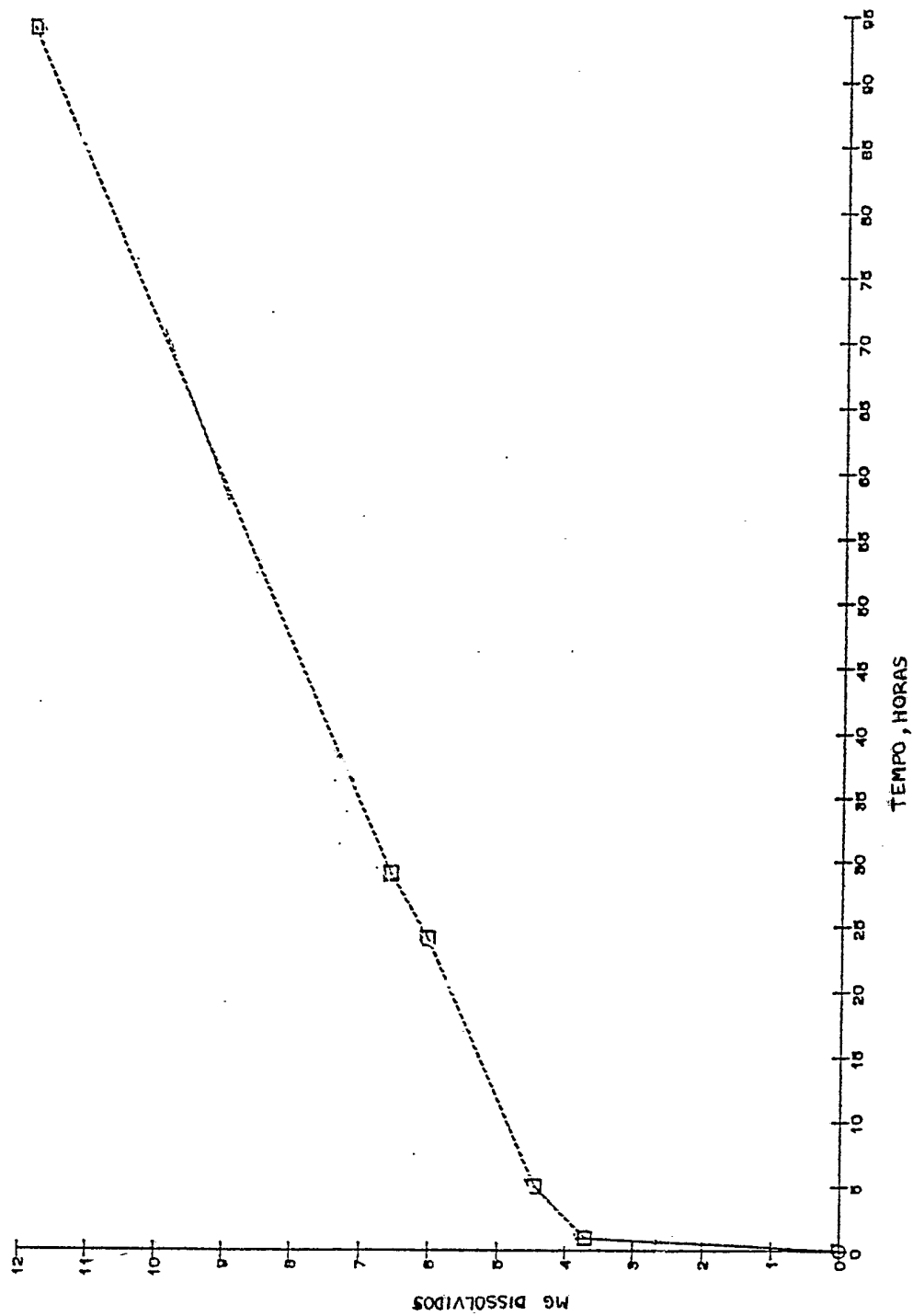
