

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 95.141

NOME: YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.,LTD., japonesa,
industrial, com sede em No.3-11,Nihonbashihoncho
2-chome, chuo-ku,Tokyo, Japão

EPÍGRAFE: "DISPOSITIVO DE RETENÇÃO GÁSTRICA"

INVENTORES: TAKASHI SONOBE; SHUNSUKE WATANABE; MASATAKA
KATSUMA; NARUSHI TAKAMATSU; YUTAKA KONNO e
HIROKAZU TAKAGI

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

31 de Agosto de 1989 sob o No.Hei.1-225245 no Japão

95.401



YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
"DISPOSITIVO DE RETENÇÃO GÁSTRICA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um dispositivo de retenção gástrica, caracterizado por compreender uma peça moldada que compreende uma combinação ou uma mistura formada por uma substância com memória de forma (A) e por uma substância biopermeável (B), apresentando a referida peça moldada dimensões e resistência suficientes para ficar retida no estômago durante um tempo de permanência bem definido.

O dispositivo de retenção gástrica característico do presente invento apresenta uma forma própria para não dificultar a passagem dos alimentos no interior do estômago e é capaz de poder ser dobrado de maneira a ficar com dimensões próprias para poder ser administrado, e é especialmente próprio para ser utilizado num sistema de libertação de droga.

CAMPO DE APLICAÇÃO DO INVENTO

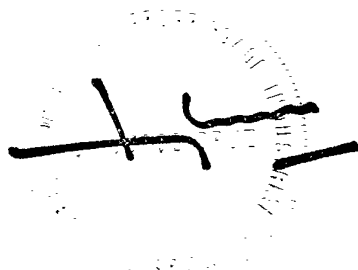
O presente invento diz respeito a um dispositivo de retenção gástrica. Mais precisamente, o presente invento diz respeito a um novo dispositivo de retenção gástrica que é capaz de fazer com que uma droga se mantenha retida no estômago durante um determinado período de tempo bem definido e que é expelido depois de ter passado um período de tempo bem definido.

TÉCNICA ANTERIOR

Como dispositivos de retenção gástrica que é suposto serem capazes de fazer com que uma droga se mantenha retida no estômago durante um período de tempo bem definido depois de se ter procedido à sua administração, são já conhecidos um retentor compreendendo uma composição (patente U.S. No. 4.126.672) constituída por uma substância de elevado peso molecular que é promotora de formação de gel (hidroxipropilmetil-celulose, etc.) e por óleo de sementes de algodão hidrogenado, no seio da qual se acha contida uma droga, e que é concebido de maneira a ter um peso específico igual ou inferior a 1 e a flutuar no interior do estômago, de maneira que é suposto proporcionar um tempo mais longo de permanência da droga no estômago (do tipo flutuante); um retentor formulado com um componente que é polialilamina (por exemplo, PAA-HCl-H fabricado pela Nitto Spinning Co., Ltd.) ou uma substância aniônica de elevado peso molecular (por exemplo, polímero carboxivinílico) e que tem capacidade de adesão às membranas mucosas (por exemplo, pedidos de patente japoneses Nos. 62-132830 e 62-77335 deixados abertos à inspecção pública), ou um retentor compreendendo uma composição constituída por uma substância de elevado peso molecular solúvel em água (por exemplo, óxido de polietileno, álcool polivinílico) e um óleo (por exemplo, triglicerídeo de cadeia média), de maneira que depois de

se ter procedido à administração vai-se formar uma camada de gel própria para controlar a libertação da droga e, ao mesmo tempo, retardar a mobilidade da droga no interior do tracto gastrintestinal através da sua aderência à membrana mucosa (do tipo de adesão à membrana mucosa); um retentor que é obtido comprimindo-se um dispositivo de retenção de droga do tipo de retenção gástrica, que é moldado a partir de um polímero erodível, de maneira a que este vá ficar reduzido a dimensões substancialmente menores e depois encerrando-se o dispositivo no interior de uma cápsula, indo o dispositivo de retenção recuperar a forma que tinha antes de ser encerrado na cápsula graças à elasticidade do polímero acompanhada pela dissolução da cápsula no interior do estômago depois de se ter procedido à administração (do tipo expansível, pedido de patente japonês No. 62-26215 deixado aberto à inspecção pública); um retentor que utiliza fibras ou faixas de dimensões específicas (do tipo com fibras, pedidos de patente japoneses Nos. 63-23815 e 2-29268 deixados abertos à inspecção pública); e outros retentores de tipo semelhante.

Fazendo, entre todos estes dispositivos, referência ao retentor do tipo flutuante, chama-se a atenção para o facto de que apesar de o seu peso específico ser controlado, o tempo de permanência gástrico não é afectado mas a influência é bastante mais importante a partir de um estado de jejum ou de alimentado [P. Gruber, et al., Journal of Pharmaceutical Science, 76, 117-122 (1987); S. Sangekar, et al., Indian Journal of Pharmacy, 35, 187-191 (1987)]. No caso dos retentores do tipo com capacidade de adesão às membranas mucosas, o tempo de permanência gástrica é curto e o tempo de permanência é extremamente variável. Os retentores do tipo expansível e do tipo com fibras apresentam problemas que implicam a utilização de um sistema de fixação especial ou de um sistema de detenção próprio para fazer com que o material elástico se mantenha no estado comprimido e,



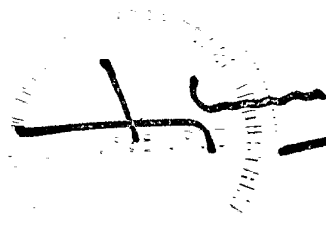
dependendo da maneira como são manipulados, pode haver o perigo de a força de detenção deixar de exercer a sua acção antes de se proceder à realização da operação de administração ou durante a realização dessa mesma operação de administração e, além disso, pode ter lugar uma deformação plástica ou verificar-se uma diminuição da elasticidade, o que vai fazer com que a recuperação da forma inicial não seja feita em grau suficiente.

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELO INVENTO

Por conseguinte, um dos objectivos do presente invento consiste em proporcionar um dispositivo de retenção gástrica que seja capaz de assegurar a retenção da droga no estômago durante um período de tempo bem definido. Outro objectivo do presente invento é aquele que consiste em proporcionar um dispositivo de retenção gástrica que seja capaz de manter com segurança a forma de uma dosagem de pequenas dimensões antes de se proceder à administração e, ao mesmo tempo, que seja capaz de recuperar facilmente a sua forma original quando já se encontra no interior do estômago, depois de se ter procedido à administração, através da utilização de uma substância com memória de forma. Um outro objectivo do presente invento é aquele que consiste em proporcionar um dispositivo de retenção gástrica que seja capaz de controlar com facilidade o tempo de permanência gástrica através da escolha de uma substância bioerodível e/ou de um tratamento de revestimento.

MEIOS DE RESOLUÇÃO DOS PROBLEMAS

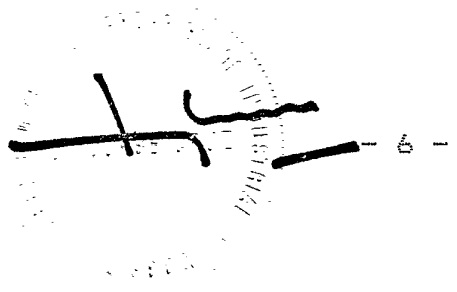
O presente invento diz respeito a um sistema de retenção gástrica (composição), a um dispositivo de retenção gástrica e a um retentor de drogas gástrico compreendendo uma peça moldada que compreende uma combinação ou uma mistura formada por uma

 - 5 -

substância com memória de forma e por uma substância biodegradável, apresentando a referida peça moldada uma forma, umas dimensões e uma resistência suficientes para ficar retida no estômago durante um tempo de permanência bem definido.

O termo "substância com memória de forma", tal como ele é aqui utilizado, refere-se a uma substância que apresenta ao mesmo tempo uma estrutura de ligações cruzadas e uma estrutura cristalina a uma temperatura inferior à do seu ponto de fusão mas que apresenta uma estrutura amorfa a uma temperatura superior à do seu ponto de fusão e que tem uma elasticidade semelhante à da borracha, ou a uma substância que apresenta um ponto de transição para vidro (T_g) com um valor próximo ao da temperatura ambiente e que apresenta uma grande variação do valor do módulo de elasticidade a temperaturas de valor próximo ao de T_g . Constituem exemplos dessas substâncias o polinorborneno (NORSOREX^R, fabricado pela Nippon Zeon Co., Ltd.) (contendo um agente que combate a senilidade) e respectivos derivados, o poliuretano (DIARY^R, fabricado pela Mitsubishi Heavy Industry Co., Ltd.), o transpoliisopreno (KURAPRENE^R, fabricado pela Kuraray Co., Ltd.), o polímero híbrido do tipo estireno (ASMER^R, fabricado pela Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), o copolímero de etileno-acetato de vinilo, a policaprolactona, o polietileno de cadeia cruzada, a poliamida, o vinilideno polifluorado, etc. De entre estas substâncias, são utilizadas no presente invento aquelas que apresentam um ponto de fusão ou um ponto de transição para vidro (T_g) com um valor próximo ao da temperatura corporal e uma carga máxima a temperaturas de valor próximo ao da temperatura corporal de valor compreendido entre 150 e 3.000 g (medida pelo método descrito no Exemplo de Referência 1).

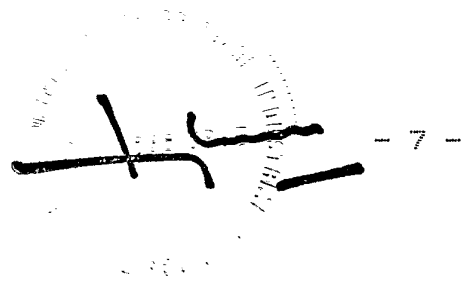
No caso do poliuretano, pode-se alterar o valor de T_g e as características físicas alterando o tipo do isocianato ou do



poliol de que é constituído o poliuretano, o tipo do agente de extensão de cadeia, a relação de formulação, etc. O termo "poliuretano", tal como é utilizado no presente invento, diz respeito ao elastómero de uretano que se acha descrito, por exemplo, no pedido de patente japonês No. 1-264829 deixado aberto à inspecção pública e às respectivas misturas que apresentem as características físicas que foram anteriormente descritas.

O termo "substância bioerodível" diz respeito a uma substância que apresenta uma flexibilidade e uma resistência limitadas mas que quando é posto em contacto com fluidos corporais vai aumentar gradualmente de volume e derreter-se perdendo a sua forma inicial. Constituem exemplos de substância erodível capaz de poder ser utilizada no dispositivo de retenção gástrica característico do presente invento o óxido de polietileno, o álcool polivinílico, a celulose solúvel (HPC, HP-MC, MC, HPMCP, CAP, etc.), o álcool etileno-vinílico, o copolímero de etileno-ácido maleico, o poliacrilato, o copolímero de ácido metacrílico, uma mistura de copolímero de ácido metacrílico e de copolímero de aminoalquil-metacrilato, a policaprolactona, o poli(orto)éster, o poliuretano, o PVP, a polilactona, a poliamida, o polipeptídeo, a gelatina, o poliacrilonitrilo, o poliéster, etc. Estas substâncias podem ser usadas separadamente ou numa combinação adequada de duas ou mais dessas mesmas substâncias.

O dispositivo de retenção gástrica característico do presente invento é uma peça moldada compreendendo a substância com memória de forma e a substância bioerodível que são combinadas ou misturadas uma com a outra. A fim de se melhorar a aderência e de se poder controlar a resistência, podem também ser utilizadas adequadas substâncias adesivas. O dispositivo de retenção gástrica, quando considerado na sua totalidade, apresenta uma forma e umas dimensões suficientes para impedirem que o



dispositivo possa passar através do piloro, mas depois de a substância bioerodível se ter libertado no interior do corpo, o dispositivo vai ficar com uma forma e umas dimensões tais que lhe permitem a passagem através do piloro. O dispositivo característico do presente invento assume geralmente uma forma que compreende pelo menos três braços que a partir do centro do dispositivo se estendem na mesma direcção planar ou estérica (por exemplo, a forma de um Y, a forma de uma cruz, a forma de um tetrápode, etc.), a forma de um anel, ou uma forma circular ou cilíndrica. A referida forma vai de preferência determinar a existência de um espaço livre através do qual pode passar o conteúdo gástrico. Em seguida irá ser feita com referência aos desenhos anexos uma descrição mais pormenorizada da constituição do dispositivo característico do presente invento.

O dispositivo que se acha representado na Fig. 1 e na Fig. 2 constitui um exemplo de um dispositivo em forma de Y e em forma de cruz, respectivamente, compreendendo uma combinação constituída pela substância com memória de forma e pela substância bioerodível. A parte (a) formada pela zona onde os três ramos (braços) ou os quatro ramos (braços) do dispositivo se cruzam é constituída pela substância com memória de forma. Uma vez que esta parte é uma parte que deverá ser expulsa do estômago, as suas dimensões não deverão ser superiores àquelas que lhe possam permitir a passagem através do piloro ou de outros tractos gastrintestinais e o seu diâmetro mais pequeno é geralmente de 2 cm ou menos, de preferência entre cerca de 0,5 e cerca de 1,5 cm. A parte (b) correspondente à ponta de cada braço é constituída pela substância bioerodível. O comprimento desta parte apresenta um valor entre 1 cm e 3 cm, que é controlado de maneira a que o diâmetro mais pequeno do sistema, quando este é considerado na sua totalidade, apresente um valor entre 2 e 7,1 cm. A parte (c) correspondente à zona da junta é formada pela

ligação física ou pela ligação feita por meio de um agente de fusão ou por meio de uma substância adesiva. O agente de fusão é uma substância que tem uma forte afinidade com as substâncias de que são formadas as partes (a) e (b) e que é escolhida de uma maneira adequada em função das referidas substâncias. Constituem exemplos do agente de fusão o poliuretano, o polímero de etileno-acetato de vinilo, etc. Como substância adesiva pode ser utilizada uma substância composta por uma resina epoxi ou por uma resina de ciano-acrilato.

O retentor ou a composição característica do presente invento deve ter uma resistência capaz de fazer com que o referido retentor possa ficar retido no interior do estômago durante um período de tempo bem definido, contrariando o efeito da motilidade gástrica. A fim de se obter um retentor em forma de Y ou em forma de cruz dotado de uma tal resistência, pode utilizar-se um componente que apresente uma carga máxima de valor compreendido entre 150 e 3.000 g (quando medida pelo método descrito no Exemplo de Referência 1) a uma temperatura de valor próximo ao da temperatura corporal. No caso de se utilizar, por exemplo, o polinorboreneno, é necessário que a espessura do braço seja de pelo menos 0,5 mm, de preferência cerca de 2,8 mm, e que a largura do braço seja de pelo menos 2 mm, de preferência cerca de 2,8 mm. Neste caso é também considerada como incluída no âmbito do presente invento uma forma dobrada segundo um ângulo adequado, por exemplo, entre 0 e 60°, em direcção à parte de trás da folha de papel onde se acha desenhada a Figura 3 (a) dos desenhos anexos.

O dispositivo que se acha representado na Figura 3 (b) compreende 4 braços que se estendem segundo a direcção estérica. Na parte central do anteriormente referido dispositivo em forma de Y, é adicionada uma parte em forma de pilar constituída pela

substância com memória de forma ou por uma substância convencional farmacologicamente aceitável; no caso de ser utilizada a substância com memória de forma, na parte correspondente à ponta da referida parte em forma de pilar vai ser também aplicada por meio de um processo de aderência uma substância bioerodível.

