



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 659406 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/20 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1994.12.27</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> DOW CORNING ASIA, LTD. 4TH & 8TH FLOOR AIG BUILDING, 1-1-3, MARUNOUCHI CHIYODA- KU, TOKYO 100-0005 JP</p>
<p>(30) <i>Prioridade:</i> 1993.12.27 JP 33146793</p>	<p>SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED 2-8, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU OSAKA 541-8510 JP</p>
<p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.06.28</p>	<p>(72) <i>Inventor(es):</i> KEIJI FUJIOKA JP TAKESHI HIRASAWA JP MASAKO KAJIHARA JP AKIHIRO SANO JP SHUICHI SUGAWARA JP</p>
<p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.03.22</p>	<p>(74) <i>Mandatário(s):</i> LUDGERO SOUSA DA SILVA LOURENÇO AV.ANTÓNIO AUGUSTO DE AGUIAR 80 R/C-ESQ. 1050 LISBOA PT</p>

(54) *Epígrafe:* FORMULAÇÃO DE FÁRMACO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA

(57) *Resumo:*

DESCRIÇÃO**“FORMULAÇÃO DE FÁRMACO DE LIBERTAÇÃO
CONTROLADA”**

Como resultado dos avanços biotecnológicos recentes, tornou-se importante a terapêutica com fármacos que utiliza fármacos proteínicos. A maioria dos fármacos proteínicos exibe semi-vidas sanguíneas muito curtas, por exemplo, de alguns minutos a algumas horas, tornando-se necessário, como resultado, administrá-los em intervalos frequentes de modo a atingir a longo termo a manutenção da concentração do fármaco no sangue, dentro de intervalos terapêuticos. Um problema geralmente associado às formulações de fármaco, conhecido até agora, é o de que a concentração de fármaco no sangue imediatamente após a administração pode atingir níveis que podem produzir efeitos negativos, tendendo assim a administração frequente a aumentar a frequência da ocorrência de efeitos secundários. Adicionalmente, a utilização de formulações de fármaco injectáveis deste tipo origina um mal estar muito forte no doente, porque requer tratamento hospitalar ou visitas domiciliárias frequentes e causa dor no momento da administração.

Dadas as circunstâncias anteriores, é desejável desenvolver uma formulação de fármaco de libertação controlada que seja capaz de manter a eficácia terapêutica de fármacos solúveis em água, tais como proteínas, durante períodos prolongados após uma administração única.

A utilização de materiais poliméricos como veículos de fármacos é a tecnologia mais comum para sistemas de fármacos de libertação prolongada, onde o principal objectivo é a manutenção da eficácia terapêutica prolongada no corpo. Em sistemas nos quais o fármaco está disperso num veículo de polímero hidrofóbico, o mecanismo de libertação para fármacos lipofílicos,

que são capazes de difundir espontaneamente através do veículo, é completamente diferente do de um fármaco solúvel em água disperso no veículo, uma vez que os fármacos solúveis em água não podem difundir espontaneamente através do veículo. A obtenção da libertação controlada de fármacos lipofílicos é relativamente linear uma vez que estes fármacos podem difundir através de veículos de polímero (*Contraception*, volume 27, número 5, páginas 483-495 (Maio, 1983), *Chem. Pharm. Bull.*, volume 29, número 9, páginas 2714-2717 (1981)).

O fenómeno de formação de canalículos participa no mecanismo de libertação para fármacos solúveis em água a partir de veículos de polímero hidrofóbico. Aqui, o fármaco presente na vizinhança da superfície da formulação dissolve-se primeiramente na água ambiente (fluidos corporais, etc.). Este passo é seguido pela dissolução do fármaco presente à volta das cavidades resultantes, conduzindo a repetição deste processo à formação de canalículos contínuos. Neste caso, o fármaco presente no interior da formulação é libertado por difusão através dos canalículos resultantes.

Num exemplo de uma tecnologia cujo objectivo é a libertação controlada de fármacos solúveis em água, V. Carelli *et al.* (*Int. J. Pharm.*, volume 50, páginas 181-188 (1989)) descreveram que quando se adiciona cloreto de sódio a uma formulação de fármaco de matriz de silicone, contendo um fármaco solúvel em água disperso, com a finalidade de induzir a desagregação por inchaço, o fármaco solúvel em água exhibe uma libertação de ordem zero à medida que a água penetra na formulação de fármaco. Contudo, e porque as formulações deste tipo contêm cloreto de sódio em grandes proporções, serão produzidas grandes alterações de volume por inchaço num meio aquoso. Pode-se esperar que a utilização de tais formulações no corpo induzam, por exemplo, stress nos tecidos circundantes, tornando assim tais dispositivos não adequados do ponto de vista prático.

Adicionalmente, as velocidades de libertação foram grandemente aceleradas, sendo assim estas formulações incapazes de atingir libertação prolongada durante períodos de tempo da ordem de meses. A Patente dos Estados Unidos Número 4 985 253 descreve o controlo da libertação de fármacos a partir de elastómeros de silicone, através da adição de albumina.

Infelizmente, o comportamento de libertação típico das formulações de fármaco tipo matriz consiste numa velocidade de libertação inicialmente elevada devido à grande superfície de libertação efectiva seguida por um regime de primeira ordem de declínio gradual que acompanha o declínio na superfície de libertação efectiva. Este tipo de comportamento de libertação coloca um problema particular no caso de formulações que se destinam a implantação. Assim, embora os implantes devam ser tão pequenos quanto possível de forma a evitar sensações de corpo estranho e facilitar a administração, a redução do diâmetro de uma formulação de fármaco colunar serve para aumentar a área superficial relativamente ao volume. Isto resulta num aumento na área de libertação efectiva, o que conduz a maiores aumentos na velocidade de libertação inicial. Tal comportamento de libertação pode ser vantajoso nalguns casos, dependendo da doença e do fármaco; contudo, um comportamento deste tipo pode causar problemas visto que o súbito aumento inicial na concentração de fármaco pode estar associado a efeitos secundários e a variação no tempo na libertação de fármaco pode tornar difícil o controlo. Por conseguinte, deseja-se o desenvolvimento de uma formulação de fármaco de libertação de ordem zero que atinja um controlo mais preciso de libertação de fármaco e liberte o fármaco durante um período prolongado numa velocidade quase constante.

Embora a discussão seguinte tenha exemplos de tentativas para se atingir a libertação controlada com formas de dosagem diferentes da do tipo matriz, nenhuma destas tem sido bem sucedida na obtenção prática de uma

libertação de ordem zero.

Dean S.T. Hsieh et al. (*J. Pharm. Sci.*, volume 69, número 3 páginas 265-270 (1980)) descreveram o fabrico de uma formulação de fármaco contendo insulina por dispersão da insulina em copolímero de etileno-acetato de vinilo (EAV) e descreveram também o comportamento de libertação de fármaco a partir desta formulação depois de toda a superfície ter sido revestida com EAV isento de insulina. Contudo, como previamente indicado, as proteínas tais como a insulina não podem difundir através de EAV, logo seria teoricamente impossível libertar a insulina se toda a superfície fosse revestida com EAV. Por consequência, os resultados pertinentes, como referido pelos próprios autores, derivam do facto de o dispositivo não ser completamente revestido, sendo, por conseguinte, os efeitos desta formulação de fármaco fabricada de acordo com Dean S.T. Hsieh et al., incertos e pouco nítidos.

A Patente Japonesa em Aberto Número Hei 4-364120 [364 120/1992] descreve um processo para a produção de uma formulação de fármaco que utiliza colagénio ou gelatina como veículo. Esta formulação de fármaco compreende uma parte central que contém o fármaco no veículo e uma parte de parede externa de colagénio ou gelatina, contendo possivelmente a parede externa uma concentração relativamente baixa do fármaco.