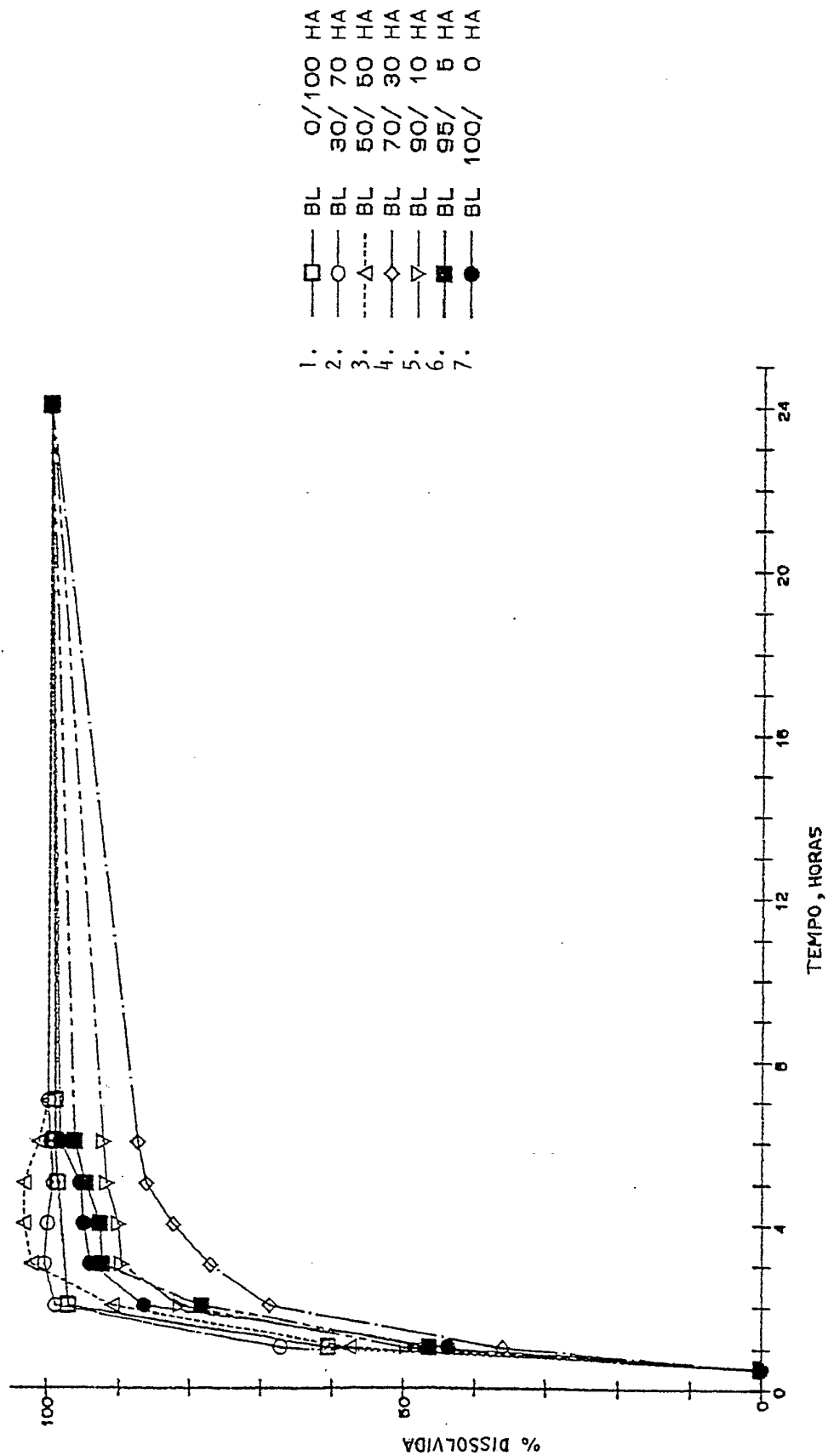