O dispositivo que se acha representado na Figura 7 mostra um exemplo de uma peça moldada compreendendo uma mistura formada pela substância com memória de forma e pela substância bioerodível. Este dispositivo em forma de Y ou em forma de cruz apresenta a substância bioerodível em três camadas, indo a substância com memória de forma que se apresenta dividida em tiras paralelas umas às outras ser disposta entre as três camadas de maneira a que as referidas tiras que se acham colocadas entre duas camadas vão formar uma treliça com as referidas tiras que se acham colocadas entre outras duas camadas. A espessura da camada de substância bioerodível deverá ter de preferência um valor de cerca de 0,5 mm. É conveniente que a substância com memória de forma que se apresenta dividida em tiras paralelas umas às outras tenha uma espessura de cerca de 0,5 mm e uma largura de cerca de 2 mm. Esta substância que se apresenta sob a forma de tiras paralelas é disposta entre as finas camadas de substância bioerodível a intervalos de 0,5 mm a 2 mm e de maneira a que as tiras que se acham colocadas entre duas camadas de substância bioerodível vão formar uma treliça com as tiras que se acham colocadas entre outras duas camadas de substância bioerodível. O assim constituído conjunto formado pela substância com memória de forma disposta em forma de treliça e pelas camadas de substância bioerodível vai ser submetido a um processo de moldagem por compressão térmica. O retentor obtido através deste processo vai desintegrar-se em pequenos fragmentos constituídos pela substância com memória de forma à medida que a erosão gástrica vai avançando e, por conseguinte, a sua expulsão de dentro do tracto

digestivo torna-se fácil. Outra forma de construção do dispositivo de retenção gástrica de acordo com o presente invento é aquela que é constituída por uma peça moldada compreendendo uma mistura homogênea formada pela substância com memória de forma e pela substância bioerodível. A relação da mistura entre estas substâncias deve encontrar-se dentro de limites capazes de fazer com que seja possível manter a força de recuperação da substância com memória de forma. De uma maneira geral são utilizadas entre 1 e 4 partes de substância bioerodível para 1 parte de substância com memória de forma.

Acabou de ser feita a descrição do dispositivo característico do presente invento. A fim de se poder efectuar o controlo do grau de erosão do dispositivo, este também pode ser revestido. O revestimento pode ser aplicado sobre a totalidade da superfície do dispositivo ou aplicado apenas sobre a parte que é constituída pela substância bioerodível. Como agente de revestimento pode ser utilizada qualquer substância que seja geralmente utilizada na preparação de preparações farmacêuticas. Entre os exemplos preferenciais do agente de revestimento encontram-se incluídos o Eudragit RS (marca do produto fabricado pela Rohm & Haas Co., Ltd., componente: 1:2:0,1 copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo e metacrilato de trimetilamónio-etilo), o Eudragit L (marca do produto fabricado pela Rohm & Haas Co., Ltd., componente: 1:1 copolímero de metacrilato de metilo e metacrilato de metilo), o Eudragit S (marca do produto fabricado pela Rohm & Haas Co., Ltd., componente: 2:1 copolímero de metacrilato de metilo e ácido metacrílico), o Eudragit L30D-55 (marca do produto fabricado pela Rohm & Haas Co., Ltd., componente: 1:1 copolímero de acrilato de etilo e ácido metacrílico), o Etocel (marca do produto fabricado pela Dow Chemicals), o TC-5 (marca do produto fabricado pela Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., componente: hidroxipropilmetil-celulose), o ftalato de

hidroxipropilmetil-celulose (JP XI), o ftalato de acetato de celulose (JP XI), a goma-laca (JP XI), etc. Estas substâncias podem ser usadas separadamente ou sob a forma de uma mistura adequada dessas mesmas substâncias. Caso seja necessário e desejado, também lhes pode ser adicionado um plastificante. Entre os exemplos do plastificante encontram-se incluídos a triacetina, o Macrogol 400, o citrato de trietilo, o Tween 80, o óleo de ricino, etc.

O dispositivo característico do presente invento é administrado dobrando-se o dispositivo de maneira a que este vá ficar com dimensões próprias para poder ser administrado. O dispositivo é dobrado na zona da parte que é constituída pela substância com memória de forma. No caso de administração oral, o dispositivo dobrado pode ser administrado tal e qual; em alternativa, o dispositivo é encerrado no interior de uma cápsula e a cápsula é que irá então ser administrada. Além disso, o dispositivo dobrado pode ser também revestido com agentes de revestimento convencionais tais como a hidroxipropilmetil-celulose, a hidroxipropil-celulose, a metil-celulose, ou outras substâncias semelhantes.

A fim de se dotar o dispositivo característico do presente invento com um componente contendo uma droga, o referido componente que já foi submetido a um tratamento próprio para lhe conferir a forma de uma dosagem de libertação gradual vai ser obrigado a aderir ao dispositivo ou ser aplicado no dispositivo. Para o tratamento próprio para se obter a forma de uma dosagem de libertação gradual é adoptada a técnica convencional que é utilizada para preparar preparações duráveis. Por exemplo, é preparado um comprimido de libertação gradual que vai ser depois fixado ao retentor.

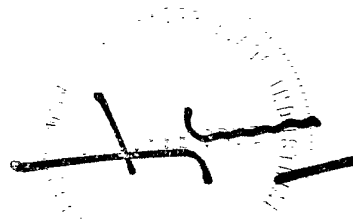
A preparação que se destina ser fixada ao dispositivo pode ser fixada na zona do braço ou no centro da parte do retentor que é constituída pela substância com memória de forma. O método de fixação da preparação ao dispositivo pode variar em função da forma da preparação; no caso de, por exemplo, um comprimido, no centro da parte constituída pela substância com memória de forma é proporcionada a existência de um alojamento com a forma de um encaixe onde o comprimido vai ser colocado. Em alternativa, no braço do dispositivo pode ser aplicado um elemento que contém uma droga de maneira a que esse elemento vá formar uma camada sobre esse mesmo braço, sendo essa aplicação feita por meio de um processo de vazamento, de imersão ou de revestimento convencional por meio de pulverização.

No caso da presente memória descritiva, o método de vazamento diz respeito ao método que se descreve a seguir. A droga é misturada com uma única base ou com uma pluralidade de bases que apresentam um ponto de fusão mais elevado do que a temperatura ambiente. A mistura é aquecida até fundir ou formar uma suspensão. O material em fusão ou em suspensão é imediatamente vazado para o interior de um molde com a forma desejada e, ao mesmo tempo, a parte do braço da composição de retenção gástrica característica do presente invento é introduzida no interior do molde. Depois de ter arrefecido até à temperatura ambiente, o molde é extraído. Como base pode ser utilizada qualquer substância que seja utilizada como aditivo de drogas, que seja capaz de aderir à parte do braço do dispositivo e cujo ponto de fusão seja mais elevado do que a temperatura ambiente. A base é escolhida de maneira a obter-se um adequado grau de libertação, em função das características físicas das drogas. Constituem exemplos específicos da referida base os óleos e as gorduras, os ácidos gordos superiores, os alcoóis superiores, os ésteres de ácidos gordos superiores e as misturas desses produtos. A fim de se conseguir

obter um mais adequado grau de libertação das drogas, pode ser também aplicado um revestimento conhecido sobre a camada de droga assim formada por meio do método de vazamento próprio para o controlo da libertação.

No caso da presente memória descritiva, o método de imersão diz respeito ao método que se descreve a seguir. A droga e a base são suspensas ou dissolvidas em água ou num solvente orgânico. A parte do braço da composição de retenção gástrica característica do presente invento é mergulhada na suspensão ou na solução durante um curto período de tempo e depois é retirada. Imediatamente a seguir, o solvente é removido por meio de aquecimento ou de secagem ao ar de maneira a que a droga e a base se vão precipitar sobre a superfície do braço e aderir a essa mesma superfície. Os processos de imersão e de remoção do solvente vão ser aplicados repetidas vezes de modo a que sobre a superfície do braço se vão obter camadas acumuladas contendo a droga. A base utilizada é escolhida de entre as substâncias que podem ser usadas como aditivos de drogas e que tenham a capacidade de aderir facilmente à parte do braço da composição depois de se ter procedido à remoção do solvente, de maneira a conseguir-se obter um adequado grau de libertação em função das características físicas das drogas. Entre os exemplos específicos destas substâncias encontram-se incluídas aquelas que foram exemplificadas na presente memória descritiva como agentes de revestimento. Qualquer solvente pode ser utilizado sem qualquer restrição especial desde que seja capaz de realizar uma suspensão com essas substâncias ou de dissolver essas substâncias e que possa ser removido por meio de aquecimento ou de secagem ao ar.

No caso de o componente droga poder ser misturado com a substância bioerodível, o componente droga pode também ser formulado na substância bioerodível.



Quando a composição característica do presente invento é aplicada no âmbito clínico, vai-se produzir uma sensação de saciedade a seguir à sua administração e por esse motivo é de esperar que a composição seja utilizada no tratamento da obesidade. A composição característica do presente invento não é apenas aplicável como uma droga para o tratamento de doenças associadas ao estômago ou aos tractos gastrintestinais tais como o intestino delgado, o cólon, etc., mas também aplicável a todas as drogas capazes de poderem ser absorvidas através do tracto digestivo e que necessitem de manter uma certa concentração no sangue durante um determinado período de tempo.

O dispositivo é aplicável, por exemplo, ao hidrocloreto de Pirenzepina para o tratamento de doenças associadas ao tracto digestivo; ao hidrocloreto de Ambroxol, à Teofilina e ao fumarato de Cetotifeno como antitússicos e como expectorantes; ao Alopurinol e à Benzobromarona para o tratamento da arritmia; ao hidrocloreto de Nicardipina e à Nifedipina como vasodilatadores; à Terfenadina para o tratamento de doenças alérgicas (rinite, alergia aos pólenes); ao hidrocloreto de Eperisona como anti-spasmódico; ao citrato de Tamoxifeno como agente anticanceroso, ao mesilato de Bromocriptina como anti-parkinsónico, etc.

MÉTODOS DE FABRICO

Os dispositivos característicos do presente invento podem ser fabricados por meio de uma série de processos diferentes, por exemplo, de acordo com os processos que se indicam a seguir.

(1) O material com memória de forma ou a parte que contém esse material é aquecido o suficiente para que se forme a estrutura em forma de ponte ou que comece a dar-se a fusão, e a

forma que se pretende conferir ao dispositivo é construída por meio da aplicação de pressão seguida de arrefecimento sob pressão até uma temperatura inferior a T_g ou à do ponto de fusão a fim de se fixar a forma. Em seguida, uma parte constituída por um material bi-erodível, cuja forma foi previamente fixada, vai ser unida à anteriormente obtida parte constituída pelo material com memória de forma através da utilização de um adequado agente adesivo e/ou da aplicação de um método de fixação mecânica.

(2) Um material com memória de forma e de forma filamentar e um material bi-erodível vão ser postos em contacto mútuo de maneira a determinarem a formação de uma matriz axadrezada ou em forma de rede, e a forma que se pretende conferir ao dispositivo é construída por meio da aplicação de uma moldagem por compressão. Caso seja necessário, pode ser combinado um adequado agente adesivo.

(3) Um material com memória de forma e um material erodível são postos juntamente um com o outro no interior de um molde metálico, e a forma que se pretende conferir ao dispositivo é construída de acordo com o método anteriormente referido na alínea (1). Neste caso os dois materiais podem ser misturados e depois colocados no interior de um molde metálico ou então podem ser colocados separadamente de modo a promover-se a formação de superfícies de contacto entre ambos os materiais. Entre estas superfícies pode ser aplicada uma substância com afinidade com ambos os materiais, a fim de unir os dois materiais um ao outro.

Para o fabrico do referido dispositivo pode ser utilizado qualquer equipamento de fabrico de produtos de material plástico, por exemplo, uma máquina de moldagem por compressão, uma máquina de moldagem por extrusão, uma máquina de moldagem por injeção, etc.

No caso de o sistema assim obtido ir ser submetido à aplicação de um revestimento a fim de se poder controlar o processo de libertação da droga, o referido revestimento pode ser aplicado sobre a parte constituída pelo material bioerodível ou sobre a totalidade do sistema.

A fim de se proceder à dobragem do sistema assim preparado, o sistema vai ser submetido à aplicação de uma força exterior a uma temperatura superior à do ponto de fusão ou à temperatura T_g da substância com memória de forma a fim de lhe ser conferida a forma de acabamento pretendida. Em seguida o sistema vai ser arrefecido a uma temperatura com um valor próximo ao da temperatura ambiente que reina nesse momento. A fim de fazer com que a sua administração se torne mais fácil, o sistema também pode ser revestido com um componente convencionalmente utilizado ou ser encerrado no interior de uma cápsula.

EFEITOS DO INVENTO

O sistema característico do presente invento pode ser acabado de maneira a ficar com uma forma de pequenas dimensões capaz de fazer com que o sistema possa ser administrado com facilidade, por meio de dobragem da parte constituída pelo material com memória de forma. Essa forma de pequenas dimensões não se vai manter à custa de qualquer constrangimento do material elástico, de modo que não existe o perigo de se dar uma libertação do constrangimento antes de se proceder à operação de administração. Além disso, o sistema pode recuperar a sua forma original quando, já depois de ter sido administrado, se encontra no interior do estômago. O sistema característico do presente invento pode realizar com facilidade o controlo do tempo de permanência gástrica do retentor, uma vez que o período de tempo ao longo do qual se produz a erosão pode ser controlado através

da escolha adequada da substância bioerodível e/ou do revestimento da substância bioerodível com um adequado agente de revestimento.

EXEMPLOS

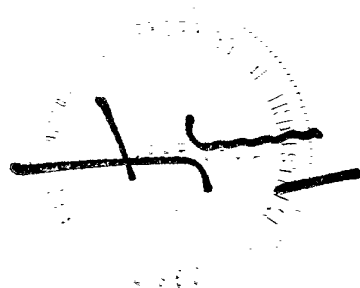
Acabou de ser feita a descrição do sistema de retenção gástrica característico do presente invento. O presente invento irá ser a seguir descrito de uma maneira mais pormenorizada com referência aos exemplos.

Nos exemplos de referência irão ser apresentados os valores da resistência à flexão que umas placas achatadas feitas com a substância com memória de forma que é utilizada no presente invento apresentam para vários valores da espessura, e os resultados de um ensaio de retenção gástrica realizado com amostras em forma de Y e em forma de cruz preparadas a partir das referidas placas achatadas.

Exemplo de Referência 1:

(a) Preparação de uma placa achatada de polinorborneno e determinação da resistência à flexão da placa achatada:

Depois de se ter submetido 2 g de polinorborneno a uma moldagem por compressão a uma temperatura de 150°C e sob uma pressão de 100 kg/cm², a peça moldada foi arrefecida até à temperatura ambiente a fim de dar origem a um disco achatado com uma espessura de 1 mm e um diâmetro de 5 cm. O disco foi depois cortado de maneira a dar origem a uma placa achatada com uma espessura de 1 mm, um comprimento de 35 mm e uma largura de 10 mm.



De uma maneira idêntica foram obtidas placas rectangulares achatadas com uma espessura de 1,5 mm e de 2 mm a partir de 3 g e de 4 g de polinorborneno, respectivamente.

Com estas placas achatadas rectangulares foi determinada a carga máxima (força máxima necessária para dobrar ou partir a placa achatada) num banho de água a 37°C de uma maneira semelhante àquela que foi usada no "Método de ensaio para determinação do ponto de cedência dos plásticos aos esforços de flexão (JIS, K7116)". O dispositivo utilizado foi o Reómetro NRN-2010J-CW fabricado pela Fudo Co., Ltd. A velocidade do ensaio foi de 2 cm/min e o intervalo entre os apoios foi de 25 mm.

(b) Preparação de uma amostra em forma de cruz feita de polinorborneno e ensaio de retenção gástrica da amostra:

O disco achatado com uma espessura de 1 mm e um diâmetro de 5 cm que foi obtido na alínea (a) foi cortado de maneira a obter-se uma amostra em forma de cruz com o diâmetro mais pequeno de 3 cm e uma largura de 4 mm. A amostra foi dobrada à temperatura de 40°C. Depois de ter arrefecido até à temperatura ambiente, a amostra foi encerrada no interior de uma cápsula de dimensão No. 0.