A Patente Europeia Número 250374 descreve um sistema de libertação prolongada para a libertação contínua de um fármaco. Este sistema de libertação prolongada compreende um polímero inchável em água que aplica pressão de inchaço, uma barreira capaz de controlar o inchaço e o composto activo. Contudo, como as camadas externas destas formulações de fármaco são permeáveis à água, elas não podem atingir uma libertação de ordem zero durante períodos de tempo prolongados da ordem de meses.

A Patente Europeia Número 427519 descreve um dispositivo de

distribuição de fármaco constituído por um polímero inchável em água, um regulador de inchaço que controla a libertação e o composto activo. A essência deste invento é a de que o inchaço é controlado pelo regulador de inchaço e este por seu lado controla a velocidade de libertação do composto activo. Pode-se utilizar uma camada externa numa base opcional. Contudo, as camadas externas utilizadas consistem em membranas microporosas ou semipermeáveis e são permeáveis à água.

A Patente Japonesa em Aberto Número Hei 2-142738 [142 738/1990] descreve uma formulação de fármaco na qual o poli-alfa-aminoácido é o veículo de fármaco, na forma de uma forma acicular orientada, formando-se na sua superfície externa uma película de revestimento de poli-alfa-aminoácido. Este invento não se refere à permeabilidade à água da película de revestimento; contudo, quando toda a superfície externa é revestida com polileucina, que é um poli-alfa-aminoácido hidrofóbico, a libertação do fármaco ocorre em solução salina fisiológica, pensando-se assim que estão presentes passagens permeáveis à água e/ou passagens permeáveis ao fármaco. Este invento não faz também qualquer referência aos efeitos correspondentes à utilização de uma camada externa impermeável à água e impermeável ao fármaco.

Dean S.T. Hsieh et al. (*Pharmaceutical Technology*, Junho 1985, página 39) descreveram a libertação de macromoléculas a partir de elastómeros de silicone, utilizando dispositivos obtidos pelo fabrico de formulações tipo matriz nas quais se dispersou uma substância macromolecular em elastómero de silicone cobrindo-se os lados e uma das extremidades da formulação com silicone. Estes dispositivos tinham morfologias em forma de botão em que o diâmetro da camada externa era de aproximadamente 8 mm (diâmetro incluindo a camada externa = 11 mm) e o comprimento axial da formulação era de 5 mm. No caso de dispositivos em

forma de botão tendo um comprimento axial inferior ao diâmetro da camada interna do dispositivo, é impossível controlar satisfatoriamente a infiltração de água. Como resultado, a infiltração de água através de toda a camada interna do dispositivo ocorre relativamente rápido, o que torna impossível atingir a libertação de ordem zero a longo termo desejada (ver exemplos de teste abaixo). Este estudo não descreve outras formas de dispositivos.

Assim, como anteriormente referido, embora tenham existido numerosas formulações de fármaco que têm tentado atingir a libertação controlada de fármacos solúveis em água, até agora não houve qualquer realização prática de uma formulação de fármaco ou dispositivo que seja capaz de atingir a libertação de ordem zero durante um período de tempo prolongado.

Descobriu-se agora que o controlo da infiltração de água (por exemplo, pelo fluído corporal ou tampão) para a formulação de fármaco é um factor chave na capacidade de atingir uma libertação de ordem zero a longo termo de fármacos solúveis em água. A redução da área de contacto com a água ocorre evidentemente à mente como meio para controlar a infiltração de água. Contudo, embora tal táctica possa por si só reduzir a quantidade de libertação de fármaco, não pode atingir a libertação de ordem zero a longo termo.

É um objectivo do presente invento proporcionar uma formulação de distribuição de fármaco que liberte intracorporalmente um fármaco solúvel em água durante períodos de tempo prolongados a uma velocidade quase constante (libertação de ordem zero), com o objectivo de produzir uma eficácia terapêutica prolongada.

Sumário do Invento

O presente invento refere-se a uma formulação de fármaco de liberta-

ção controlada útil no tratamento médico e na produção de gado. Mais especificamente, o invento refere-se a uma formulação de distribuição de fármaco que liberta intracorporalmente fármaco solúvel em água durante períodos de tempo prolongados numa velocidade quase constante (libertação de ordem zero) com o objectivo de produzir uma eficácia terapêutica prolongada.

O objectivo do presente invento pode ser alcançado através da utilização de uma formulação de fármaco semelhante a bastonete compreendendo:

- (a) uma camada interna não desintegrante compreendida por material biocompatível que contém um fármaco solúvel em água uniformemente disperso; e
- (b) uma camada externa compreendida por material biocompatível em que a camada externa rodeia a circunferência da camada interna sendo a referida camada externa impermeável à água e capaz de controlar o inchaço da camada interna;

em que a relação do comprimento axial da formulação de fármaco para o diâmetro de secção transversal da camada interna é de um ou mais e uma ou as duas extremidades da camada interna são abertas de forma a entrar em contacto directo com o meio externo.

Contrariamente às formulações de fármaco tipo matriz prévias, nas quais a água se pode infiltrar sem qualquer restrição para o interior da formulação de fármaco através de toda a superfície imediatamente após contacto com um meio aquoso, a velocidade de infiltração de água é submetida a uma regulação óptima na formulação de fármaco do presente invento. Isto funciona circundando os problemas acima descritos, mesmo para dispositivos com pequenos diâmetros, e torna possível atingir a libertação de ordem zero a longo termo. Assim, o presente invento facilita o

desenvolvimento de formulações de fármaco práticas que combinam duas características: (i) administração não cirúrgica, simples, utilizando um instrumento tipo injector, e (ii) a capacidade de manter a eficácia a longo termo.

Breve Descrição dos Desenhos

Fig. 1 - contém uma vista oblíqua de uma concretização da formulação de fármaco do presente invento;

Fig. 2 - contém vistas seccionais de uma concretização da formulação de fármaco do presente invento;

Fig. 3 - contém um gráfico que representa a diferença no comportamento de libertação de ASH entre uma formulação de fármaco tipo matriz (formulação de fármaco (1)) e uma formulação de fármaco do presente invento (formulação de fármaco (2));

Fig. 4 - contém um gráfico que representa o comportamento de libertação de ASH de uma formulação de fármaco que utiliza copolímero de etileno-acetato de vinilo como material da camada interna;

Fig. 5 - contém um gráfico que representa o comportamento de libertação do cloridrato de tetraciclina de uma formulação de fármaco que utiliza copolímero de poli(ácido láctico-ácido glicólico) como material da camada interna;

Fig. 6 - contém um gráfico que representa as quantidades de libertação de ASH (por dia) a partir das formulações de fármaco com comprimentos diferentes (formulações de fármaco (8-1), (8-2) e (8-3)).

O Invento

O presente invento refere-se a uma formulação de fármaco semelhante a bastonete implantável compreendendo:

- (a) uma camada interna não desintegrante compreendida por um material biocompatível que contém um fármaco solúvel em água uniformemente disperso; e
- (b) uma camada externa compreendida por um material biocompatível em que a referida camada externa rodeia a circunferência da camada interna sendo a referida camada externa impermeável à água e capaz de controlar o inchaço da camada interna;

em que a relação do comprimento axial da formulação de fármaco para o diâmetro de secção transversal da camada interna é de um ou mais e uma ou as duas extremidades da camada interna são abertas de forma a entrar em contacto directo com o meio intracorporal.

“Diâmetro de secção transversal” como aqui utilizado significa, no caso de um cilindro circular, o diâmetro da secção transversal tomado no ângulo direito para o eixo (a seguir “secção direita”). No caso de um prisma, o “diâmetro de secção transversal” significa o comprimento da maior diagonal na secção direita. No caso de um cilindro elíptico, o “diâmetro de secção transversal” significa o comprimento do maior eixo da secção direita. “Comprimento axial” como aqui utilizado refere-se à distância entre as duas extremidades na direcção do eixo da formulação de fármaco. Adicionalmente, a expressão “libertação de ordem zero” como aqui utilizada

significa uma velocidade de libertação quase constante.