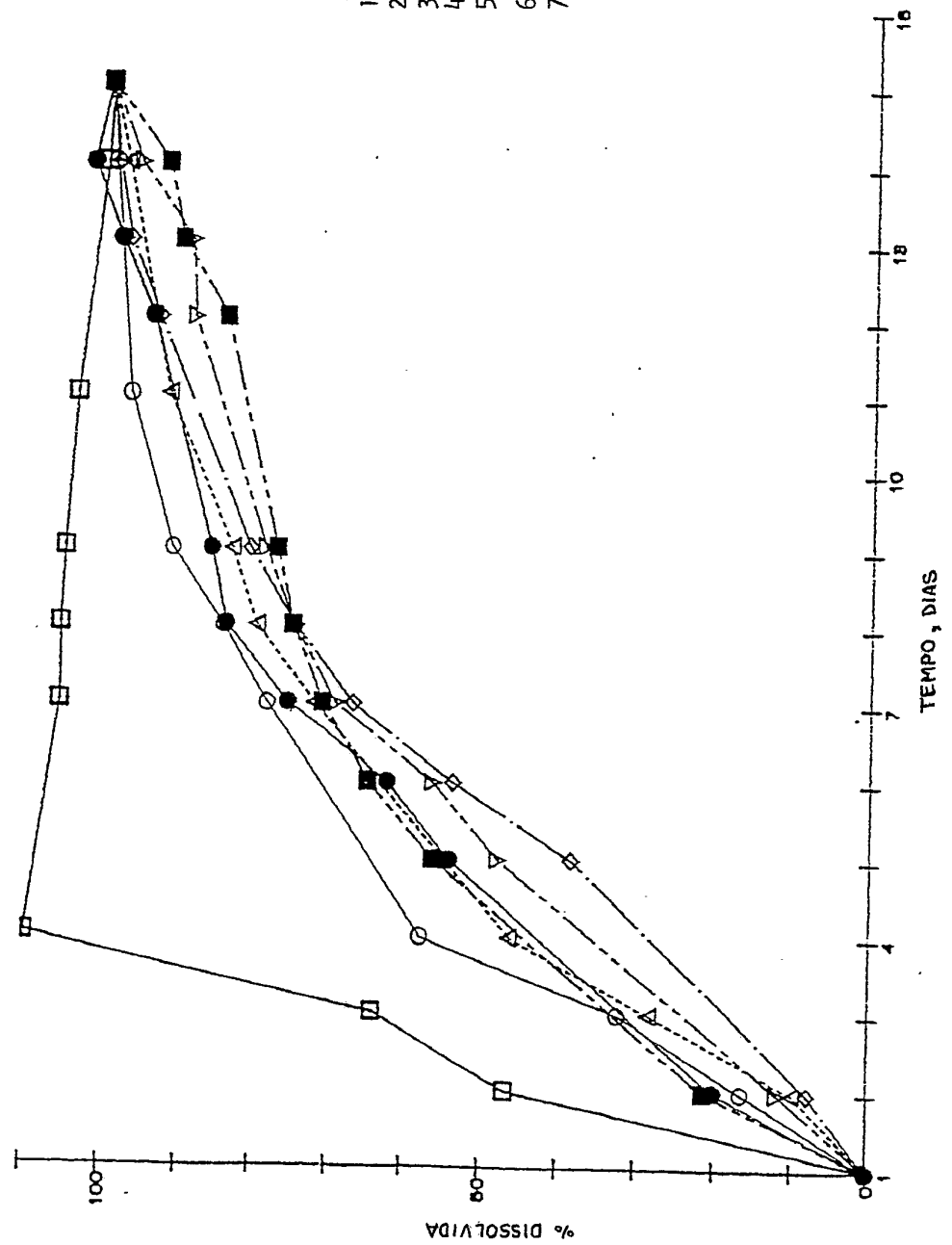