De uma maneira idêntica foram preparadas amostras em forma de cruz a partir de placas achatadas com uma espessura de 1,5 mm e de 2 mm, respectivamente.

Cada uma destas três amostras em forma de cruz foi administrada a um cão de raça Bigle (pesando entre 12 e 16 kg) tanto no estado de jejum como no estado de alimentado. Vinte e quatro horas após administração, foi introduzido um gastrendoscópio para se observar o conteúdo do estômago.

Os resultados obtidos na medição da carga máxima no caso (a) anteriormente descrito e o resultado do ensaio de retenção gástrica determinado no caso (b) encontram-se representados a seguir.

Quadro 1: Resistência à flexão e retenção gástrica da peça de amostra

Espessura	Peca de amostra	Resistência à flexão	Retenção gástrica (grau de retenção %) (amostra: 3 cm no diâmetro mais pequeno; em forma de cruz, 24 horas)	
			Em jejum	Alimentado
1 mm		252 g	50 (3/6)*	67 (4/6)
1,5 mm		690 g	71 (5/7)	100 (6/6)
2 mm		1.282 g	100 (6/6)	100 (6/6)

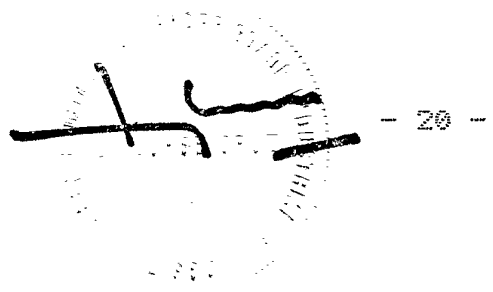
* Os números dentro de parêntesis indicam o número de cães com retenção gástrica/o número total de cães submetidos a ensaio.

Estes resultados revelam que quando é ensaiada sob condições idênticas às deste exemplo de referência, a placa rectangular precisa de ser submetida a uma carga máxima de 690 g ou mais a fim de fazer com que o dispositivo se mantenha retido no estômago durante um período igual ou superior a 24 h no estado de alimentado.

Exemplo de Referência 2:

(a) Preparação de uma amostra em forma de Y feita de polinorborneno e ensaio de retenção gástrica da amostra:

O disco achatado com uma espessura de 1 mm que foi obtido na alínea (a) do Exemplo de Referência 1 foi cortado de



maneira a obter-se uma amostra em forma de cruz com o diâmetro mais pequeno de 3 cm e uma largura de 4 mm.

De uma maneira idêntica foram preparadas amostras em forma de Y a partir de placas achatadas com uma espessura de 1,5 mm.

Com estas amostras em forma de Y foi determinada a carga máxima (duas direcções: vertical e horizontal em relação ao plano das amostras em forma de Y) num banho de água a 37°C utilizando o Reómetro NRN-2010J-CW (velocidade do ensaio: 2 cm/min; diâmetro do cilindro: 2,5 cm.

(b) Ensaio de retenção gástrica da amostra em forma de Y feita de polinorborneno:

Os dois tipos de amostras em forma de Y que foram obtidas na alínea (a) foram dobradas à temperatura de 40°C. Depois de terem arrefecido até à temperatura ambiente, as amostras foram encerradas no interior de cápsulas de dimensão No. 0.

Ensaio de retenção gástrica:

Seis cães de raça Bigle foram mantidos em jejum durante o período de 1 dia. Trinta minutos depois de os cães terem sido alimentados com um alimento sólido, cada um dos materiais a ensaiar foi administrado aos animais juntamente com 50 ml de água. Doze horas e vinte e quatro horas após se ter procedido a esta administração, foi introduzido um gastrendoscópio para se proceder à contagem do número de materiais a ensaiar que se encontravam ainda retidos no estômago.

Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 2 que se apresenta a seguir.

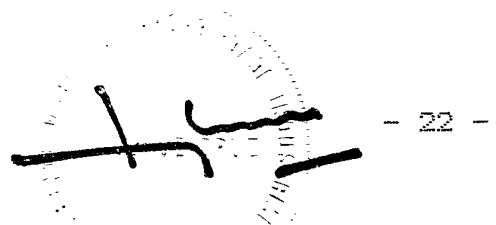
Quadro 2

<u>Espessura</u>	<u>Resistência (g)</u>		<u>Retenção gástrica (grau de retenção %)</u>	
	<u>Vertical</u>	<u>Horizontal</u>	<u>12 Horas</u>	<u>24 Horas</u>
1,0 mm	104	280	83 (5/6)*	67 (4/6)
1,5 mm	323	378	100 (6/6)	100 (6/6)

* Os números dentro de parêntesis indicam o número de cães com retenção gástrica/o número total de cães submetidos a ensaio.

Exemplo de Referência 3:

Um disco achatado, com uma espessura de 2 mm, feito de polinorborneno e obtido de uma maneira idêntica à da alínea (a) do Exemplo de Referência 1, foi cortado de maneira a preparar-se uma amostra em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 3 cm e uma largura de 2 mm. A amostra foi dobrada à temperatura de 40°C. Depois de ter arrefecido até à temperatura ambiente, a amostra foi encerrada no interior de uma cápsula de dimensão No. 1.



De uma maneira idêntica foi preparada uma amostra em forma de Y com uma espessura de 2,5 mm, uma largura de 2,5 mm e com o diâmetro mais pequeno de 3 cm, e uma amostra em forma de Y com uma espessura de 2,8 mm, uma largura de 2,8 mm e com o diâmetro mais pequeno de 3 cm, cada uma das quais foi encerrada no interior de uma cápsula de dimensão No. 1.

Ensaio de retenção gástrica:

Foi feito um ensaio de retenção gástrica para as anteriormente referidas amostras em forma de Y utilizando o mesmo método que foi utilizado no caso do Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 3 que se apresenta a seguir.

Quadro 3

<u>Espessura</u>	<u>Resistência (g)</u>		<u>Retenção gástrica (grau de retenção %)</u>	
	<u>Vertical</u>	<u>Horizontal</u>	<u>12 Horas</u>	<u>24 Horas</u>
2,0 mm	350	90	33 (2/6)*	33 (2/6)
2,5 mm	382	128	83 (5/6)	83 (5/6)
2,8 mm	886	250	100 (6/6)	100 (6/6)

* Os números dentro de parêntesis indicam o número de cães com retenção gástrica/o número total de cães submetidos a ensaio.

Estes resultados (Exemplos de Referência 2 e 3) revelam que a resistência (carga máxima) da amostra em forma de Y feita de polinorborneno implica que seja necessário aplicar uma força de 323 g (direcção vertical) e de 250 g (direcção horizontal), respectivamente, a fim de que o dispositivo possa ficar retido no estômago durante um período de tempo igual ou superior a 24 h após se ter procedido à administração.

Exemplo 1:

- (a) Preparação de uma parte em forma de Y feita de polinorborneno:

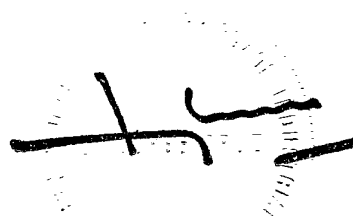
O disco achatado, com uma espessura de 1,5 mm, feito de polinorborneno, que foi obtido na alínea (a) do Exemplo de Referência 1, foi cortado de maneira a preparar-se uma amostra em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 1,3 cm e uma largura de 4 mm.

- (b) Preparação de uma parte constituída por uma placa achatada feita de óxido de Polietileno 16^R:

Utilizando-se uma prensa oleomática, 3,5 g de óxido de Polietileno 16^R (PEO-16^R, fabricado pela Seitetsu Kagaku Co., Ltd.) foram submetidos a uma moldagem por compressão a uma temperatura de 110°C e sob uma pressão de 100 kg/cm² a fim de dar origem a uma placa achatada com um comprimento de 1,7 mm, uma espessura de 1,5 mm e uma largura de 4 mm.

- (c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando duas partes em combinação:

As placas achatadas que foram obtidas na alínea (b) foram obrigadas a aderir uma a uma à amostra em forma de Y, que foi obtida na anteriormente referida alínea (a), na zona da ponta de cada um dos braços da referida amostra, a fim de se preparar um dispositivo de retenção gástrica tal como aquele que se acha representado na Fig. 1.



Exemplo 2:

- (a) Preparação de uma parte em forma de Y feita de polinorborneno:

O disco achatado, com uma espessura de 1,5 mm, feito de polinorborneno, que foi obtido na alínea (a) do Exemplo de Referência 1, foi cortado de maneira a preparar-se uma amostra em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 1,3 cm e uma largura de 4 mm.

- (b) Preparação de uma parte constituída por uma placa achatada feita de PVA-210^R:

Utilizando-se uma prensa oleomática, uma mistura de 3,43 g de PVA-210^R (marca do produto fabricado pela Kuraray Co., Ltd., componente: álcool polivinílico) e de 0,07 g de glicerina foi submetida a uma moldagem por compressão a uma temperatura de 160°C e sob uma pressão de 100 kg/cm² a fim de dar origem a uma placa achatada com um comprimento de 1,7 mm, uma espessura de 1,5 mm e uma largura de 4 mm.

- (c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando duas partes em combinação:

As placas achatadas que foram obtidas na alínea (b) foram obrigadas a aderir uma a uma à amostra em forma de Y, que foi obtida na anteriormente referida alínea (a), na zona da ponta de cada um dos braços da referida amostra, a fim de se preparar um retentor de drogas gástrico tal como aquele que se acha representado na Fig. 1.

Exemplo 3:

(a) Preparação de uma parte em forma de pilar feita de polinorborneno:

A placa rectangular achatada feita de polinorborneno, com uma espessura de 2 mm, que foi obtida na alínea (a) do Exemplo de Referência 1, foi cortada de maneira a preparar-se uma parte em forma de pilar com uma espessura de 2 mm, uma largura de 2,25 mm e um comprimento de 5 mm.

(b) Preparação de uma parte em forma de pilar feita de óxido de Polietileno 18^R:

Utilizando-se uma prensa oleométrica, 4 g de óxido de Polietileno 18^R foram submetidos a uma moldagem por compressão a uma temperatura de 110°C e sob uma pressão de 100 kg/cm² a fim de dar origem a uma parte em forma de pilar com um comprimento de 1,5 mm, uma espessura de 2 mm e uma largura de 2,25 mm.

(c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica:

A parte em forma de pilar, que foi obtida na anteriormente referida alínea (a), foi obrigada a aderir verticalmente ao dispositivo de retenção gástrica em forma de Y, que foi obtido no Exemplo 1, na zona central deste último, por meio da aplicação de uma resina epoxi, e a parte que foi obtida na anteriormente referida alínea (b) foi também obrigada a aderir ao dispositivo de retenção gástrica em forma de Y, na zona da ponta de cada um dos braços do referido dispositivo de retenção gástrica, por meio da aplicação de uma resina epoxi, a fim de se preparar um dispositivo de retenção gástrica tal como aquele que se acha representado na Fig. 3.

Exemplo 4:

O dispositivo de retenção gástrica que foi obtido no Exemplo 1 foi dobrado à temperatura de 40°C e depois foi arrefecido até à temperatura ambiente. Uma solução aquosa a 6 % de Hidroxipropilmetil-celulose foi aplicada sob a forma de um revestimento, à temperatura de 30°C e de uma maneira convencional, sobre o dispositivo já dobrado a fim de dar origem ao dispositivo de retenção gástrica próprio para administração oral, de acordo com o presente invento.

Exemplo 5:

(a) Preparação da solução de revestimento:

Em metanol foram dissolvidas 4 partes de Eudragit RS e 1 parte de Eudragit L100 para fazer uma solução a 10 % (p/p). Como plastificante foi utilizada a triacetina que foi adicionada na percentagem de 2 % (p/p) à solução a fim de se preparar uma solução de revestimento.

(b) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica:

A anteriormente obtida solução de revestimento foi aplicada sob a forma de um revestimento sobre a parte de óxido de Polietileno 10^R do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y que foi obtido no Exemplo 1. As quantidades de revestimento aplicadas foram de: 20 %, 25 %, 30 % e 35 % (p/p), com base no peso total. Os dispositivos assim obtidos foram dobrados à temperatura de 40°C. Após terem arrefecido até à temperatura ambiente (Fig. 4 (a)), cada um dos dispositivos foi encerrado no interior de uma cápsula de dimensão No. 0 (Fig. 4 (b)).

Ensaio de retenção gástrica:

A retenção gástrica foi examinada com o anteriormente descrito dispositivo de retenção gástrica de acordo com o método descrito no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 4.

Quadro 4

<u>Grau de Revestimento</u>	<u>Retenção gástrica</u> <u>(grau de retenção %)</u>	
	<u>12 Horas</u>	<u>24 Horas</u>
20 %	67 (4/6)*	33 (2/6)
25 %	67 (4/6)	17 (1/6)
30 %	50 (3/6)	17 (1/6)
35 %	100 (6/6)	83 (5/6)

* Os números dentro de parêntesis indicam o número de cães com retenção gástrica/o número total de cães submetidos a ensaio.

Exemplo 6:

(a) Preparação de uma parte em forma de Y feita de polinorborneno:

O disco achatado, com uma espessura de 2,8 mm, feito de polinorborneno, que foi obtido no Exemplo de Referência 3, foi cortado de maneira a preparar-se uma amostra em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 1,3 cm e uma largura de 2,8 mm.

(b) Preparação de uma parte constituída por uma placa achatada feita de óxido de Polietileno 18^R:

Utilizando-se uma prensa oleomática, 6,0 g de óxido de Polietileno 18^R (PEO-18^R, fabricado pela Seitetsu Kagaku Co.,



Ltd.) foram submetidos a uma moldagem por compressão a uma temperatura de 110°C e sob uma pressão de 100 kg/cm² a fim de dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2,8 mm. O disco achatado foi cortado de maneira a preparar-se uma placa achatada com um comprimento de 1,7 mm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm.

(c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando duas partes em combinação:

As placas achatadas que foram obtidas na alínea (b) foram obrigadas a aderir uma a uma à amostra em forma de Y, que foi obtida na anteriormente referida alínea (a), na zona da ponta de cada um dos braços da referida amostra, por meio da utilização de uma substância adesiva constituída por uma resina epoxi, a fim de se preparar um dispositivo de retenção gástrica de drogas tal como aquele que se acha representado na Fig. 1.

(d) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica de drogas revestido e respectivo ensaio de retenção gástrica:

A solução de revestimento obtida no Exemplo 5 foi aplicada sob a forma de um revestimento sobre a parte de óxido de Polietileno 18^R do dispositivo de retenção gástrica de drogas. As quantidades de revestimento aplicadas foram de: 5 %, 10 % e 15 % (p/p), com base no peso total. Os dispositivos assim obtidos foram dobrados à temperatura de 40°C. Após terem arrefecido até à temperatura ambiente (Fig. 4 (a)), cada um dos dispositivos foi encerrado no interior de uma cápsula de dimensão No. 0 (Fig. 4 - (b)).

Ensaio de retenção gástrica:

A retenção gástrica foi examinada com o anteriormente descrito dispositivo de retenção gástrica de drogas de acordo com o método descrito no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 5.

Quadro 5

<u>Grau de Revestimento</u>	<u>Retenção gástrica</u> <u>(grau de retenção %)</u>	
	<u>12 Horas</u>	<u>24 Horas</u>
5 %	0 (0/6)*	--
10 %	67 (4/6)	17 (1/6)
15 %	67 (4/6)	17 (1/6)

* Os números dentro de parêntesis indicam o número de cães com retenção gástrica/o número total de cães submetidos a ensaio.