A velocidade de libertação do fármaco solúvel em água é controlada no presente invento através do controlo da infiltração de água. Por conseguinte, a velocidade de libertação de fármaco pode ser controlada por um qualquer meio capaz de controlar a infiltração de água; por exemplo, a infiltração de água pode ser controlada por selecção adequada do material da camada externa ou da espessura da camada externa.

O material da camada externa utilizado de acordo com o presente invento não é crítico desde que seja biocompatível, seja impermeável à água e possa controlar o inchaço da camada interna. São tipicamente utilizados para este fim, polímeros hidrofóbicos.

O “controlo do inchaço da camada interna” refere-se à manutenção de uma pressão adequada ou restrita na camada interna, e juntamente com a “impermeabilidade à água” é um factor crucial no controlo da infiltração de água para a camada interna. Uma vez que a velocidade de inchaço da camada interna varia amplamente em função das propriedades do material do próprio veículo, das propriedades do fármaco disperso, de qualquer aditivo presente no interior, da relação de mistura, etc., deve, por conseguinte, seleccionar-se o material que exerce a pressão adequada para a camada externa, em função das propriedades anteriormente mencionadas. A pressão óptima varia de acordo com a velocidade de libertação desejada. Cada um dos materiais da camada externa abaixo indicados pode exibir a pressão desejada mesmo sem alteração das suas propriedades originais. Contudo, a velocidade de libertação do fármaco pode também ser regulada pela adição de substâncias de baixo peso molecular insolúveis em água ou por ajuste da espessura da camada externa. Por exemplo, quando se escolhe o silicone como material da camada externa, pode-se adicionar sílica de forma a reduzir a elasticidade e aumentar a pressão aplicada à camada interna que incha.

O material da camada externa pode ser um polímero não biodegradável ou biodegradável, desde que qualquer polímero biodegradável utilizado não seja permeável à água durante o período de libertação de fármaco e mantenha a sua capacidade para controlar o inchaço da camada interna durante este mesmo período. Os polímeros biodegradáveis com estas propriedades podem ser facilmente obtidos uma vez que a velocidade de decomposição de polímeros biodegradáveis pode variar por modificação química e/ou por variação das proporções entre os componentes e/ou por variação do peso molecular.

Os polímeros biodegradáveis que podem ser empregues no presente invento podem ser exemplificados por, não estando limitados a, poliésteres tais como copolímeros de poli(ácido láctico-ácido glicólico) (PALG), etc. e por poliaminoácidos hidrofóbicos tais como polialanina, polileucina, etc., polianidridos e semelhantes. Os poliaminoácidos hidrofóbicos significam polímeros preparados a partir de aminoácido hidrofóbico. Os polímeros não biodegradáveis podem ser exemplificados por, não estando limitados a, silicones, politetrafluoroetilenos, polietilenos, polipropilenos, poliuretanas, poliacrilatos, polimetacrilatos tais como polimetilmetacrilatos, etc., copolímeros de etileno-acetato de vinilo, e outros. Mais preferivelmente, é empregue para correspondente facilidade de moldagem, um silicone, por exemplo, Elastómero ETR de Grau Médico Silastic® Q7-4750 ou Elastómero de Grau Médico MDX 4-4210 Dow Corning®. Mesmo quando se utilizam estes materiais, há alturas em que a camada externa pode ter um buraco permeável à água e/ou permeável ao fármaco, devido à sua insuficiente espessura, uma fenda causada por retracção durante o processo de secagem ou a presença de bolhas. Neste caso requer-se a aplicação de um tratamento tal como a repetição do processo para formação da camada externa, até que a água e o fármaco não sejam permeáveis através da camada

externa.

O material da camada interna pode ser um material intrinsecamente inchável pela água ou pode consistir num material intrinsecamente não inchável pela água no qual o fármaco disperso e/ou um agente desagregante disperso absorvam água inchando assim a camada interna como um todo. O material da camada interna pode ser biodegradável ou não biodegradável, mas em qualquer caso deve ser não desintegrante. Como utilizado na presente descrição, “não desintegrante” significa que o material não desaparece imediatamente após contacto com a água, devido, por exemplo, a dissolução, degradação, etc. sendo assim capaz de reter a sua forma original durante o período de tempo desejado.

Os materiais biodegradáveis podem ser exemplificados por, não estando limitados a, poliésteres tais como copolímeros de poli(ácido láctico-ácido glicólico) (PALG) e por poliaminoácidos. Os materiais não biodegradáveis podem ser exemplificados por, não estão limitados a, silicones, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, álcoois polivinílicos, etc.. Os materiais incháveis à água podem ser exemplificados por, não estando limitados a, álcoois polivinílicos, etc.. Quando se emprega um polímero biodegradável, o polímero biodegradável deve ser aquele que liberta o fármaco mesmo sem degradação e que não sofre uma tal absorção degradativa rápida de forma a que a velocidade de inchaço durante o período de libertação de fármaco sofra variação. O silicone é preferivelmente empregue como camada interna devido à correspondente facilidade de moldagem. Além disso, os materiais que constituem as camadas interna e externa, consistem, de preferência em materiais que exibem excelente aderência recíproca. A boa aderência é obtida quando o mesmo tipo de material é empregue nas camadas internas e externas. Pode-se utilizar neste invento qualquer fármaco solúvel em água que não seja solúvel nem di-

fusível para a camada externa, não havendo restrições particulares em termos de peso molecular, etc. Contudo, as vantagens do presente invento são particularmente visíveis com fármacos tais como péptidos, proteínas, glicoproteínas, polissacáridos e ácidos nucleicos. O presente invento é particularmente adequado para fármacos que sejam muito activos mesmo em quantidades extremamente pequenas e naqueles em que se pretende a administração prolongada a longo termo. Os fármacos podem ser exemplificados por, não estando limitados a, citocinas tais como interferões e interleucinas; factores hematopoiéticos tais como factores estimulantes de colónias e eritropoietina; hormonas tais como hormona do crescimento, factor de libertação de hormonas do crescimento, calcitonina, hormona luteinizante, hormona libertadora da hormona luteinizante e insulina; factores de crescimento tais como somatomedina, factor de crescimento dos nervos, factores neurotróficos, factor de crescimento de fibroblastos e factor de proliferação de hepatócitos; factores de adesão às células; imunossuppressores; enzimas tais como asparaginase, superóxido-dismutase, factor de activação do plasminogénio dos tecidos, uroquinase e prouroquinase; factores de coagulação sanguínea tal como factor de coagulação sanguínea VIII; proteínas envolvidas no metabolismo ósseo tal como PMO (proteína morfogenética óssea); e anticorpos. O interferão pode ser alfa, beta, gama ou um qualquer outro interferão ou uma sua qualquer combinação. Similarmente, a interleucina pode ser IL-1, IL-2, IL-3 ou qualquer outra, e o factor estimulante de colónias pode ser multi-FEC (FEC multipotencial), GM-FEC (FEC de granulócito-macrófago), G-FEC (FEC de granulócito), M-FEC (FEC de macrófago) ou qualquer outro.

Os fármacos que podem ser aplicados em formulações de fármacos de acordo com o presente invento podem ser adicionalmente exemplificados por fármacos de baixo peso molecular tais como agentes anticancerígenos so-

lúveis em água, antibióticos, fármacos anti-inflamatórios, agentes alquilantes e imunossupressores. Exemplos destes fármacos incluem a adriamicina, bleomicinas, mitomicinas, fluorouracilo, sulfato de peplomicina, cloridrato de daunorrubicina, hidroxíureia, neocarzinostatin, sizofiran, fosfato de estramustina e sódio, carboplatina, beta-lactâmicos, tetraciclina, aminoglicosídeos e fosfomicina.