Figura 8.



Handwritten mark resembling a stylized 'J' or '7'.

Figura 9.



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.
 —□— BL —○— BL —△— BL —◇— BL —▽— BL —■— BL —●— BL
 0/100 HA 30/70 HA 50/50 HA 70/30 HA 90/10 HA 95/5 HA 100/0 HA

Figura 10.

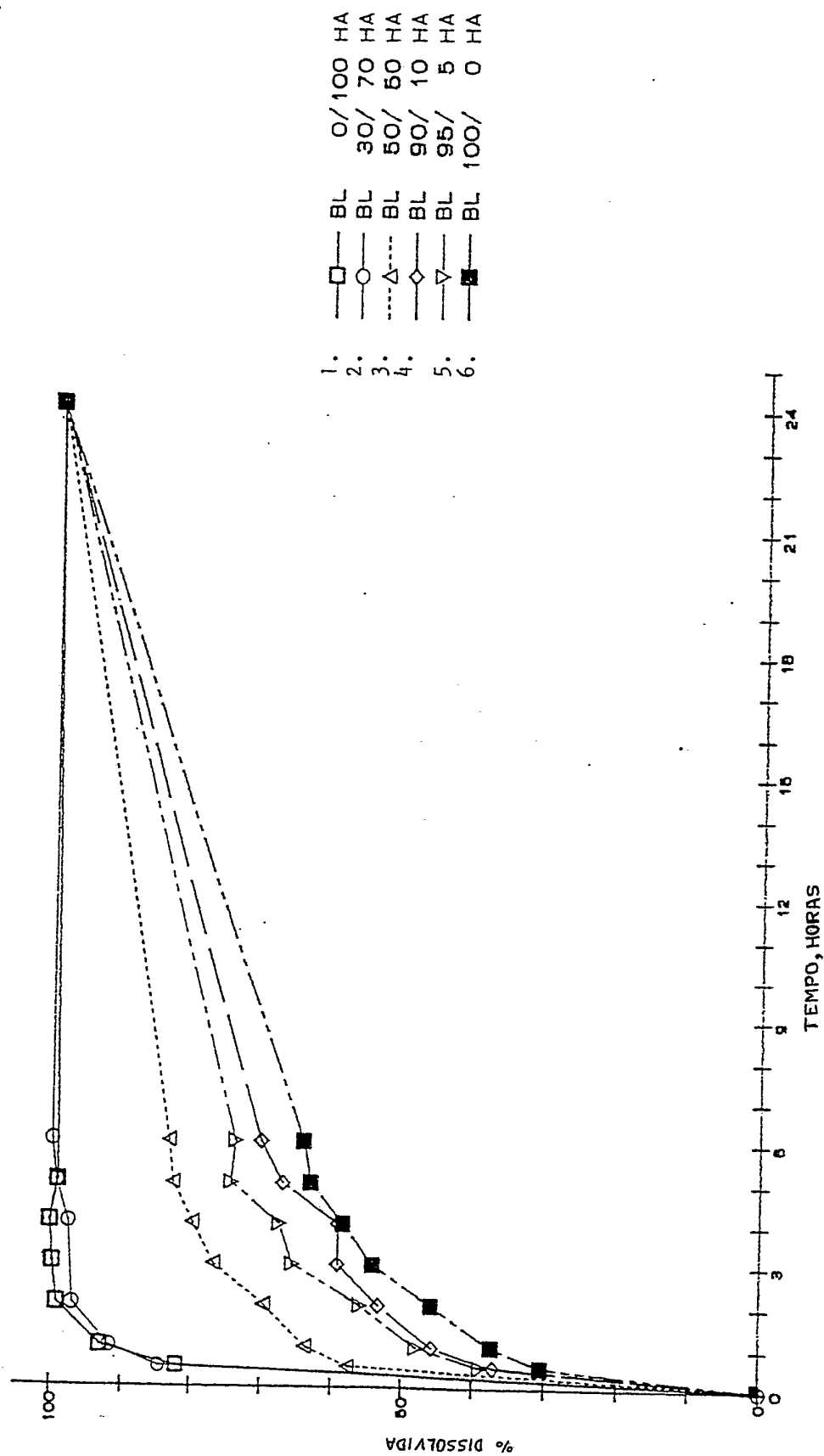
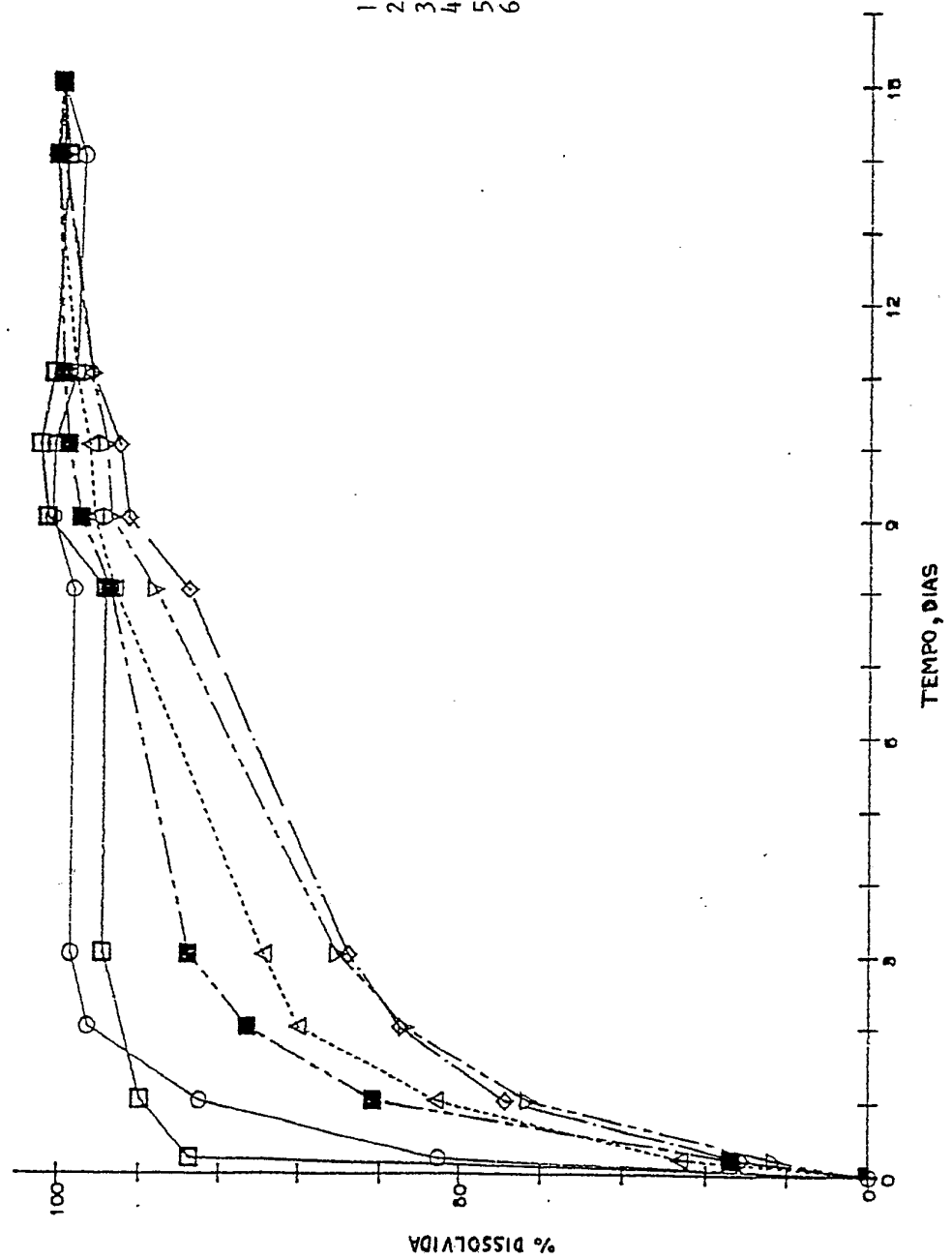


Figura 11.



1.
2.
3.
4.
5.
6.

—□— BL
—○— BL
---△--- BL
—◇— BL
—▽— BL
—■— BL

Q/100 HA
30/ 70 HA
50/ 50 HA
90/ 10 HA
95/ 5 HA
100/ 0 HA

Figura 12.