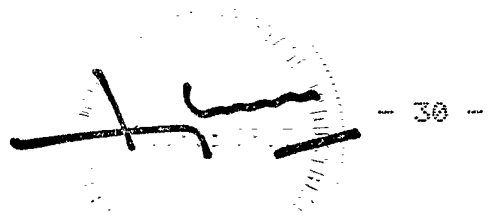
Exemplo 7:

(a) Preparação de uma parte em forma de Y feita de polinorborneno:

O disco achatado, com uma espessura de 2,8 mm, feito de polinorborneno, que foi obtido no Exemplo de Referência 3, foi cortado de maneira a preparar-se uma amostra em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 1,3 cm e uma largura de 2,8 mm.

(b) Preparação de uma parte constituída por uma placa achatada feita de álcool polivinílico:

Utilizando-se uma prensa oleomática, uma mistura de Denkapoval B24 (nome comercial do produto fabricado pela Denki Kagaku Kogyo K.K., componente: álcool polivinílico parcialmente saponificado) e de glicerina foi submetida a uma moldagem por



compressão sob as condições da alínea b) do Exemplo 2 a fim de dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2,8 mm. As relações entre o álcool polivinílico e a glicerina que foram utilizadas foram de 5 %, 15 % e 23 % (p/p), respectivamente. Estes discos achatados foram cortados de maneira a preparar-se uma placa achatada com um comprimento de 1,7 mm e uma largura de 2,8 mm.

(c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando duas partes em combinação:

As placas achatadas que foram obtidas na alínea (b) foram obrigadas a aderir uma a uma à amostra em forma de Y, que foi obtida na anteriormente referida alínea (a), na zona da ponta de cada um dos braços da referida amostra, por meio da utilização de uma substância adesiva constituída por uma resina epoxi, a fim de se preparar um dispositivo de retenção gástrica tal como aquele que se acha representado na Fig. 1.

(d) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica revestido e respectivo ensaio de retenção gástrica:

A solução de revestimento obtida no Exemplo 5 foi aplicada sob a forma de um revestimento sobre a parte de álcool polivinílico do dispositivo de retenção gástrica. As quantidades de revestimento aplicadas foram de: 5 %, 7,5 %, 10 % e 15 % (p/p), com base no peso total. Os dispositivos assim obtidos foram dobrados à temperatura de 40°C. Após terem arrefecido até à temperatura ambiente (Fig. 4 (a)), cada um dos dispositivos foi encerrado no interior de uma cápsula de dimensão No. 0 (Fig. 4 (b)).

Ensaio de retenção gástrica:

A retenção gástrica foi examinada com o anteriormente descrito dispositivo de retenção gástrica de drogas de acordo com o método descrito no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 6.

Quadro 6

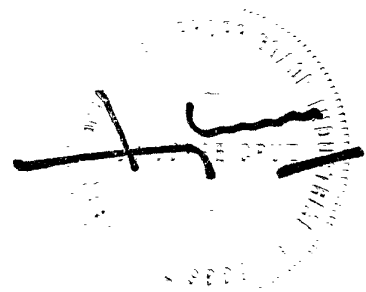
<u>Glicerina %</u>	<u>Revestimento %</u>	<u>Retenção gástrica (grau de retenção %)</u>	
		<u>12 Horas</u>	<u>24 Horas</u>
5	7,5	67 (4/6)*	0 (0/6)
	10,0	83 (5/6)	50 (3/6)
15	7,5	20 (1/5)	0 (0/5)
23	7,5	50 (3/6)	0 (0/6)
	10,0	60 (3/5)	20 (1/5)

* Os números dentro de parêntesis indicam o número de cães com retenção gástrica/o número total de cães submetidos a ensaio.

Exemplo 8:

(a) Preparação de uma parte em forma de pilar, feita de PED-18, que apresenta uma saliência de ligação:

Utilizando-se uma máquina de moldagem por injeção (40/15MSS, fabricada pela Mitsubishi Heavy Industries, Ltd.), o PED-18 foi submetido a uma operação de moldagem por injeção sob as condições que se encontram apresentadas a seguir, a fim de dar origem a uma parte em forma de pilar com um comprimento de 1,4 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm, que apresenta uma saliência de ligação (Fig. 5 (a)).



Condições em que foi realizada a moldagem por injeccção

Temperatura (°C)				Pressão de injeccção (kg/cm ²)	Velocidade de injeccção	Temperatura do molde metálico (°C)
<u>Retaguarda</u>	<u>Cilindro</u> <u>Centro</u>	<u>Frente</u>	<u>Injector</u>			
140	145	150	150	1.600-1.800	Lenta	25

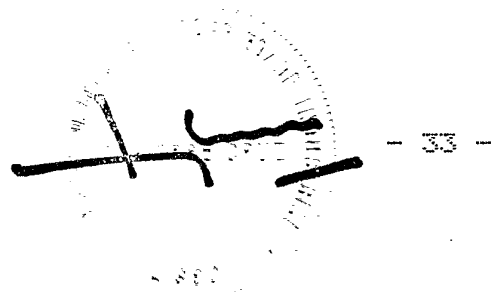
(b) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando um processo de moldagem por injeccção (moldagem com insertos):

Três partes em forma de pilar que foram obtidas na alínea (a) foram introduzidas no molde metálico para moldagem por injeccção a intervalos de 120° radialmente. Formando a parte central, entre estas partes, encontra-se a substância com memória de forma, Diary MM-4500 (nome comercial do produto fabricado pela Mitsubishi Heavy Industries, Ltd., componente: poliuretano) que foi submetida a uma moldagem por injeccção para ligar as partes em forma de pilar (obtidas na alínea (a)) ao Diary de maneira a dar origem a um dispositivo de retenção gástrica que apresenta o diâmetro mais pequeno de 3 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm (Fig. 5 (c)).

Condições em que foi realizada a moldagem por injeccção

Temperatura (°C)				Pressão de injeccção (kg/cm ²)	Velocidade de injeccção	Temperatura do molde metálico (°C)
<u>Retaguarda</u>	<u>Cilindro</u> <u>Centro</u>	<u>Frente</u>	<u>Injector</u>			
195	205	215	200	800-1.200	Lenta	25

A resistência do dispositivo de retenção gástrica anteriormente descrito in vitro foi examinada de uma maneira



semelhante à do ensaio realizado no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 7.

Exemplo 9:

- (a) Preparação de uma parte em forma de pilar, feita de PVA-24, que apresenta uma saliência de ligação:

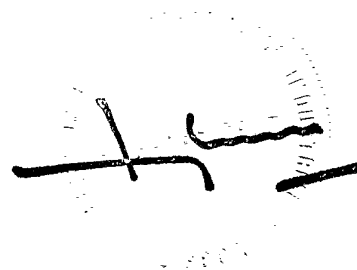
Ac PVA-24 (nome comercial do produto fabricado pela Denki Kagaku Kogyo K.K., componente: álcool polivinílico parcialmente saponificado) foi adicionada glicerina (como plastificante) na relação de 10 % (p/p), e o produto resultante foi misturado utilizando-se uma máquina trituratora. A mistura resultante foi seca durante um período de 2 horas à temperatura de 105°C e depois foi submetida a uma moldagem por injeção de maneira a dar origem a uma parte em forma de pilar com um comprimento de 1,4 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm, que apresenta uma saliência de ligação.

Condições em que foi realizada a moldagem por injeção

Temperatura (°C)				Pressão de injeção (kg/cm ²)	Velocidade de injeção	Temperatura do molde metálico (°C)
Retaguarda	Cilindro		Injector			
	Centro	Frente				
155	195	215	200	1.600-1.800	Rápida	65

- (b) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando um processo de moldagem por injeção (moldagem com insertos):

Três partes em forma de pilar que foram obtidas na alínea (a) foram introduzidas no molde metálico para moldagem por



injecção a intervalos de 120° radialmente. Formando a parte central, entre estas partes, encontra-se o Diary (substância com memória de forma) que foi submetido a uma moldagem por injecção para ligar as partes em forma de pilar (obtidas na alínea (a)) ao Diary de maneira a dar origem a um dispositivo de retenção gástrica que apresenta o diâmetro mais pequeno de 3 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm. A resistência do dispositivo de retenção gástrica anteriormente descrito in vitro foi examinada de uma maneira semelhante à do ensaio realizado no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 7.

Exemplo 10:

(a) Preparação de uma parte em forma de pilar, feita de HPC-H, que apresenta uma saliência de ligação:

O HPC-H (nome comercial do produto fabricado pela Nippon Soda Co., Ltd., componente: hidroxipropil-celulose) foi submetido a uma moldagem por injecção de maneira a dar origem a uma parte em forma de pilar com um comprimento de 1,4 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm, que apresenta uma saliência de ligação.

Condições em que foi realizada a moldagem por injecção

Temperatura (°C)				Pressão de injecção (kg/cm ²)	Velocidade de injecção	Temperatura do molde metálico (°C)
Retaguarda	Cilindro		Injector			
	Centro	Frente				
140	150	160	150	800-1.200	Lenta	65

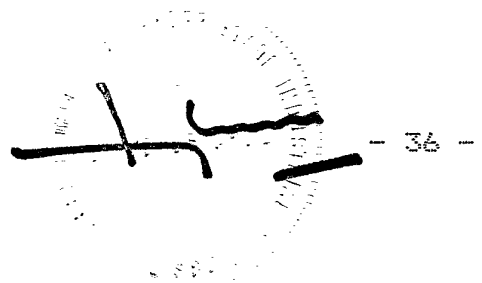
(b) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando um processo de moldagem por injeção (moldagem com insertos):

Três partes em forma de pilar que foram obtidas na alínea (a) foram introduzidas no molde metálico para moldagem por injeção a intervalos de 120° radialmente. Formando a parte central, entre estas partes, encontra-se o Diary que foi submetido a uma moldagem por injeção para ligar as partes em forma de pilar (obtidas na alínea (a)) ao Diary de maneira a dar origem a um dispositivo de retenção gástrica que apresenta o diâmetro mais pequeno de 3 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm. A resistência do dispositivo de retenção gástrica anteriormente descrito in vitro foi examinada de uma maneira semelhante à do ensaio realizado no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 7.

Exemplo 11:

(a) Preparação de uma parte em forma de pilar, feita de uma mistura de HPC-H/Etocel, que apresenta uma saliência de ligação:

Ao HPC-H (nome comercial do produto fabricado pela Nippon Soda Co., Ltd., componente: hidroxipropil-celulose) foi adicionado Etocel STD4 (nome comercial do produto fabricado pela Dow Chemicals Ltd., componente: etil-celulose) na relação quantitativa de 20 % (p/p) e PEG 400 na relação quantitativa de 15 % (p/p), e o produto resultante foi misturado utilizando-se uma máquina trituradora. A mistura resultante foi seca durante um período de 2 horas à temperatura de 105°C e depois foi submetida a uma moldagem por injeção sob as condições referidas no Exemplo 10 (a) de maneira a dar origem a uma parte em forma de pilar



com um comprimento de 1,4 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm, que apresenta uma saliência de ligação.

(b) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando um processo de moldagem por injeção (moldagem com insertos):

Três partes em forma de pilar que foram obtidas na alínea (a) foram introduzidas no molde metálico para moldagem por injeção a intervalos de 120° radialmente. Formando a parte central, entre estas partes, encontra-se o Diary que foi submetido a uma moldagem por injeção para ligar as partes em forma de pilar (obtidas na alínea (a)) ao Diary de maneira a dar origem a um dispositivo de retenção gástrica que apresenta o diâmetro mais pequeno de 3 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm. A resistência do dispositivo de retenção gástrica anteriormente descrito in vitro foi examinada de uma maneira semelhante à do ensaio realizado no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 7.

Quadro 7: Resultados dos ensaios de resistência dos dispositivos de retenção gástrica in vitro

Dispositivo de retenção gástrica	Resistência (g)	
	Vertical	Horizontal
Exemplo 8	848	322
Exemplo 9	348	155
Exemplo 10	649	272
Exemplo 11	339	155

Exemplo 12:

- (a) Preparação de uma parte em forma de Y feita de polinorborneno (Parte A) com uma saliência de ligação:

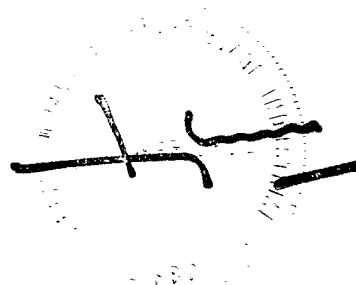
5,2 g de polinorborneno foram submetidos a uma moldagem por compressão à temperatura de 150°C e a uma pressão de 100 kg/cm², e depois arrefecidos até à temperatura ambiente de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2,8 mm e um diâmetro de 5 cm. Este disco achatado foi cortado de maneira a preparar-se umas partes em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 1 cm e uma largura de 2,8 mm, e apresentando uma saliência de ligação (Parte A) (Fig. 6 (a)).

- (b) Preparação de uma parte em forma de pilar, feita de PED-18, que apresenta uma saliência de ligação (Parte B):

O PED-18 foi submetido a uma operação de moldagem por injeção de uma maneira semelhante à do Exemplo 8 (a) a fim de dar origem a uma parte em forma de pilar com um comprimento de 1,1 cm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm (Parte B).

- (c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica obtido através da combinação dos dois tipos de partes utilizando um processo de moldagem por injeção de poliuretano:

Na zona do centro do molde metálico próprio para o processo de moldagem por injeção foi introduzida a Parte A (obtida na alínea (a)), e três Partes B foram introduzidas no molde metálico próprio para o processo de moldagem por injeção, a intervalos de 120°radialmente, conforme se acha representado na Fig. 6 (b). Entre a Parte A e as Partes B um poliuretano



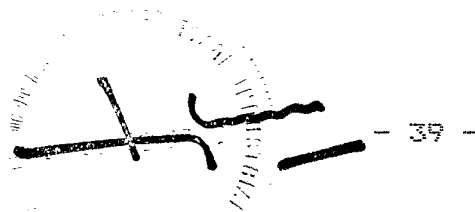
termoplástico (nome comercial: Miracutoran E280, fabricado pela Nihon Miracutoran Co., Ltd.) foi submetido a um processo de moldagem por injeccção sob as condições indicadas a seguir, a fim de se efectuar a ligação entre a Parte A e as Partes B de maneira a dar origem a um dispositivo de retenção gástrica (Fig. 6 (c)).

Condições em que foi realizada a moldagem por injeccção

Retaguarda	Temperatura (°C)			Pressão de injeccção (kg/cm ²)	Velocidade de injeccção	Temperatura do molde metálico (°C)
	Cilindro	Centro	Fronte			
160	180	190	200	800-1.200	Lenta	35

Exemplo 13:

Na zona do centro do molde metálico próprio para o processo de moldagem por injeccção foi introduzida a Parte A obtida na alínea (a) do Exemplo 12, e três Partes B (obtidas na alínea (b) do Exemplo 12) foram introduzidas no molde metálico próprio para o processo de moldagem por injeccção, a intervalos de 120°radialmente, conforme se acha representado na Fig. 6 (b). Entre a Parte A e as Partes B o Diary MM-4500 (substância com memória de forma) foi submetido a um processo de moldagem por injeccção sob as condições idênticas às da alínea (b) do Exemplo 8, a fim de se efectuar a ligação entre a Parte A e as Partes B de maneira a dar origem a um dispositivo de retenção gástrica (Fig. 6 (c)).



Exemplo 14:

- (a) Preparação de uma placa achatada feita de polinorboreneno
(Parte A):

Utilizando-se uma prensa oleomática, 1 g de polinorboreneno foi submetido a uma moldagem por compressão à temperatura de 150°C e a uma pressão de 100 kg/cm^2 de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 0,5 mm e um diâmetro de 5 cm. Este disco achatado foi cortado em tiras com uma largura de 2 mm com um intervalo de 1 mm (Parte A).

- (b) Preparação de uma placa achatada feita de óxido de Polietileno 16^{R} (Parte B):

Utilizando-se uma prensa oleomática, 1 g de óxido de Polietileno 16^{R} foi submetido a uma moldagem por compressão à temperatura de 110°C e a uma pressão de 100 kg/cm^2 de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 0,5 mm e um diâmetro de 5 cm.