A formulação de fármaco do presente invento pode conter dois ou mais fármacos dependendo da doença e do processo de aplicação.

A camada interna pode conter vários agentes desagregantes medicamente aceitáveis de forma a controlar ou modular a velocidade de libertação. O invento pode utilizar um qualquer agente desagregante que seja solúvel em água e possa essencialmente induzir o inchaço da camada interna. Pode-se utilizar um único agente desagregante ou uma mistura de dois ou mais agentes desagregantes. Os exemplos preferidos de agentes desagregantes incluem materiais de origem biológica tais como albumina e gelatina, sais tal como cloreto de sódio e aminoácidos tal como glicina. A albumina e outros, adicionalmente a funcionarem como agentes desagregantes, podem contribuir para a estabilização do fármaco. Quando a camada interna é silicone e o fármaco é um péptido, proteína, glicoproteína, polissacárido ou ácido nucleico, prefere-se a albumina como agente desagregante. Adicionalmente, alguns dos fármacos solúveis em água previamente mencionados, além de exibirem actividade terapêutica, são substâncias que por si próprias exibem o efeito de inchaço em consideração. As substâncias deste tipo são exemplificadas por electrólitos tal como cloridrato de tetraciclina. Nestes casos não será necessário empregar um agente desagregante, no entanto o agente desagregante pode ser ainda utilizado numa base opcional. Quando a camada interna é um material que não incha em água e o fármaco utilizado não exhibe pressão de inchaço, torna-

-se essencial a adição de agente desagregante, sendo opcional quando se emprega um material que incha em água. Adicionalmente, a camada interna pode conter aditivos tais como estabilizantes, conservantes, analgésicos, auxiliares de dissolução medicamente aceitáveis, etc.

A quantidade combinada de fármaco, agente desagregante e aditivo presente na camada interna não é particularmente especificada desde que a dispersão e moldagem sejam substancialmente possíveis. Esta quantidade vai variar em função dos materiais das camadas interna e externa, no entanto a quantidade combinada de fármaco, agente desagregante e aditivo não deve exceder preferivelmente 50% em peso. O teor em fármaco vai variar, evidentemente, de acordo com o tipo de fármaco, doença em tratamento e sua gravidade, etc.

A formulação de fármaco do presente invento pode ter uma forma semelhante a bastonete, por exemplo, ser seleccionada a partir de cilindros circulares, prismas e cilindros elípticos. Quando o dispositivo é administrado utilizando-se um instrumento tipo injector, será preferível um dispositivo cilíndrico circular uma vez que o corpo do injector e a agulha de injeção têm tipicamente uma forma cilíndrica circular.

A camada interna da formulação de fármaco do presente invento, vista em secção direita, pode conter duas ou mais camadas contendo fármacos solúveis em água diferentes. Estas camadas podem ter a forma de círculos concêntricos com um único centro de gravidade ou podem aparecer como um número plural de camadas internas cujos respectivos centros de gravidade residem em diferentes pontos da secção transversal. Quando a formulação de fármaco contém mais do que uma camada interna pode haver um ou mais fármacos presentes nas camadas internas. Por exemplo, os fármacos podem estar presentes de forma a que cada camada contenha um fármaco diferente ou haja mais do que um fármaco numa ou em todas as camadas internas.

A Figura 1 contém uma vista oblíqua do exterior de uma concretização da formulação de fármaco de acordo com o presente invento e a Figura 2 representa secções transversais desta concretização. A Figura 2 representa, respectivamente, (a) a secção transversal de uma formulação de fármaco de camada dupla, (b) a secção transversal de uma formulação de fármaco com um único centro de gravidade na secção transversal do dispositivo, e (c) a secção transversal de uma formulação de fármaco tendo múltiplos centros de gravidade na secção transversal do dispositivo.

A dimensão da formulação de fármaco do presente invento pode ser relativamente grande no caso de inserção numa zona cirúrgica ou numa cavidade corporal, e nestes casos o diâmetro de secção transversal é de preferência inferior ou igual a 5 mm e o comprimento axial é de preferência inferior ou igual a 50 mm. O diâmetro de secção transversal é mais preferivelmente de 0,3 a 3 mm e o comprimento axial é mais preferivelmente da ordem dos 5 a 35 mm. No caso da administração subcutânea utilizando um instrumento tipo injector, a configuração deve ser circular-cilíndrica e o diâmetro de secção transversal neste caso é de preferência 0,5 a 1,7 mm e o comprimento axial é de preferência de 10 a 30 mm.

A espessura da camada externa deve ser seleccionada em função das propriedades do material e da taxa de libertação desejada. A espessura da camada externa não é crítica desde que sejam preenchidas as funções específicas da camada externa. A espessura da camada externa é de preferência de 0,05 mm a 3 mm, mais preferivelmente de 0,10 mm a 1 mm, e ainda mais preferivelmente de 0,15 mm a 0,2 mm. Embora as formulações de fármaco de acordo com o presente invento tenham na maioria dos casos uma estrutura em camada dupla, de forma a alcançar a libertação de ordem zero a longo termo, a relação do comprimento axial da formulação de fármaco para o diâmetro de secção transversal da camada interna deve ser

em qualquer caso de um ou mais e é de preferência de dois ou mais e mais preferivelmente de cinco ou mais.

Relativamente ao fabrico da formulação de fármaco do presente invento, a camada interna contendo fármaco e a camada externa impermeável à água podem ser fabricadas separada ou simultaneamente. Pode-se fabricar uma formulação de fármaco circular-cilíndrica com um único centro de gravidade na secção transversal do dispositivo, por exemplo, pelos processos seguintes: (i) fabrico inicial de uma camada interna em forma de bastonete seguido por revestimento do bastonete com um líquido contendo material de camada externa dissolvido e secagem; (ii) inserção de uma camada interna separadamente fabricada num tubo fabricado a partir do material de camada externa; ou (iii) extrusão simultânea e moldagem das camadas interna e externa com uma agulheta. No entanto, o método de fabrico não está limitado a estes exemplos. Quando não se pode obter numa única operação uma camada externa impermeável à água, é então necessário, por exemplo, repetir o método de fabrico da camada externa até se impedir a penetração de água. Em qualquer caso, a composição resultante é subsequentemente cortada em porções adequadas. O corte sucessivo proporciona uma formulação de fármaco de acordo com o presente invento tendo duas extremidades abertas. Pode-se fabricar uma formulação de fármaco com uma extremidade aberta num terminal mergulhando um terminal da formulação de fármaco numa solução que dissolve o material da camada externa e secagem, ou cobrindo uma extremidade do terminal da formulação de fármaco com uma capa preparada a partir do material da camada externa. Adicionalmente, o fabrico pode compreender a inserção da camada interna num invólucro de camada externa com uma extremidade fechada num terminal, as quais são separadamente produzidas, e também a formação da camada interna no referido invólucro.

O mecanismo pelo qual se liberta para o exterior um fármaco solúvel em água uniformemente disperso num veículo de polímero hidrofóbico baseia-se nos fenómenos de formação de canaliculos e fenda acima mencionados. As formulações de fármaco tipo matriz até agora conhecidas originam uma libertação de fármaco não controlada porque, após contacto com um meio aquoso, a água penetra imediatamente e sem restrições para o interior do dispositivo através de toda a superfície. Em contraste com isto, como acima descrito, apenas a(s) extremidade(s) da camada interna entram em contacto com o meio externo no caso da formulação de fármaco de acordo com o presente invento, e como resultado, apenas uma região limitada é inicialmente submetida a formação de canaliculos, em vez de toda a superfície. Adicionalmente, a camada externa, devido ao seu desenho funcional característico, é capaz de exercer um controlo adequado da fenda da camada interna. Através destes meios, o presente invento é capaz de exercer um controlo adequado da infiltração de água para o interior sendo assim capaz de alcançar a libertação de ordem zero a longo termo.