- (c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando duas partes em combinação:

As duas Partes A obtidas na anterior alínea (a) foram introduzidas entre as três Partes B obtidas na anterior alínea (b), sendo cada uma das Partes A introduzida entre as Partes B de maneira a que a direcção de corte das tiras do disco que constitui uma das Partes A vá formar um ângulo de 90° com a direcção de corte das tiras do disco que constitui a outra das Partes A (Fig. 7 (a)). Depois das partes constituintes do elemento composto resultante terem sido colocadas umas sobre as outras de maneira a que as respectivas periferias fiquem perfeitamente



coincidentes umas com as outras quando projectadas sobre um plano paralelo ao dos vários discos sobrepostos, as partes assim sobrepostas foram submetidas a uma moldagem por compressão à temperatura de 110°C sob uma pressão de 100 kg/cm^2 e a peça moldada resultante foi depois arrefecida até à temperatura ambiente de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2 mm e um diâmetro de 5 cm. Este disco achatado foi cortado de maneira a preparar-se uma amostra em forma de cruz e uma amostra em forma de Y, ambas com o diâmetro mais pequeno de 3 cm (ver Fig. 7 (b)). As amostras foram dobradas à temperatura de 40°C (ver Fig. 7 (c)). Após terem arrefecido até à temperatura ambiente (Fig. 4 (a)), cada uma das amostras foi encerrada no interior de uma cápsula de dimensão No. 00.

A capacidade de recuperação da forma e a capacidade de erosão dos anteriormente descritos retentores de drogas gástricos in vitro foram examinadas utilizando-se um dispositivo de ensaio de eluição Sartorius (100 ml de meio 1 de ensaio de desintegração JPXI, 160 g de pérolas, 37°C , 1,2 rpm).

Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 8.

Quadro 8: Capacidade de recuperação da forma e capacidade de erosão do dispositivo de retenção gástrica de drogas in vitro

Parâmetro ensaiado	Tempo ao fim do qual foi feito o ensaio		
	1 Hora	12 Horas	24 Horas
Capacidade de recuperação da forma	Completamente recuperada		
Capacidade de erosão	Pouco alterado	Impregnado com água até ficar inchado	Erodido de maneira a ficar dividido em pequenos fragmentos de 4-5 mm

Exemplo 15:

(a) Preparação de uma placa achatada feita de PVA-210^R (Parte D):

Utilizando-se uma prensa oleomática, uma mistura de 0,85 g de PVA-210^R e de 0,15 g de glicerina foi submetida a uma moldagem por compressão a uma temperatura de 160°C e sob uma pressão de 100 kg/cm² a fim de dar origem a um disco achatado com uma espessura de 0,5 mm e um diâmetro de 5 cm (Parte D).

(b) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica utilizando duas partes em combinação:

As duas Partes A obtidas na alínea (a) do Exemplo 14 foram introduzidas entre as três Partes D obtidas na anterior alínea (a), sendo cada uma das Partes A introduzida entre as Partes D de maneira a que a direcção de corte das tiras do disco que constitui uma das Partes A vá formar um ângulo de 90° com a direcção de corte das tiras do disco que constitui a outra das Partes A. Depois das partes constituintes do elemento composto resultante terem sido colocadas umas sobre as outras de maneira a que as respectivas periferias fiquem perfeitamente coincidentes

umas com as outras quando projectadas sobre um plano paralelo ao dos vários discos sobrepostos, as partes assim sobrepostas foram submetidas a uma moldagem por compressão à temperatura de 130°C sob uma pressão de 100 kg/cm² e a peça moldada resultante foi depois arrefecida até à temperatura ambiente de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2 mm e um diâmetro de 5 cm. Este disco achatado foi cortado de maneira a preparar-se uma amostra em forma de cruz e uma amostra em forma de Y, ambas com o diâmetro mais pequeno de 3 cm. As amostras foram dobradas à temperatura de 40°C. Após terem arrefecido até à temperatura ambiente (Fig. 4 (a)), cada uma das amostras foi encerrada no interior de uma cápsula de dimensão No. 00 de maneira a preparar-se um dispositivo de retenção gástrica.

A capacidade de recuperação da forma e a capacidade de erosão dos anteriormente descritos retentores de drogas gástricos in vitro foram examinadas pelo método do balão rotativo (balão de 100 ml, 40 ml de meio 1 de ensaio de desintegração JPXI, 150 g de pérolas, 37°C, 40 rpm). Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 9.

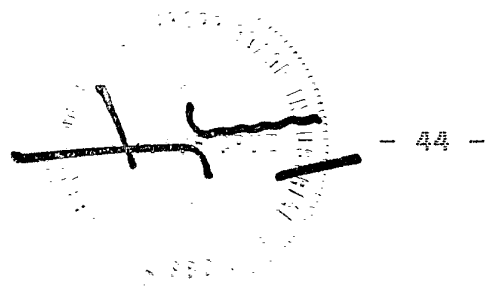
Quadro 9: Capacidade de recuperação da forma e capacidade de erosão do dispositivo de retenção gástrica de drogas in vitro

Parâmetro ensaiado	Tempo ao fim do qual foi feito o ensaio		
	1 Hora	12 Horas	24 Horas
Capacidade de recuperação da forma	Completamente recuperada		
Capacidade de erosão	Pouco alterado	Impregnado com água até ficar inchado	Erodido de maneira a ficar dividido em pequenos fragmentos de 4-5 mm

Exemplo 14:

Utilizando-se uma prensa oleomática, 4 g de uma mistura obtida por formulação de 1 a 4 partes de PEO-18^R em 1 parte de polinorboreneno foram submetidos a uma moldagem por compressão de maneira a dar origem a uma placa achatada com uma espessura de 1,2 mm e um diâmetro de 5 cm. Esta placa achatada foi cortada de maneira a preparar-se uma amostra em forma de cruz com o diâmetro mais pequeno de 3 cm e uma largura de 4 mm. O dispositivo assim obtido foi dobrado à temperatura de 40°C. Após terem arrefecido até à temperatura ambiente, cada um dos dispositivos foi encerrado no interior de uma cápsula de dimensão No. 000 de maneira a preparar-se um retentor de drogas gástrico.

A capacidade de recuperação da forma e a capacidade de erosão dos anteriormente descritos retentores de drogas gástricos in vitro foram examinadas de uma maneira semelhante à do ensaio realizado no Exemplo 14. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 10.



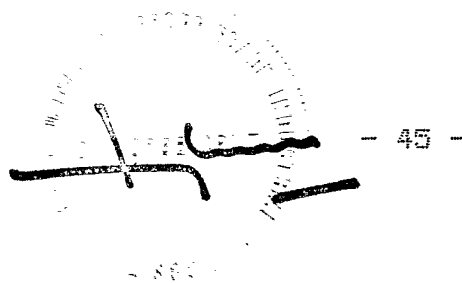
Quadro 10

<u>Polinorborneno:PEO-18^R</u>	<u>Capacidade de recuperação da forma (30 minutos)</u>	<u>Capacidade de erosão (24 horas)</u>
50:50	Completamente recuperada	Não erodido
40:60	"	"
35:65	"	"
30:70	"	"
25:75	"	"
20:80	"	Erodido

Exemplo 17:

0,3 g de polinorborneno e 6,88 g de PVA B-24(contendo 15 % (p/p) de glicerina como plastificante) foram colocados sucessivamente sob a forma de círculos coaxiais cujos raios apresentavam os valores de 6 mm e de 25 mm, e foram submetidos a uma moldagem por compressão à temperatura de 130°C sob uma pressão de 100 kg/cm². A peça moldada resultante foi depois arrefecida até à temperatura ambiente de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2,8 mm e um diâmetro de 5 cm. O disco foi cortado de maneira a preparar-se uma amostra em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 3 cm e uma largura de 2,8 mm (Fig. 8 (a)).

A capacidade de recuperação da forma e a capacidade de erosão da anteriormente descrita amostra (dispositivo de retenção gástrica) in vitro foram examinadas de acordo com o método apresentado no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 11.



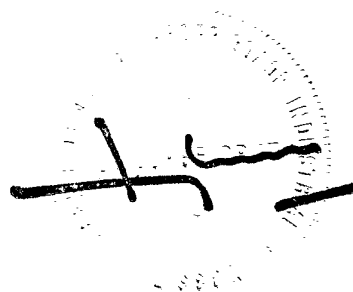
Exemplo 18:

0,18 g de polinorborneno, 0,43 g de uma mistura de quantidades equivalentes de polinorborneno e de PEO-18; e 5,38 g de PEO-18 foram colocados sucessivamente sob a forma de círculos coaxiais cujos raios apresentavam os valores de 4 mm, de 8 mm e de 25 mm, e foram submetidos a uma moldagem por compressão à temperatura de 130°C sob uma pressão de 100 kg/cm². A peça moldada resultante foi depois arrefecida até à temperatura ambiente de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2,8 mm e um diâmetro de 5 cm. O disco foi cortado de maneira a preparar-se um dispositivo de retenção gástrica em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 3 cm e uma largura de 2,8 mm.

A capacidade de recuperação da forma e a capacidade do dispositivo de retenção gástrica in vitro foram examinadas de acordo com o método apresentado no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 11.

Exemplo 19:

0,18 g de polinorborneno, 0,43 g de Diary (MM-4500) e 5,38 g de PEO-18 foram colocados sucessivamente sob a forma de círculos coaxiais cujos raios apresentavam os valores de 4 mm, de 8 mm e de 25 mm, e foram submetidos a uma moldagem por compressão à temperatura de 130°C sob uma pressão de 100 kg/cm². A peça moldada resultante foi depois arrefecida até à temperatura ambiente de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2,8 mm e um diâmetro de 5 cm. O disco foi cortado de maneira a preparar-se um dispositivo de retenção gástrica em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 3 cm e uma largura de 2,8 mm (Fig. 8 (b)).

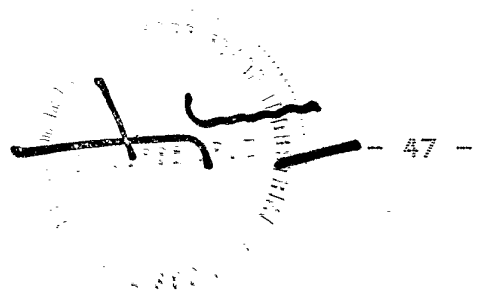


A capacidade de recuperação da forma e a capacidade do dispositivo de retenção gástrica in vitro foram examinadas de acordo com o método apresentado no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 11.

Exemplo 20:

0,18 g de polinorborneno, 0,43 g de copolímero de etileno-acetato de vinilo (nome comercial: Flovac, acetato de vinilo 20 %, fabricado pela Seitetsu Kagaku Co., Ltd.) e 5,38 g de PEO-18 foram colocados sucessivamente sob a forma de círculos coaxiais cujos raios apresentavam os valores de 4 mm, de 8 mm e de 25 mm, e foram submetidos a uma moldagem por compressão à temperatura de 130°C sob uma pressão de 100 kg/cm². A peça moldada resultante foi depois arrefecida até à temperatura ambiente de maneira a dar origem a um disco achatado com uma espessura de 2,8 mm e um diâmetro de 5 cm. O disco foi cortado de maneira a preparar-se um dispositivo de retenção gástrica em forma de Y com o diâmetro mais pequeno de 3 cm e uma largura de 2,8 mm.

A capacidade de recuperação da forma e a capacidade do dispositivo de retenção gástrica in vitro foram examinadas de acordo com o método apresentado no Exemplo de Referência 2. Os resultados obtidos encontram-se representados no Quadro 11.



Quadro 11: Resistência dos dispositivos de retenção gástrica
in vitro

Dispositivo de retenção gástrica	Resistência (g)	
	Vertical	Horizontal
Exemplo 17	743	200
Exemplo 18	353	96
Exemplo 19	401	118
Exemplo 20	355	105

Exemplo 21:

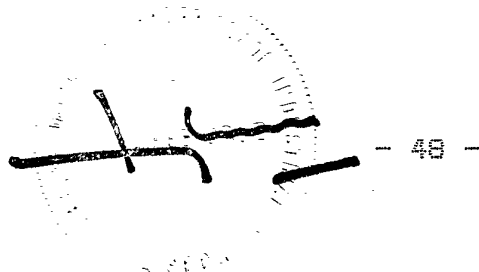
(a) Preparação de comprimidos convencionais:

Foram preparados comprimidos utilizando-se a seguinte
formulação (ingrediente activo: hidrocloreto de nicardipina).

Hidrocloreto de nicardipina	40 mg
Lactose	140 mg
CMC-Ca	20 mg
	200 mg

(b) Preparação de comprimidos de libertação gradual:

Foram preparados comprimidos utilizando-se a seguinte
formulação (ingrediente activo: hidrocloreto de nicardipina) por
meio de um método de granulação em meio húmido.



Hidroclorato de nicardipina (sal de HCl)	60 mg
HPC-H	48 mg
HPC-M	12 mg
	120 mg

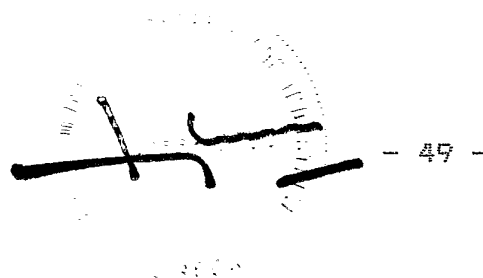
(c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica ao qual são fixados comprimidos de libertação gradual:

Ao dispositivo de retenção gástrica (em forma de Y, 25 % de produto de revestimento) feito no Exemplo 5 foram fixados os anteriormente referidos comprimidos de libertação gradual (dois, três ou quatro) por meio da utilização de uma substância adesiva constituída por uma resina epoxi.

(d) Ensaio de administração de drogas:

Um comprimido obtido na alínea (a) e o dispositivo de retenção gástrica foram, ao mesmo tempo, administrados por via oral a seis cães de raça Bígale, juntamente com 50 ml de água. Como controlos foram de uma maneira semelhante administrados por via oral um comprimido obtido na alínea (a) e quatro comprimidos de libertação gradual obtidos na alínea (b) ou comprimidos convencionais (160 g sob a forma de hidroclorato de nicardipina). Os cães de raça Bígale foram mantidos em jejum durante um dia antes de se proceder à administração, e 30 minutos antes de se proceder à administração foi-lhes fornecido um alimento sólido (50 g). 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas depois de se ter procedido à administração, foi-lhes feita uma colheita de sangue que foi tirado de um membro anterior.

O nível de nicardipina no plasma foi medido pelo processo de cromatografia líquida (S. Kobayashi, Journal of Chromatography, 420, 439-444, 1987).



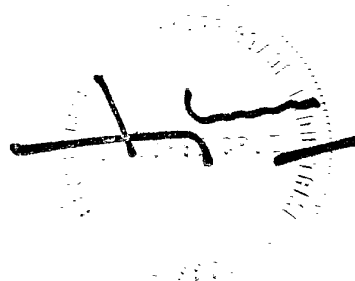
Na Fig. 9 encontra-se representada a curva do nível de nicardipina no plasma em função do tempo no caso em que foram administrados ao mesmo tempo os quatro comprimidos de libertação gradual fixados ao dispositivo de retenção gástrica e um comprimido convencional e no caso em que foram administrados ao mesmo tempo quatro comprimidos de libertação gradual e um comprimido convencional. Como resultado do ensaio tornou-se evidente que houve um aumento do AUC e que o nível da droga no plasma se tornou significativamente elevado 12 horas e 24 horas depois de se ter procedido à administração.

Na Fig. 10 encontra-se representada a curva do nível de nicardipina no plasma em função do tempo no caso em que foram administrados ao mesmo tempo dois, três ou quatro comprimidos de libertação gradual fixados ao dispositivo de retenção gástrica e um comprimido convencional e no caso em que foi administrado um comprimido convencional (160 mg). Como resultado do ensaio tornou-se evidente que por meio da regulação da dose de um comprimido de libertação gradual é possível obter-se características de libertação gradual de valor suficiente (uma dose única por dia).

Exemplo 22:

(a) Preparação de camadas de libertação gradual pelo método de vazamento:

A formulação que se apresenta a seguir foi fundida, misturada e solidificada por meio de arrefecimento em torno das partes constituídas pelos braços do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y, com 10 % de produto de revestimento, que foi obtido no Exemplo 6 (Fig. 11).



Formulação:

Hidrocloreto de nicardipina	60 mg
Alcool cetílico	60 mg
Poli(etileno)-glicol 6000	30 mg
Poli(etileno)-glicol 400	30 mg
	180 mg

(b) Ensaio de administração de drogas:

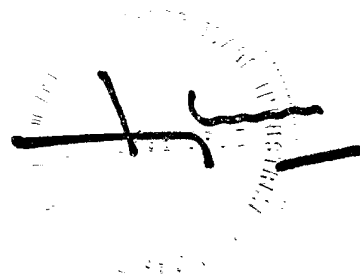
Um comprimido convencional obtido na alínea (a) do Exemplo 21 e o dispositivo de retenção gástrica obtido na anteriormente referida alínea (a) foram, ao mesmo tempo, administrados por via oral a seis cães de raça Bigle, juntamente com 50 ml de água. O método de ensaio é semelhante àquele que foi utilizado no caso da alínea (d) do Exemplo 21.

Na Fig. 12 encontra-se representada a curva do nível de nicardipina no plasma em função do tempo. Como resultado do ensaio tornou-se evidente que, no caso em que a droga administrada é uma droga obtida por meio do método de vazamento, é possível obter-se características de libertação gradual de valor suficiente (uma dose única por dia).

Exemplo 23:

(a) Preparação de uma parte em forma de placa constituída por uma mistura de drogas:

3 g de óxido de polietileno e 3 g de hidrocloreto de nicardipina foram misturados e submetidos a uma moldagem por compressão à temperatura de 110°C e sob uma pressão de 100 kg/cm² utilizando-se uma prensa oleomática, tendo o produto



resultante sido depois cortado de maneira a preparar-se uma placa achatada com um comprimento de 1,7 mm, uma espessura de 2,8 mm e uma largura de 2,8 mm.

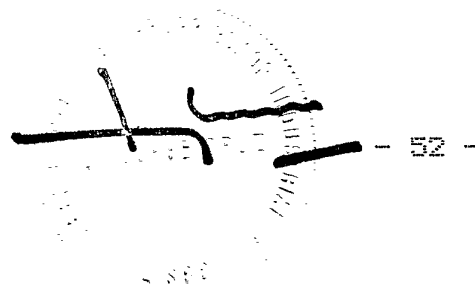
(b) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica:

As placas achatadas que foram obtidas na alínea (a) foram obrigadas a aderir uma a uma à amostra em forma de Y, que foi obtida na alínea (a) do Exemplo 6, na zona da ponta de cada um dos braços da referida amostra, por meio da utilização de uma substância adesiva constituída por uma resina epoxi, de maneira a preparar-se um dispositivo de retenção gástrica.

(c) Preparação de um dispositivo de retenção gástrica revestido:

A parte do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y que foi obtido na alínea (b) que é constituída por uma mistura de drogas foi revestida com uma solução de revestimento na relação quantitativa de 5 % (p/p) em relação à quantidade total.

O anteriormente referido dispositivo de retenção gástrica foi administrado a cães de raça Bígale de uma maneira semelhante à do Exemplo 21, tendo depois sido medidas as concentrações de droga no sangue. Os resultados obtidos encontram-se representados na Fig. 13. Deste modo é evidente que no caso em que uma droga e uma substância erodível são misturadas da maneira que se acha indicada no presente Exemplo, é possível obter-se características de libertação gradual de valor suficiente (uma dose única por dia).



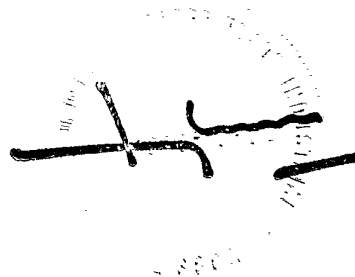
Breve descrição dos desenhos

(1) A Fig. 1 representa a forma de construção do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y característico do presente invento. Na figura, as letras (A), (B) e (C) representam uma parte constituída por uma substância com memória de forma, uma parte constituída por uma substância bioerodível e uma parte de ligação, respectivamente.

(2) A Fig. 2 representa a forma de construção do dispositivo de retenção gástrica em forma de cruz característico do presente invento. Na figura, as letras (A), (B) e (C) representam uma parte constituída por uma substância com memória de forma, uma parte constituída por uma substância bioerodível e uma parte de ligação, respectivamente.

(3) A Fig. 3 representa a forma de construção do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y característico do presente invento. Na figura, as letras (A), (B) e (C) representam uma parte constituída por uma substância com memória de forma, uma parte constituída por uma substância bioerodível e uma parte de ligação, respectivamente.

(4) A Fig. 4 representa um dispositivo de retenção gástrica em que apenas uma parte da substância bioerodível se acha revestida. A Fig. 4 (a) representa o dispositivo no estado de dobrado e a Fig. 4 (b) representa o dispositivo no estado de dobrado e encerrado no interior de uma cápsula. Na Fig. 4, as letras (A), (B) e (C) representam uma parte constituída por uma substância com memória de forma, uma parte constituída por uma substância bioerodível e uma parte de ligação, respectivamente.



(5) A Fig. 5 representa um processo de fabrico de moldagem com insertos de um dispositivo de retenção gástrica em forma de Y compreendendo uma combinação constituída por uma substância com memória de forma e por uma substância bioerodível por meio da utilização de uma máquina de moldagem por injeção. Na figura, as letras (A) e (B) representam uma parte constituída por uma substância com memória de forma e uma parte constituída por uma substância bioerodível, respectivamente; e (b) representa um molde metálico no interior do qual se acham já introduzidas as partes (B) constituídas por uma substância bioerodível, e (c) representa um dispositivo de retenção gástrica em forma de Y obtido depois de se ter procedido à injeção da substância com memória de forma na zona do centro do molde de maneira a que ambas as substâncias vão ficar ligadas entre si.

(6) A Fig. 6 representa a sequência da preparação do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y compreendendo uma combinação constituída pela substância com memória de forma e pela substância bioerodível em que a respectiva parte de ligação é formada por meio da utilização de um agente de fusão. Na figura, as letras (A), (B) e (C) representam uma parte constituída por uma substância com memória de forma, uma parte constituída por uma substância bioerodível e uma parte constituída por um agente de fusão, respectivamente. A Fig. 6 (b) representa o estado em que a parte constituída pela substância com memória de forma e em forma de Y e a parte constituída pela substância bioerodível são introduzidas no interior do molde metálico a fim de se proceder à operação de moldagem por injeção. A Fig. 6 (c) representa um dispositivo de retenção gástrica em forma de Y obtido depois das substâncias terem sido ligadas entre si por meio da injeção do agente de fusão entre a parte (A) constituída pela substância com memória de forma e pela parte (B) constituída pela substância bioerodível.

(7) A Fig. 7 representa a sequência da preparação do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y compreendendo uma mistura constituída por uma substância com memória de forma e por uma substância bioerodível.

Na figura, a letra (A) representa uma camada de uma substância com memória de forma que se apresenta dividida em tiras paralelas umas às outras e a letra (B) representa uma camada fina de uma substância bioerodível. A Fig. 7 (a) representa o estado em que a substância com memória de forma que se apresenta dividida em tiras paralelas umas às outras se encontra disposta entre três das camadas finas de substância bioerodível de maneira a que as tiras que se acham colocadas entre duas camadas de substância bioerodível vão formar uma treliça com as tiras que se acham colocadas entre as outras duas camadas de substância bioerodível. A Fig. 7 (b) representa estados em que o disco achatado que foi moldado por compressão foi cortado de maneira a dar origem a um dispositivo em forma de cruz e a um dispositivo em forma de Y. A Fig. 7 (c) representa estados em que estes dispositivos foram dobrados.

(8) A Fig. 8 (a) representa a forma de construção do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y compreendendo uma combinação constituída por uma substância com memória de forma e por uma substância bioerodível. A Fig. 8 (b) representa a forma de construção do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y compreendendo uma combinação constituída por uma substância com memória de forma, por uma substância bioerodível e por um agente de fusão, que é obtida por meio do método de moldagem por compressão. Na figura, as letras (A), (B) e (C) representam uma parte constituída por uma substância com memória de forma, uma parte constituída por uma substância bioerodível e uma parte constituída por um agente de fusão, respectivamente.

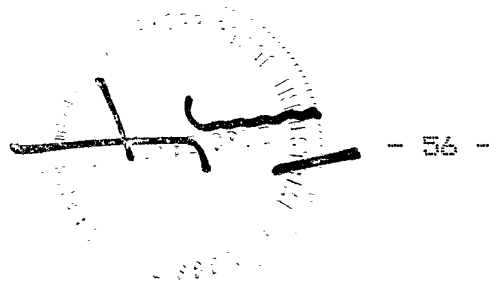


(9) A Fig. 9 representa a curva do nível de nicardipina no plasma em função do tempo depois de se ter administrado por via oral a cães de raça Bigle os comprimidos de libertação gradual e os dispositivos de retenção gástrica com comprimidos preparados por meio do Exemplo 21. (O nível da droga no plasma é um valor médio $\pm$ desvio padrão, no caso de 6 cães)

(10) A Fig. 10 representa a curva do nível de nicardipina no plasma em função do tempo depois de se ter administrado por via oral a cães de raça Bigle os comprimidos convencionais e os dispositivos de retenção gástrica com comprimidos preparados por meio do Exemplo 21. Para efeitos de comparação, os resultados do dispositivo de retenção gástrica com comprimidos (contendo 280 mg da droga), que se encontram representados na Fig. 9, também se acham representados na Figura. (O nível da droga no plasma é um valor médio $\pm$ desvio padrão, no caso de 6 cães).

(11) A Fig. 11 representa um dispositivo de retenção gástrica a cujas partes que formam os braços do dispositivo (partes constituídas pela substância biodegradável) foi fixada uma droga por meio do método de vazamento. Na figura, as letras (A), (B) e (C) representam uma parte constituída por uma substância com memória de forma, uma parte constituída por uma substância biodegradável e uma parte de ligação, respectivamente; e a letra (D) representa uma parte que contém a droga.

(12) A Fig. 12 representa a curva do nível de nicardipina no plasma em função do tempo depois de se ter administrado por via oral a cães de raça Bigle o dispositivo de retenção gástrica preparado por meio do Exemplo 22 e os comprimidos convencionais preparados por meio da alínea (a) do Exemplo 21. (O nível da droga no plasma é um valor médio $\pm$ desvio padrão, no caso de 6 cães).



(13) A Fig. 13 representa a curva do nível de nicardipina no plasma em função do tempo depois de se ter administrado por via oral a cães de raça Bígale o dispositivo de retenção gástrica preparado por meio do Exemplo 23.

(14) A Fig. 14 representa o método de ensaio utilizado no Exemplo de Referência 2 nos casos em que a carga é aplicada segundo uma direcção vertical ou horizontal em relação ao plano do dispositivo de retenção gástrica em forma de Y.

REIVINDICAÇÕES:

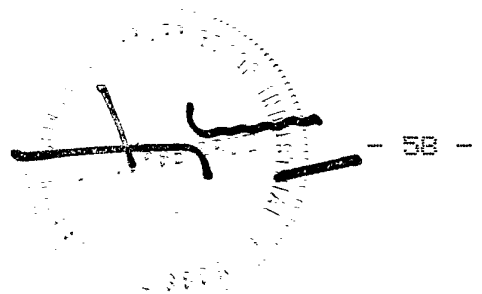
1ª- Dispositivo de retenção gástrica, caracterizado por compreender uma peça moldada que compreende uma combinação ou uma mistura formada por uma substância com memória de forma e por uma substância bioerodível, apresentando a referida peça moldada dimensões e resistência suficientes para ficar retida no estômago durante um tempo de permanência bem definido.

2ª- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar uma forma própria para não dificultar a passagem dos alimentos no interior do estômago e por ser capaz de poder ser dobrado de maneira a ficar com dimensões próprias para poder ser administrado.

3ª- Dispositivo de retenção gástrica, caracterizado por compreender pelo menos três braços que a partir do centro do dispositivo se estendem na mesma direção planar ou estérica, sendo o referido centro onde os respectivos braços se cruzam constituído por uma substância com memória de forma e sendo a zona da ponta dos referidos braços constituída por uma substância bioerodível.

4ª- Dispositivo de retenção gástrica, caracterizado por compreender pelo menos três braços que a partir do centro do dispositivo se estendem na mesma direção planar ou estérica, sendo cada um dos braços constituído por três camadas de uma substância bioerodível e por duas camadas de uma substância em forma de tiras e com memória de forma que são dispostas em forma de treliça entre as referidas três camadas.

5ª- Dispositivo de retenção gástrica, caracterizado por compreender uma placa plana, em forma de Y ou em forma de cruz,



que é constituída por uma mistura na proporção de 1:0-4 de uma substância com memória de forma e de uma substância bioerodível.

62- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, ou 5, caracterizado por a referida substância com memória de forma ser uma substância de elevado peso molecular que é capaz de recuperar uma forma previamente memorizada a uma temperatura inferior à temperatura gástrica.

72- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida substância com memória de forma ser o polinorborneno.

82- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida substância com memória de forma ser o poliuretano.

92- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida substância bioerodível ser uma substância que é erodida pelos fluidos corporais.

102- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida substância bioerodível ser o óxido de polietileno ou o álcool polivinílico.

112- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser parcial ou totalmente revestido com uma substância pouco solúvel ou insolúvel no suco gástrico.

122- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser revestido com pelo menos uma substância escolhida de entre o grupo constituído por um

copolímero 1:2:0,1 de acrilato de etilo, de metacrilato de metilo e de cloreto de metacrilato de trimetilamônio-etilo, por um copolímero 1:1 de metacrilato de metilo e de ácido metacrílico, por um um copolímero 1:1 de acrilato de etilo e de ácido metacrílico, por um um copolímero 2:1 de metacrilato de metilo e de ácido metacrílico, pelo ftalato de hidroxipropilmetil-celulose, pelo ftalato de acetato de celulose e pela etil-celulose, ou por uma mistura destes produtos.

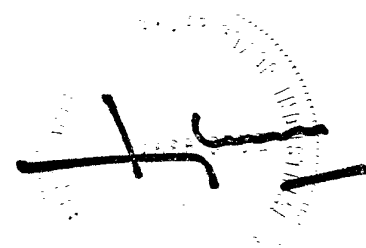
13a- Dispositivo de retenção gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser revestido com uma mistura na proporção de 0 a 6:1 de um copolímero 1:2:0,1 de acrilato de etilo, de metacrilato de metilo e de cloreto de metacrilato de trimetilamônio-etilo e de um copolímero 1:1 de metacrilato de metilo e de ácido metacrílico, numa relação de 5 a 40 % (p/p).

14a- Sistema de libertação de droga, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser adoptada uma forma modificada de dosagem de libertação.

15a- Sistema de libertação de droga, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida forma modificada de dosagem de libertação ser um comprimido.

16a- Sistema de libertação de droga, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida forma modificada de dosagem de libertação ser uma camada fina.

17a- Sistema de libertação de droga, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida droga ser o hidroclorato de nicardipina.