A libertação de fármaco a partir da formulação de fármaco do presente invento pode ser ajustada ou modulada por um certo número de técnicas. Por exemplo, a modificação do tipo de material da camada externa e/ou ajuste da espessura da camada externa funcionam alterando a pressão aplicada à camada interna. Isto influencia a frequência de fenda e resulta assim na modificação da velocidade de libertação de fármaco.

O controlo preciso sobre um largo intervalo é possível porque a velocidade de libertação de fármaco e/ou a velocidade de inchaço da camada interna podem variar por variação do teor em fármaco da camada interna e do tamanho e forma das partículas de fármaco e através da selecção aditiva. A infiltração de água e a libertação de fármaco no presente invento ocorrem ao longo do processo numa área superficial constante da camada interna

em contacto com o meio externo. Como resultado, o período de libertação prolongada pode ser controlado por selecção do comprimento axial sem alteração na velocidade de libertação.

Como anteriormente descrito, a formulação de fármaco de acordo com o presente invento proporciona uma libertação de ordem zero a longo termo e como resultado a concentração sanguínea de um fármaco pode ser mantida durante períodos de tempo prolongados. Este efeito não podia ser esperado a partir das formulações de fármaco até agora conhecidas. Assim, os efeitos farmacológicos desconhecidos até à data tornam-se previsíveis mesmo para fármacos já conhecidos.

As formulações de fármaco do presente invento podem ser utilizadas quer em aplicações humanas quer em aplicações animais.

De forma a que aqueles peritos na arte possam compreender e apreciar o invento aqui descrito, são apresentados os exemplos seguintes, estando subentendido que estes exemplos não devem ser utilizados para limitar o âmbito deste invento que está descrito nas reivindicações apenas.

Exemplo 1

Misturou-se 1,5 g de pó de albumina do soro humano (ASH) liofilizada em 3,5 g de parte A de Elastómero ETR de Grau Médico Silastic® Q7-4750 e misturou-se 1,5 g de pó de ASH em 3,5 g de parte B de Elastómero ETR de Grau Médico Silastic® Q7-4750. As duas misturas foram então combinadas, seguindo-se a extrusão através de uma abertura com um diâmetro de 1,9 mm pela aplicação de pressão, e cura à temperatura ambiente. As partes A e B anteriormente mencionadas diferem um pouco na composição, e só após as duas partes serem combinadas é que começa a reacção de reticulação e ocorre a cura. O corte deu uma formulação de fármaco (1) tendo um diâmetro de camada interna de 2 mm e um comprimento de 10 mm.

O extrudido curado, produzido pelo processo acima, foi também revestido com uma camada externa de 0,2 mm de espessura por imersão numa dispersão de tolueno a 10% de Elastómero ETR de Grau Médico Silastic® Q7-4750 (mistura a 1:1 de partes A e B) e secagem. Este foi então cortado para se obter uma formulação de fármaco (2) tendo um diâmetro de camada interna de 2 mm e um comprimento de 10 mm.

Exemplo de Teste 1

As formulações de fármaco (1) e (2) fabricadas no Exemplo 1 foram colocadas, respectivamente, em 3 ml de tampão de fosfato a 37°C e deixadas repousar. A quantidade de ASH libertada a partir de cada formulação de fármaco foi medida por espectrofotometria de forma a determinar a libertação percentual cumulativa. Estes resultados são descritos na Figura 3. Quando comparada com a formulação de fármaco tipo matriz (1), que exhibe uma libertação inicial muito rápida, a formulação de fármaco de acordo com o presente invento (2) proporciona uma libertação de ordem zero prolongada durante um período de meses devido à sua capacidade para controlar a infiltração de água. Isto é, quando se proporciona uma camada externa em conformidade com o presente invento, previne-se uma libertação inicial muito rápida podendo-se atingir uma libertação de ordem zero prolongada durante um período de meses.

Exemplo 2

Dispersou-se pó de ASH liofilizada (0,64 g) em 9 ml de uma solução de copolímero de etileno-acetato de vinilo (EAV) a 10%/cloreto de metileno, que solidificou por arrefecimento. Este foi seco a -20°C e depois à temperatura ambiente. Após corte em tiras estreitas (5 mm x 0,8 mm x 20 mm), imersão em solução de EAV a 10%/cloreto de metileno e secagem à

temperatura ambiente, as duas extremidades foram cortadas para dar uma formulação de fármaco (3) tendo um tamanho de camada interna de 5 mm x 0,8 mm x 10 mm e uma espessura de camada externa de 0,05 mm.

Exemplo de Teste 2

A formulação de fármaco (3) fabricada no Exemplo 2 foi colocada em 3 ml de tampão de fosfato a 37°C e deixada repousar. A quantidade de ASH libertada a partir da formulação de fármaco foi medida por espectrofotometria de forma a determinar a libertação percentual cumulativa. Estes resultados são descritos na Figura 4. A utilização de EAV como veículo deu de novo uma libertação de ordem zero tal como para a formulação de fármaco (2) do Exemplo 1.

Exemplo 3

Misturou-se cloridrato de tetraciclina (0,15 g) com 0,35 g de copolímero de poli(ácido láctico-ácido glicólico) (PALG, relação em peso de ácido láctico/ácido glicólico = 75/25 no polímero) na presença de cloreto de metileno e a mistura foi extrudida a partir de uma seringa. Após secagem à temperatura ambiente, o material foi imerso em solução de EAV a 10%/cloreto de metileno e depois seco de novo à temperatura ambiente. O corte das duas extremidades deu a formulação de fármaco (4) tendo um diâmetro de camada interna de 1,3 mm e um comprimento de 10 mm e uma espessura de camada externa de 0,05 mm.

Exemplo de Teste 3

A formulação de fármaco (4) fabricada no Exemplo 3 foi colocada em 3 ml de tampão de fosfato a 37°C e depois deixada repousar. A quantidade de cloridrato de tetraciclina libertada a partir do dispositivo foi medida por

espectrofotometria de forma a determinar a liberação percentual cumulativa. Estes resultados são descritos na Figura 5. Neste caso, alcançou-se a liberação controlada de um fármaco de baixo peso molecular, o cloridrato de tetraciclina, utilizando-se PALG biodegradável como o material da camada interna.

Exemplo 4

Dispersou-se cloridrato de tetraciclina (0,38 g) em 9 ml de uma solução de EAV a 10%/cloreto de metileno e arrefeceu-se até solidificar. O material foi seco a -20°C e depois à temperatura ambiente. Após corte em tiras estreitas (5 mm x 1 mm x 20 mm), imersão em solução de EAV a 10%/cloreto de metileno e depois secagem à temperatura ambiente, as duas extremidades foram cortadas para dar a formulação de fármaco (5) tendo um tamanho de camada interna de 5 mm x 1 mm x 10 mm e uma espessura de camada externa de 0,05 mm.

Exemplo 5

Dispersou-se cloridrato de tetraciclina (0,38 g) em 9 ml de uma solução de EAV a 10%/cloreto de metileno e arrefeceu-se até solidificar. Este foi seco a -20°C e depois à temperatura ambiente. Após corte em tiras estreitas (5 mm x 0,9 mm x 20 mm), imersão numa solução em cloreto de metileno a 10 % de copolímero de poli(ácido láctico-ácido glicólico) (PALG, relação de ácido láctico/ácido glicólico em polímero = 75/25) e depois secagem à temperatura ambiente, as duas extremidades foram cortadas para dar a formulação de fármaco (6) tendo um tamanho de camada interna de 5 mm x 0,9 mm x 10 mm e uma espessura de camada externa de 0,14 mm.