188- Processo próprio para a preparação de um dispositivo de retenção gástrica compreendendo uma peça moldada que compreende uma combinação formada por uma substância com memória de forma e por uma substância bioerodível, apresentando a referida peça moldada dimensões e resistência suficientes para ficar retida no estômago durante um tempo de permanência bem definido, caracterizado por compreender as seguintes operações:

aquecer a substância com memória de forma, ou a porção que contém essa mesma substância em quantidade suficiente, até que se forme a estrutura em forma de ponte ou que comece a dar-se a fusão;

construir a forma pretendida para o dispositivo através da aplicação de uma pressão seguida de arrefecimento sob pressão até uma temperatura inferior à do ponto de transição para vidro ou à do ponto de fusão a fim de se fixar a forma; e

juntar uma parte constituída por uma substância erodível, cuja forma já foi previamente fixada, à parte constituída pela substância com memória de forma, que foi obtida no final da operação anterior, indo para esse efeito lançar-se mão da utilização de um adequado agente adesivo e/ou da aplicação de uma ligação física.

172- Processo próprio para a preparação de um dispositivo de retenção gástrica compreendendo uma combinação formada por uma substância com memória de forma e por uma substância bioerodível, caracterizado por compreender as seguintes operações:

pôr uma substância com memória de forma e uma substância erodível em contacto mútuo de maneira a determinarem a formação de uma treliça; e

construir a forma pretendida através da aplicação de uma moldagem por compressão.

202- Processo próprio para a preparação de um dispositivo de retenção gástrica compreendendo uma mistura formada por uma substância com memória de forma e por uma substância biocrodível, caracterizado por compreender as seguintes operações:

pôr uma substância com memória de forma e uma substância erodível juntamente uma com a outra no interior de um molde metálico; e

construir uma forma pretendida.

Lisboa, 29 de Agosto de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA

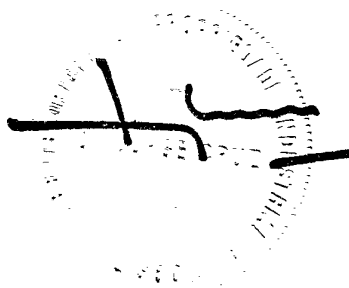


Fig. 1

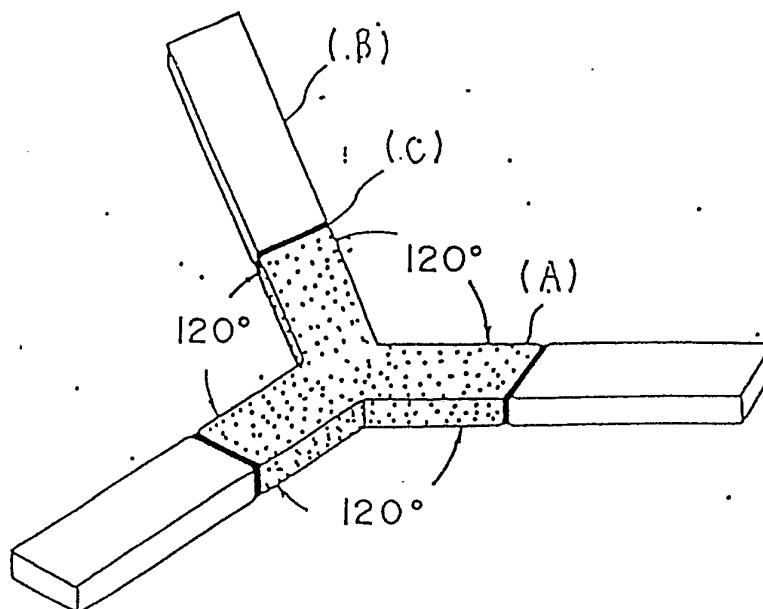


Fig. 2

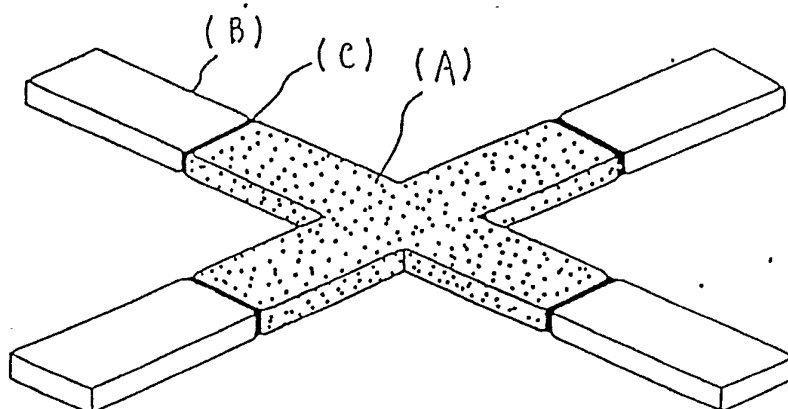
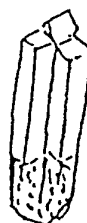
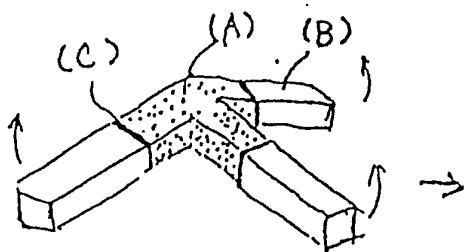
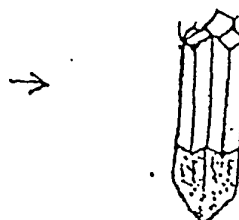
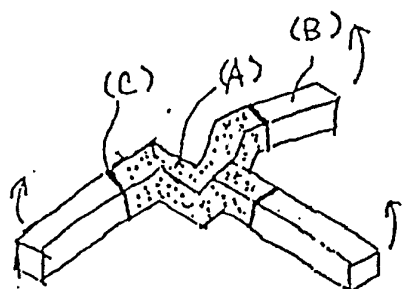
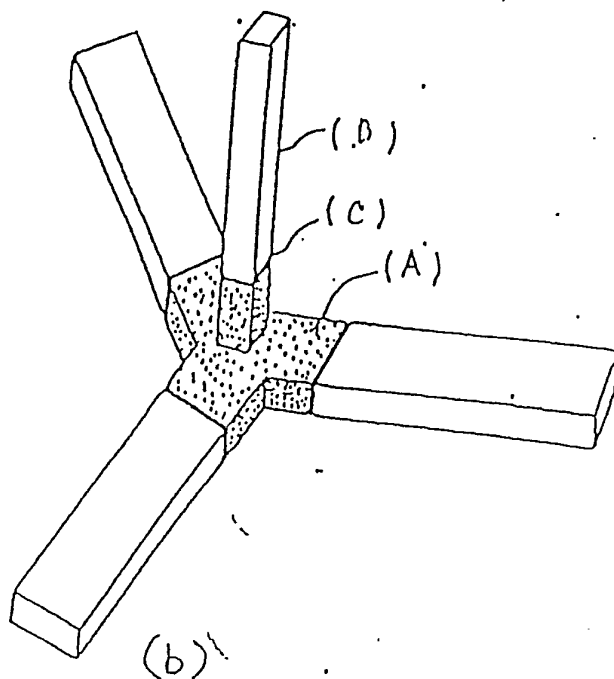


Fig. 3



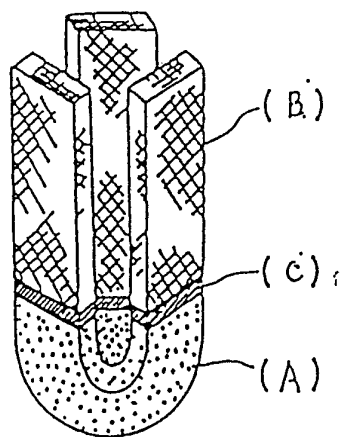
(a)



(b)

Fig. 4

(a)



(b)

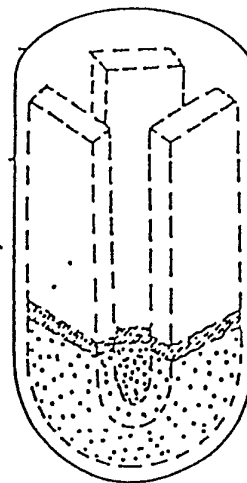
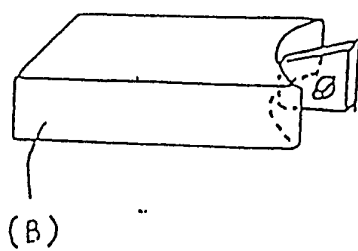
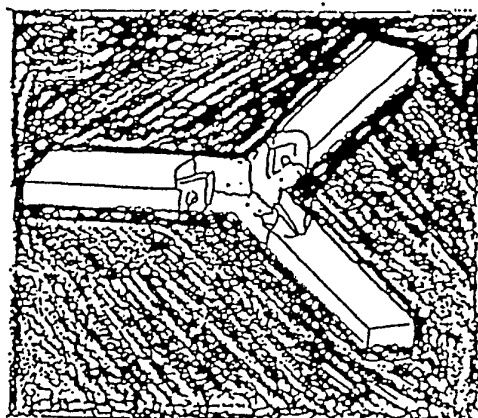


Fig. 5

a)



b)



c)

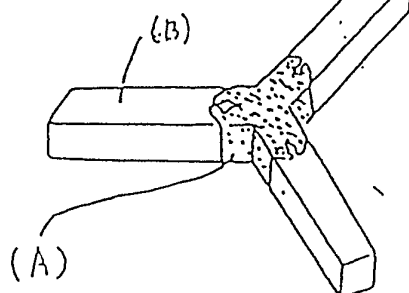
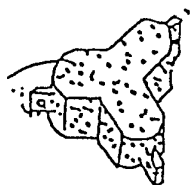


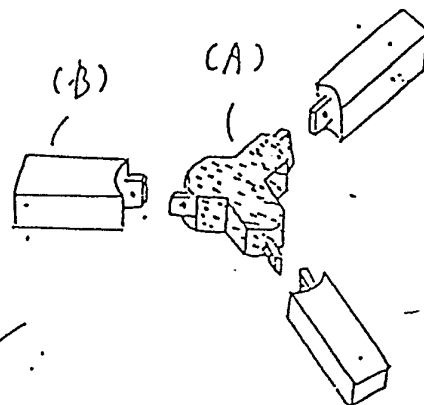


Fig. 6

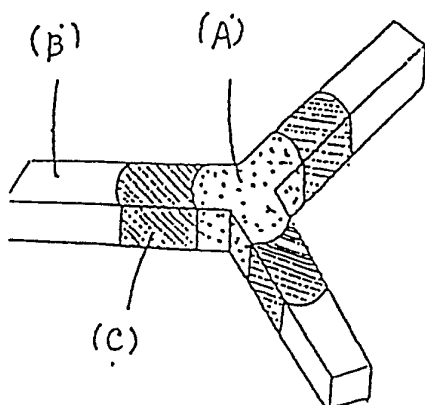
a)



b)



c)



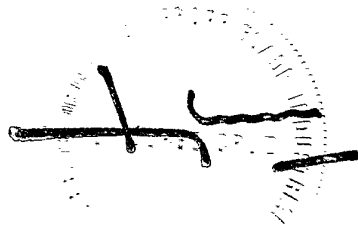
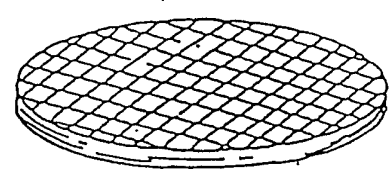
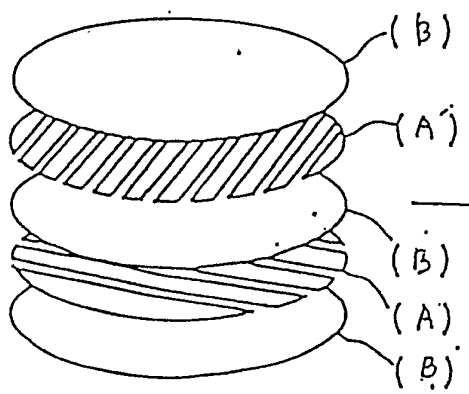
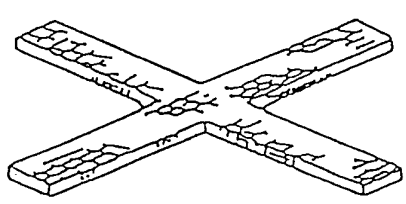
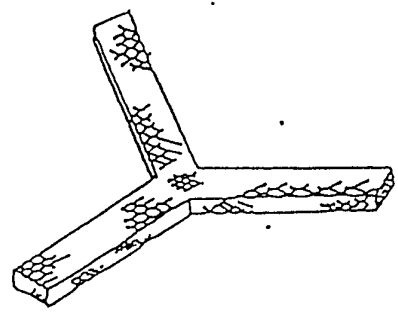


Fig. 7

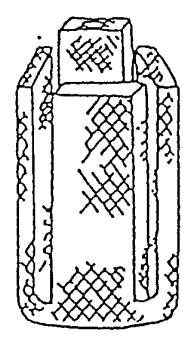
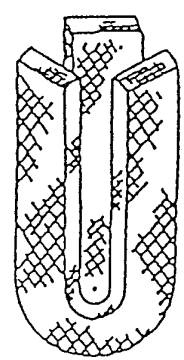
(a)



(b)



(c)



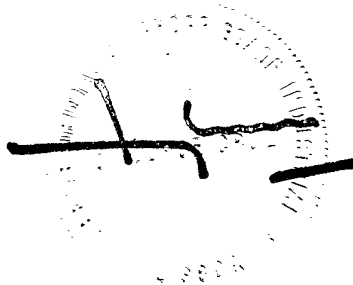
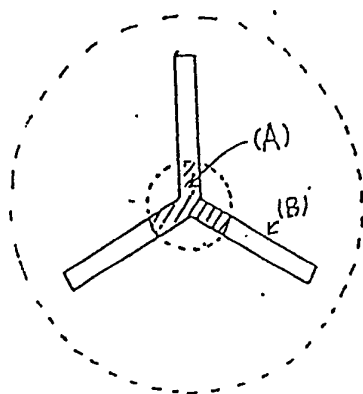
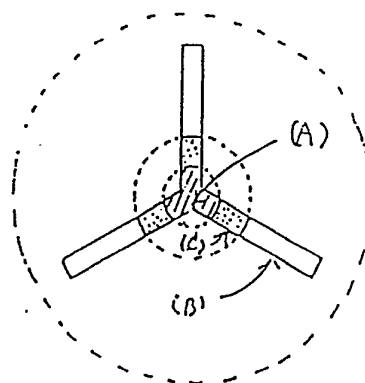


Fig. 8

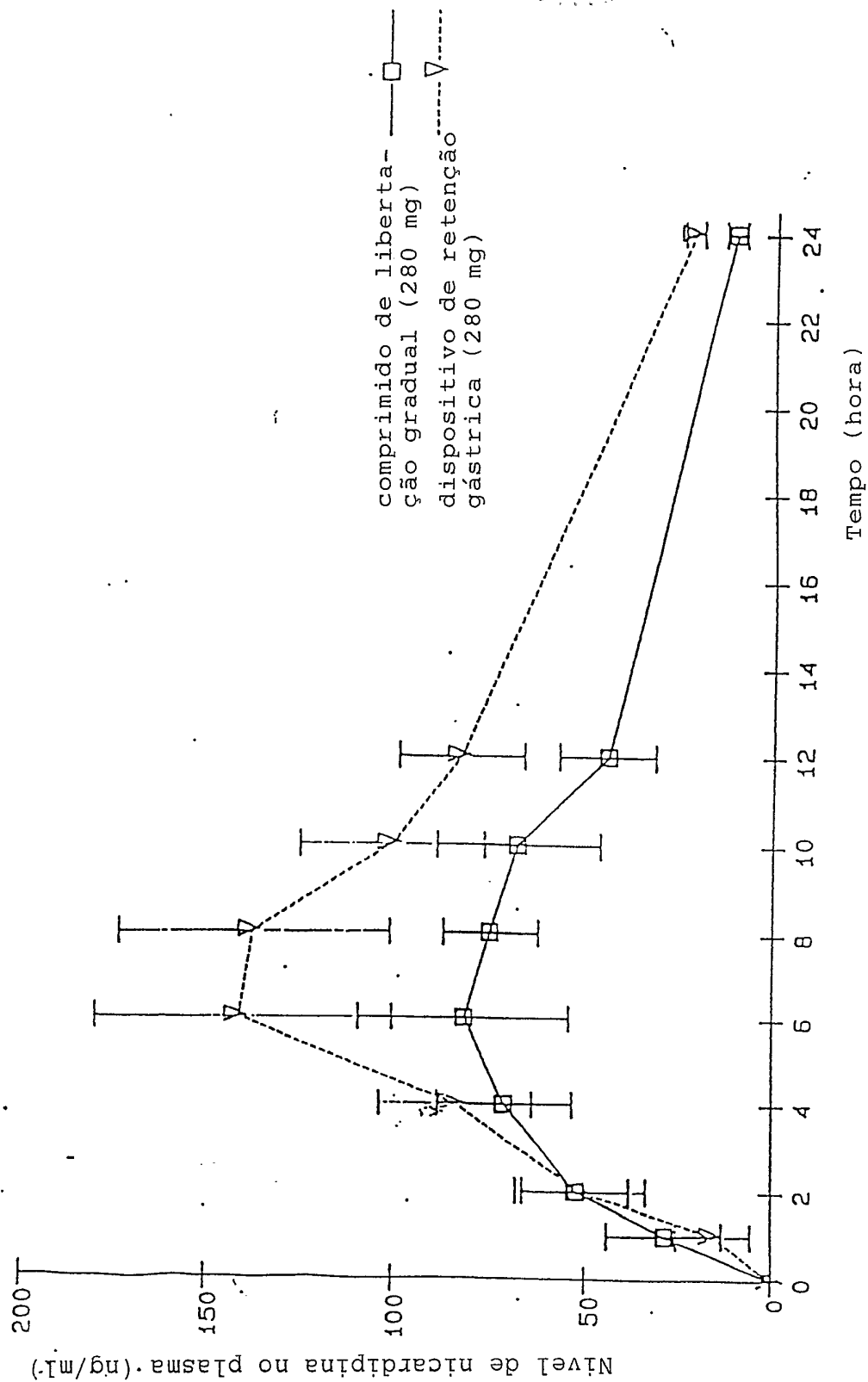


(a)



(b)

Fig. 9



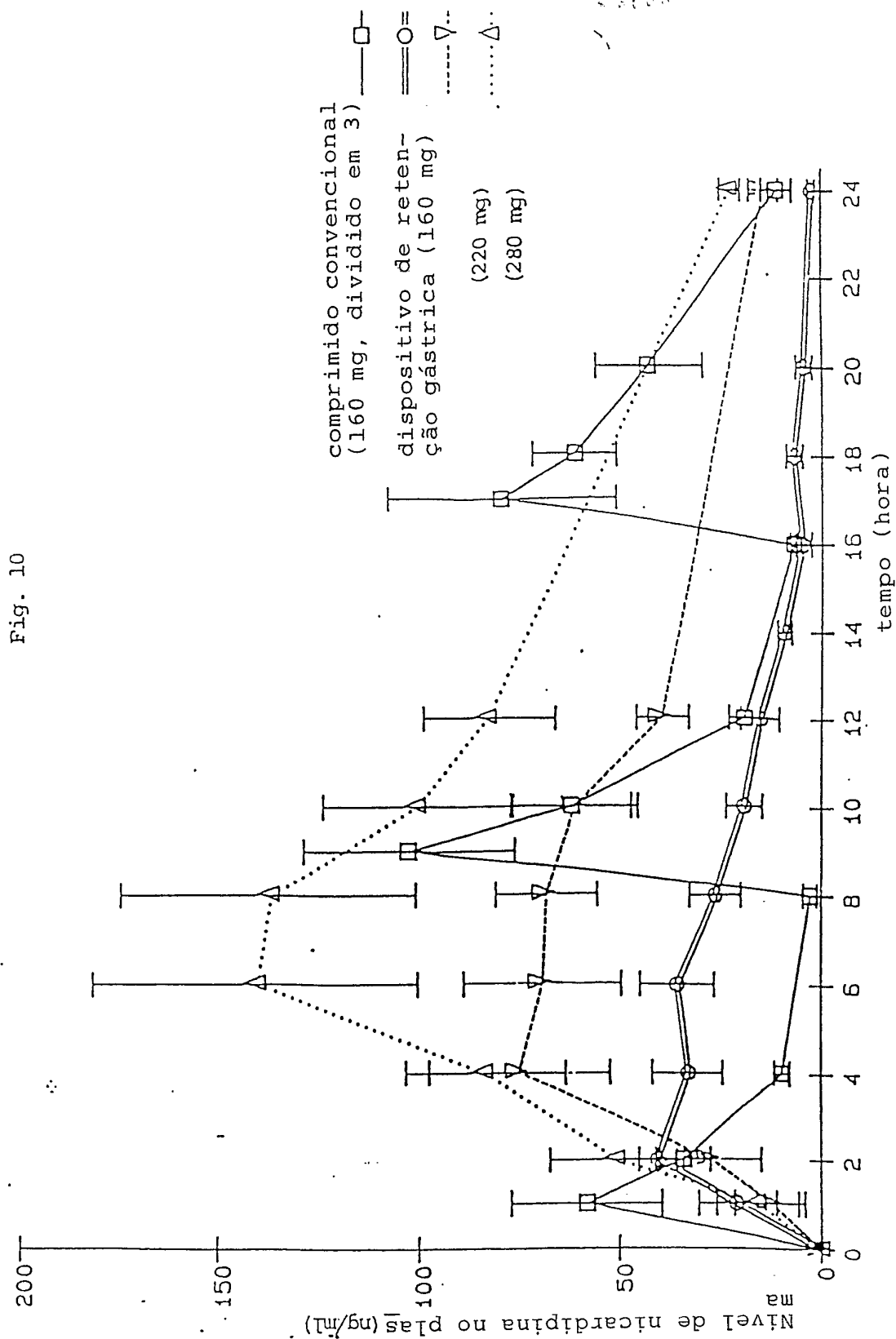
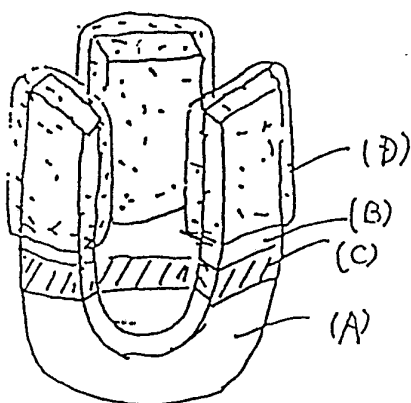




Fig. 11



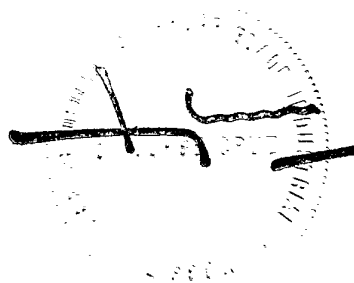


Fig. 12

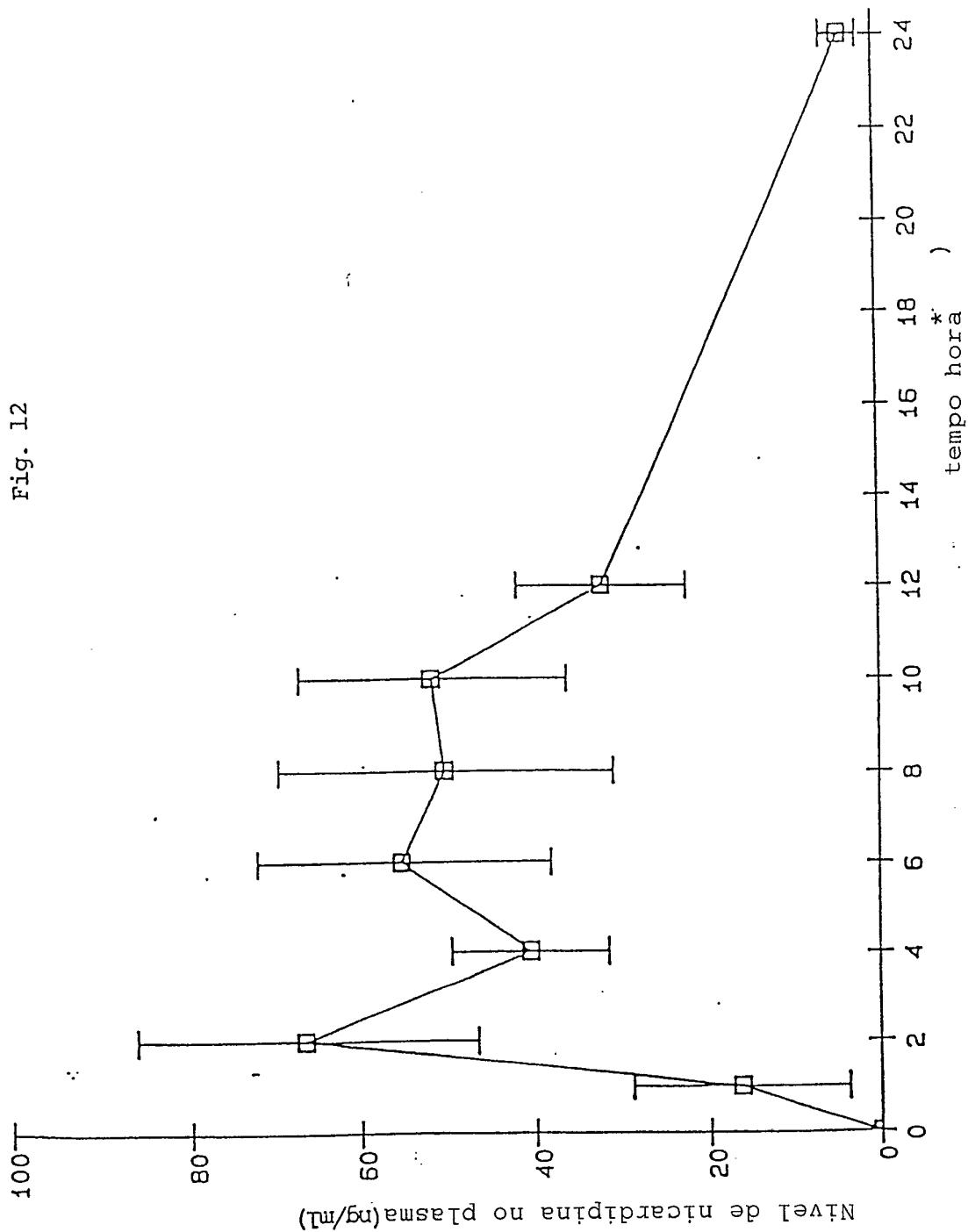
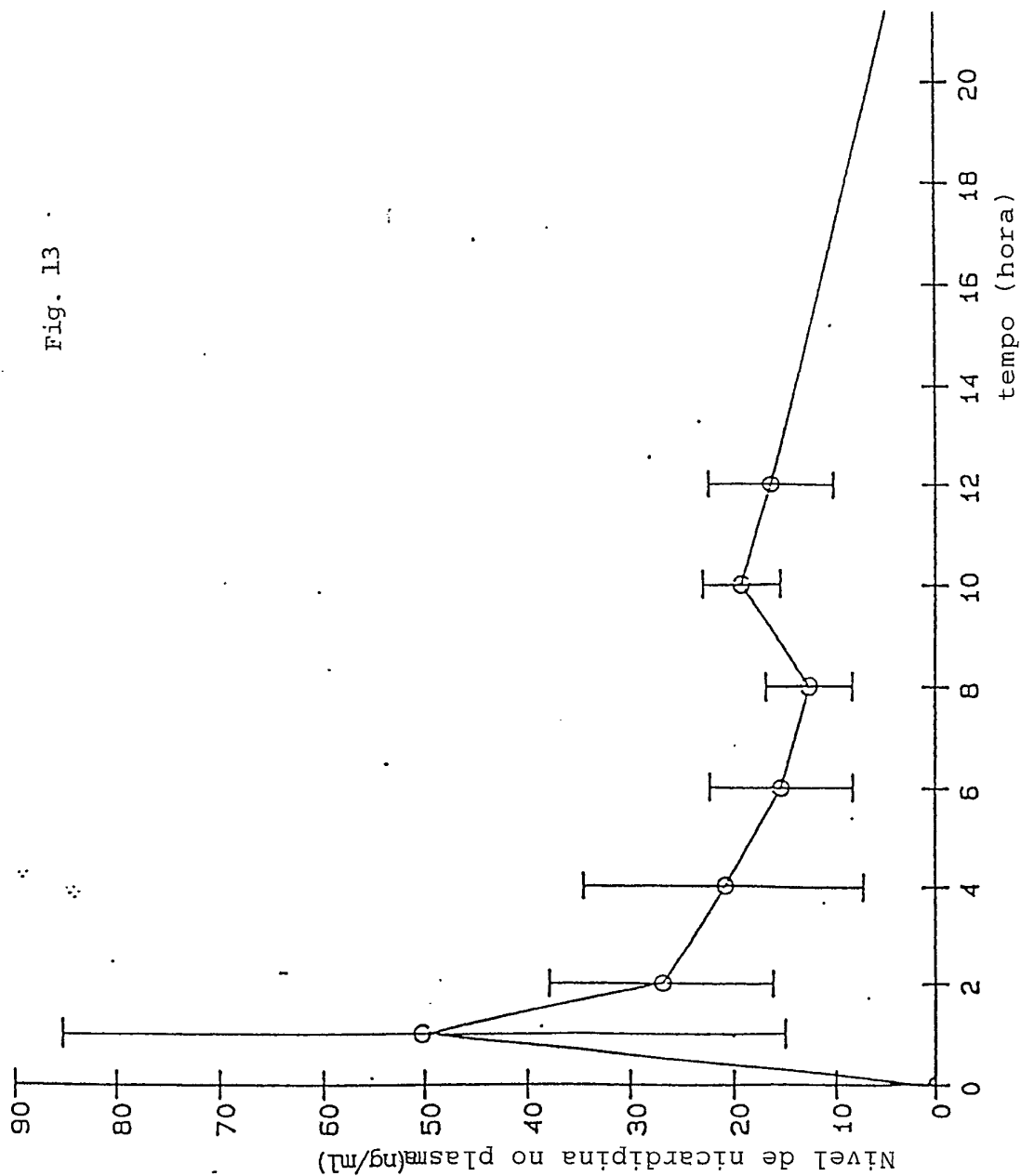


Fig. 13



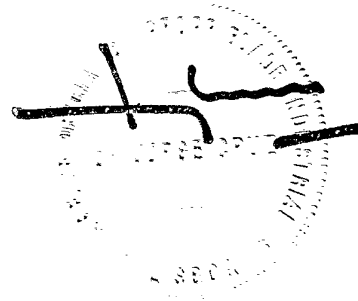
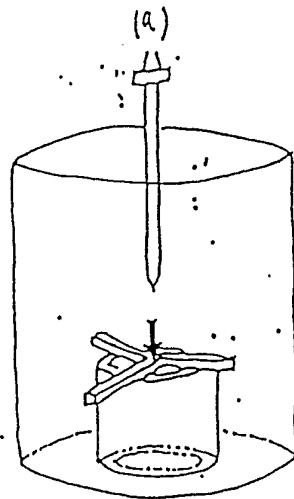
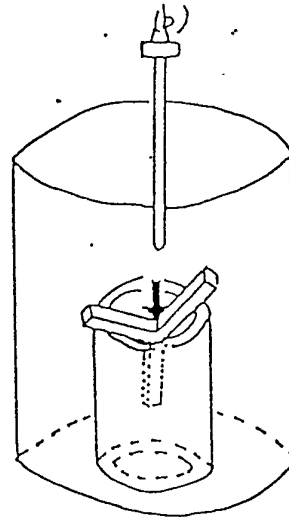


Fig. 14



Direcção
Vertical



Direcção
Horizontal