Exemplo 6

Liofilizou-se uma mistura de 42 ml solução de interferão 14 MU/ml (Sumiferon® dessalinizado/concentrado) e 24,33 ml de solução de ASH a 25% (Buminate®) para dar um pó de IFN/ASH. Misturou-se 0,75 g deste pó de IFN/ASH com 1,75 g de parte A de Elastómero ETR de Grau Médico Silastic® Q7-4750 e misturou-se 0,75 g do pó de ASH de IFN/ASH com 1,75 g de parte B de Elastómero ETR de Grau Médico Silastic® Q7-4750. As duas misturas foram combinadas, introduzidas num recipiente com uma abertura de 1,9 mm, extrudidas pela aplicação de pressão e depois deixadas curar à temperatura ambiente. O revestimento com uma camada externa de 0,2 mm de espessura foi realizado por imersão numa dispersão em tolueno a 10% de Elastómero ETR de Grau Médico Silastic® Q7-4750 (mistura a 1:1 de parte A e parte B) e secagem. Em seguida, o corte deu uma formulação de fármaco (7) tendo um diâmetro de camada interna de 2 mm e um comprimento de 10 mm.

Exemplo 7

As formulações de fármaco indicadas na Tabela 1 seguinte foram fabricadas de acordo com o processo de *Pharmaceutical Technology*, Junho 1985, páginas 39-49. Utilizando-se este processo, misturou-se Elastómero de Grau Médico MDX-4-4210 Dow Corning® com agente de vulcanização numa relação de 10:1, e depois misturou-se neles pó de albumina de soro humano (ASH) liofilizada, nas proporções especificadas. Após perda da espuma, a mistura foi introduzida num tubo de silicone TOP® e curada. Esta foi então cortada para dar o dispositivo particular.

Tabela 1

	ASH tamanho de partícula, conteúdo	diâmetro da camada interna	material da camada externa, espessura	Comprimento do dispositivo
dispositivo (8-1)	250-425 μm , 30%	8,0 mm	Silicone, 1,5 mm	5 mm
dispositivo (8-2)	250-425 μm , 30%	8,0 mm	Silicone, 1,5 mm	8 mm
dispositivo (8-3)	250-425 μm , 30%	8,0 mm	Silicone, 1,5 mm	16 mm

Exemplo de Teste 4

Cada dispositivo fabricado no Exemplo 7 foi colocado em 3 ml de tampão de fosfato a 37°C e depois deixado repousar, sendo o peso do dispositivo medido em cada amostragem. A quantidade de água (g) contida no dispositivo foi calculada a partir da fórmula seguinte.

Fórmula 1:

Infiltração de água (g) =

peso do dispositivo húmido - [peso inicial do dispositivo – libertação de ASH cumulativa (g)]

Considerou-se alcançada a saturação quando a infiltração de água não excedia mais a da medição anterior, sendo o número de dias da medição anterior considerado como o tempo necessário para atingir a saturação. Os resultados são descritos na Tabela 2.

Tabela 2

	Diâmetro da camada interna : comprimento	Tempo necessário para a infiltração de água atingir a saturação
dispositivo (8-1)	2 : 1	aprox. 2 semanas
dispositivo (8-2)	1 : 1	\geq 4 semanas
dispositivo (8-3)	1 : 2	\geq 4 semanas

Adicionalmente, a quantidade de ASH libertada a partir da formulação de fármaco foi medida por espectrofotometria. A quantidade de libertação de ASH (por dia) a partir de cada dispositivo é descrita na Figura 6.

Os resultados descritos na Tabela 2 mostram que quando a relação do comprimento axial da camada interna para o seu diâmetro de secção transversal era de um ou mais, o tempo para a infiltração de água atingir a saturação era prolongado num factor de dois. Assim, estes resultados confirmam que, por prolongamento do comprimento da formulação de fármaco como no presente invento, o comportamento de libertação é alterado para uma velocidade de ordem zero quase constante durante o período experimental de comportamento controlado (i.e. inicialmente grande libertação de fármaco seguida por um período de menor libertação).

Lisboa, 29 de Março de 2000



LUDGERO LOURENÇO

ENGENHEIRO

Agente Oficial da Propriedade Industrial

Av. Ant. Aug. de Aguiar, 80 - r/c Esq.

1050-018 LISBOA

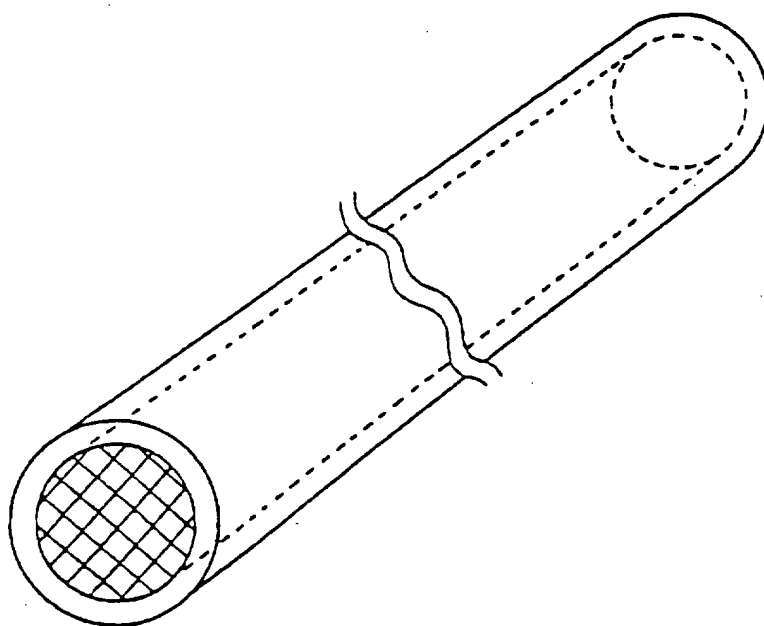


FIG. 1

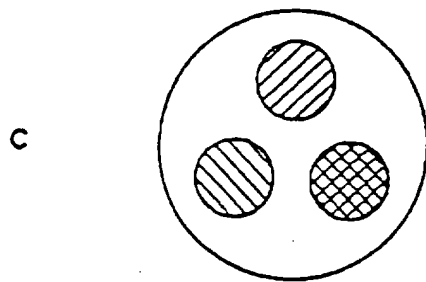
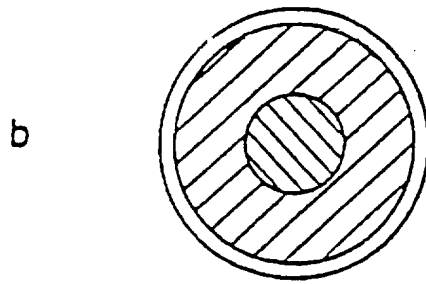
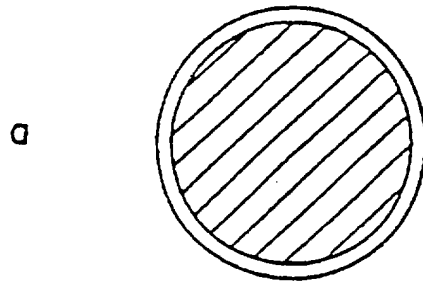


FIG. 2

FIG. 3

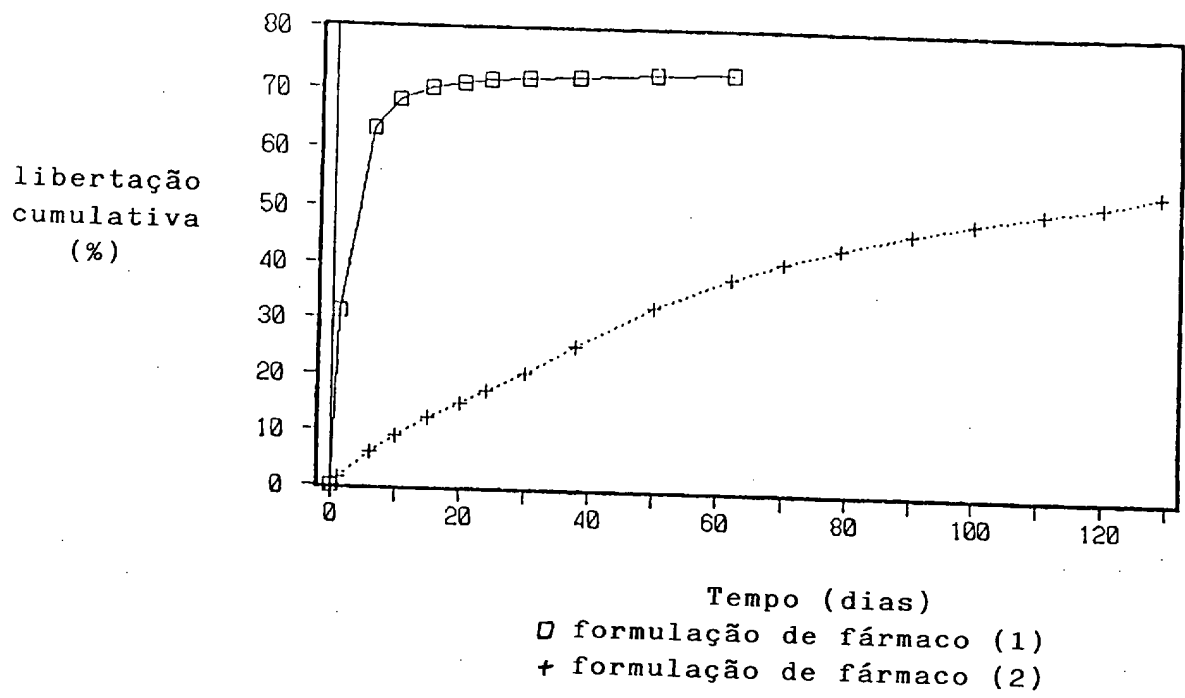


FIG. 4

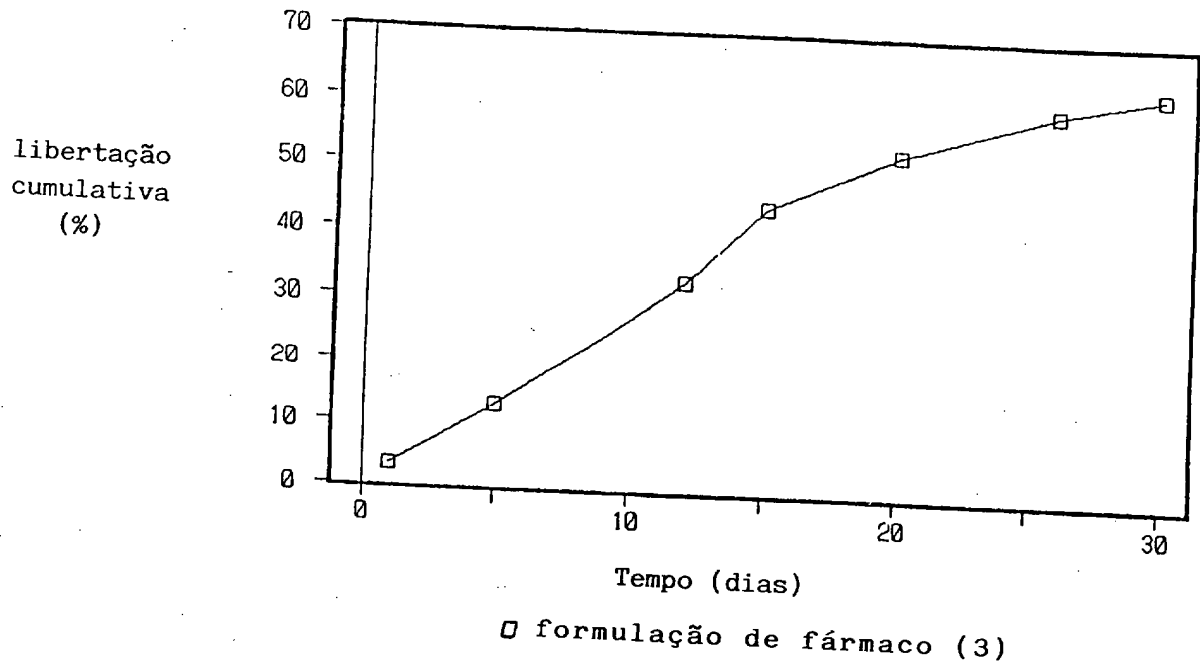
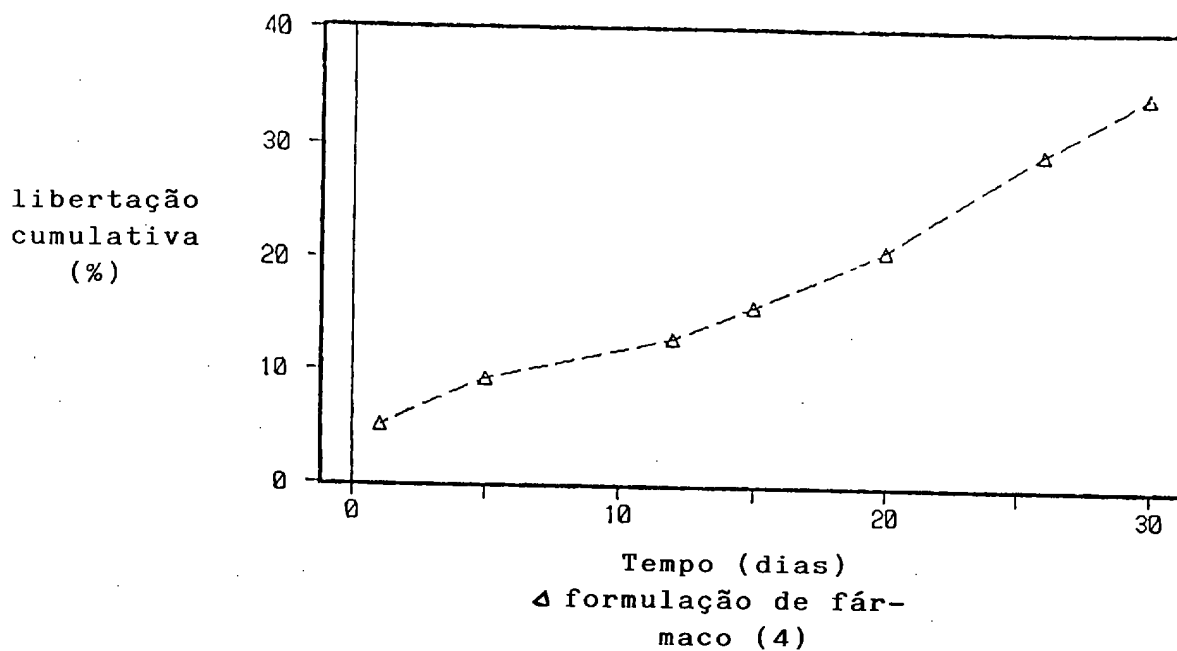
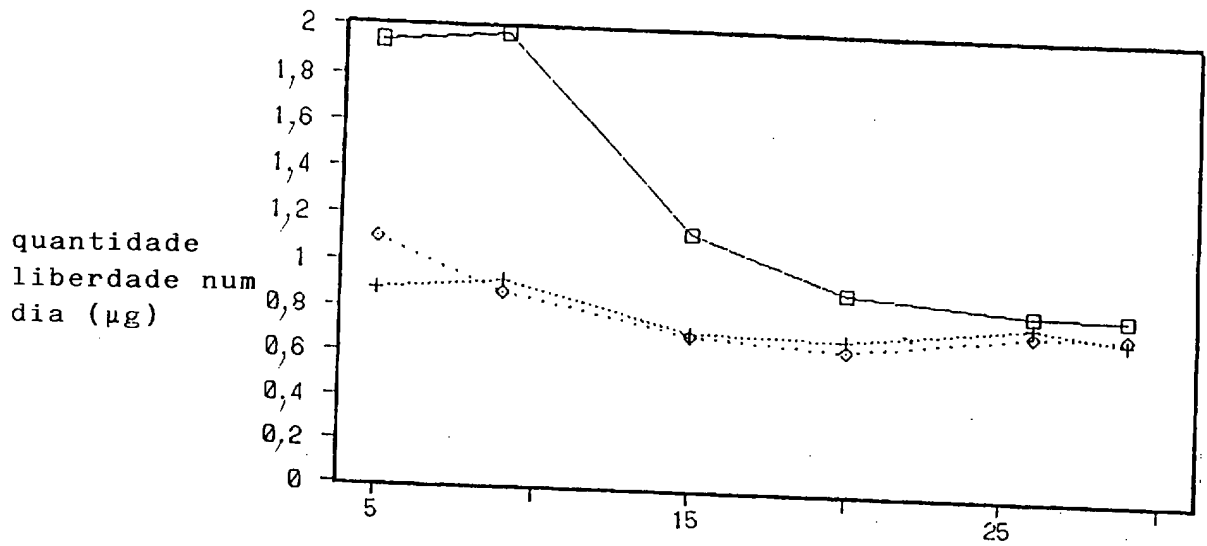


FIG. 5



unidade
(milhares)

Fig. 6



quantidade
liberdade num
dia (μg)

Tempo (dias)

- formulação de fármaco 8-1
- + formulação de fármaco 8-2
- ◇ formulação de fármaco 8-3

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de fármaco semelhante a bastonete tendo um comprimento axial, caracterizada por compreender:

- (a) uma camada interna não desintegrante tendo um diâmetro de secção transversal e uma circunferência em que a referida camada interna é compreendida por um material biocompatível que contém o fármaco solúvel em água uniformemente disperso; e
- (b) uma camada externa compreendida por um material biocompatível em que a referida camada externa rodeia a circunferência da camada interna sendo a camada externa impermeável à água e capaz de controlar o inchaço da camada interna;

em que a relação do comprimento axial da formulação de fármaco para o diâmetro de secção transversal da camada interna é de um ou mais e, pelo menos, uma das extremidades da camada interna é aberta de forma a entrar em contacto com um qualquer meio externo.

2. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser do tipo para implantação intracorporal.

3. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a camada interna ser compreendida por um material biocompatível seleccionado a partir do grupo constituído por poliésteres, poli(aminoácidos), silicones, copolímeros de etileno-acetato de vinilo e álcoois polivinílicos.

4. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a camada interna ser compreendida por um silicone.

5. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada

por a camada externa ser compreendida por um material biocompatível seleccionado a partir de um polímero hidrofóbico.

6. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a camada interna ser compreendida por um material biocompatível seleccionado a partir do grupo constituído por poliésteres, poli(aminoácidos), silicones, copolímeros de etileno-acetato de vinilo e álcoois polivinílicos, e a camada externa ser compreendida por um material biocompatível seleccionado a partir de um polímero hidrofóbico.

7. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a camada externa ser compreendida por um material biocompatível seleccionado a partir do grupo constituído por poliésteres, poli(aminoácidos) hidrofóbicos, polianidridos, silicones, politetrafluoroetilenos, polietilenos, polipropilenos, poliuretanas, poliacrilatos, polimetacrilatos e copolímeros de etileno-acetato de vinilo.

8. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a camada interna ser compreendida por um material biocompatível seleccionado a partir do grupo constituído por poliésteres, poli(aminoácidos), silicones, copolímeros de etileno-acetato de vinilo e álcoois polivinílicos, e a camada externa ser compreendida por um material biocompatível seleccionado a partir do grupo constituído por poliésteres, poli(aminoácidos) hidrofóbicos, polianidridos, silicones, politetrafluoroetilenos, polietilenos, polipropilenos, poliuretanas, poliacrilatos, polimetacrilatos e copolímeros de etileno-acetato de vinilo.

9. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por a camada externa ser compreendida por um silicone.

10. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por as duas camadas, interna e externa, serem compreendidas por silicone.

11. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a relação do comprimento axial da formulação de fármaco para o diâmetro de secção transversal da camada interna ser de dois ou mais.

12. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a relação do comprimento axial da formulação de fármaco para o diâmetro de secção transversal da camada interna ser de cinco ou mais.

13. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o fármaco ser seleccionado a partir do grupo constituído por péptidos, proteínas, glicoproteínas, polissacáridos e ácidos nucleicos.

14. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o fármaco ser seleccionado a partir do grupo constituído por citocinas, factores hematopoiéticos, hormonas, factores de crescimento, factores de adesão às células, imunossuppressores, enzimas, factores de coagulação sanguínea, proteínas envolvidas no metabolismo ósseo, anticorpos, agentes anti-cancerígenos, antibióticos, fármacos anti-inflamatórios e agentes alquilantes.

15. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por o fármaco ser seleccionado a partir do grupo constituído por citocinas, factores hematopoiéticos, hormonas, factores de crescimento, factores de adesão às células, imunossuppressores, enzimas, factores de coagulação sanguínea, proteínas envolvidas no metabolismo ósseo e anticorpos.

16. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por estar adicionalmente presente na camada interna um agente desagregante.

17. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 16, caracterizada por o agente desagregante ser selecionado a partir do grupo constituído por albumina, gelatina, sais e aminoácidos.

18. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 17, caracterizada por o fármaco ser seleccionado a partir do grupo constituído por citocinas, factores hematopoiéticos, hormonas, factores de crescimento, factores de adesão às células, imunossuppressores, enzimas, factores de coagulação sanguínea, proteínas envolvidas no metabolismo ósseo e anticorpos.

19. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a formulação de fármaco ter um diâmetro de secção transversal inferior ou igual a 5 mm e um comprimento axial inferior ou igual a 50 mm.

20. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a formulação de fármaco ter um diâmetro de secção transversal de 0,5 mm a 3 mm e um comprimento axial de 5 a 35 mm.

21. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a camada externa ter uma espessura de 0,05 mm a 3 mm.

22. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 19, caracterizada por a camada externa ter uma espessura de 0,10 mm a 1 mm.

23. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 19, caracterizada por a camada externa ter uma espessura de 0,15 mm a 0,2 mm.

24. Formulação de fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por as duas extremidades da camada interna serem abertas de forma a entrarem em contacto com o meio externo

25. Processo para controlar a velocidade de libertação de um fármaco a partir de uma formulação de fármaco semelhante a bastonete, por controlo da infiltração de água na formulação de fármaco, caracterizado por a referida formulação de fármaco ter um comprimento axial e compreender:

- (a) uma camada interna não desintegrante tendo um diâmetro de secção transversal e uma circunferência em que a referida camada interna é compreendida por um material biocompatível que contém o fármaco solúvel em água uniformemente disperso; e
- (b) uma camada externa compreendida por um material biocompatível em que a referida camada externa rodeia a circunferência da camada interna sendo a camada externa impermeável à água e capaz de controlar o inchaço da camada interna;

em que a relação do comprimento axial da formulação de fármaco para o diâmetro de secção transversal da camada interna é de um ou mais e, pelo menos, uma das extremidades da camada interna é aberta de forma a entrar em contacto com qualquer meio externo.

Lisboa, 29 de Março de 2000



LUDGERO LOURENÇO
ENGENHEIRO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Av. Ant. Aug. de Aguiar, 80 - r/c Esq.
1050-018 LISBOA