



(19)

INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 778785 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

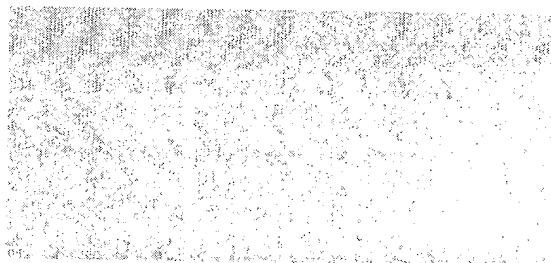
A61M005/142 A A61M005/14 B
A61M005/00 B A61K009/00 B
A61M031/00 B A61K009/70 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.08.31 (30) <i>Prioridade:</i> 1994.09.02 US 300138 1994.09.12 US 304129 (43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.06.18 (45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.01.12	(73) <i>Titular(es):</i> DELAB 51/53, RUE DU DOCTEUR BLANCHE F-75016 PARIS FR (72) <i>Inventor(es):</i> ROLAND CHERIF CHEIKH FR (74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT
---	--

(54) *Epígrafe:* MÉTODOS E APARELHO PARA A ENTREGA DE COMPOSIÇÕES SÓLIDAS DE DROGA

(57) *Resumo:*





REIVINDICAÇÕES

1 - Dispositivo (110) para administração parentérica de um filamento de droga sólido (114) a um paciente, que compreende:

um alojamento oco (112), um reservatório (124), disposto dentro do dito alojamento (112), para armazenar um filamento de droga sólido (114), um tubo de fornecimento (136) fixo a uma extremidade do dito alojamento (112), e um êmbolo (160), caracterizado por

um actuador (130) estar disposto dentro do dito alojamento (112) para mover o filamento sólido (114) a partir do dito reservatório (124) para o tubo de fornecimento (136), em que o filamento (114) sai do dito alojamento (112) através do dito tubo de fornecimento (136); e

o êmbolo (160) estar disposto de modo a deslizar dentro do dito alojamento (112) e do dito tubo de fornecimento (136), para cortar o filamento sólido (114) em unidades de dosagem individuais e mover as ditas unidades para fora do dito alojamento (112) através do dito tubo de fornecimento (136).

2 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o dito reservatório (124) contém um filamento de droga sólido (114) e em que o filamento (114) compreende até 90 por cento em peso de um transportador.

3 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, em que o dito filamento (114) compreende entre 10 e 70 por cento em peso do transportador.

4 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, em que o dito transportador é um derivado de celulose, um ácido hialurónico, um açúcar ou uma gelatina.

5 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, em que a droga é um polipéptido, uma proteína ou um péptido.

6 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, em que a droga é insulina.

7 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, em que a droga é uma hormona de crescimento ou um seu análogo.

8 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o reservatório (124)

compreende uma bobina (124') para armazenar o dito filamento de droga sólido (114).

9 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o dito actuador (130) compreende duas rodas rotativas (134, 135), dispostas para entrarem em contacto e moverem o filamento (114) a partir do dito reservatório (124) para o dito tubo de fornecimento (136).

10 - Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, que compreende ainda um indicador (152) para fazer medição da quantidade de filamento sólido movido para fora do dito alojamento.

Lisboa, 21. JAN. 2000

Por DELAB

- O AGENTE OFICIAL -

 **ADJUNTO**
ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA



DESCRIÇÃO

“Métodos e aparelho para a entrega de composições sólidas de droga”

Antecedentes do Invento

Este invento refere-se à entrega ou administração de composições sólidas que incluem um ingrediente activo, tal como uma droga.

A utilização eficaz de composições de droga, para entrega imediata de uma dose única ou para uma entrega contínua e controlada, muitas vezes requer administração parentérica para conseguir atingir o efeito desejado. Tradicionalmente, a administração parentérica é conseguida através de uma injeção líquida utilizando uma seringa, uma perfusão ou uma bomba. Contudo, estes métodos causam tanto inconveniência como desconforto aos pacientes, especialmente os que requerem tratamentos diários durante meses ou mesmo durante toda a vida, *e.g.*, diabéticos que requerem uma ou duas injeções de insulina diárias durante o resto das suas vidas.

Para além disso, a via parentérica normalmente requer uma preparação extemporânea de uma formulação líquida de droga, que pode conduzir a instabilidade da droga e perda de droga na formulação. Além disso, as formulações líquidas de droga por vezes têm de ser armazenadas a 4°C, pelo que se torna difícil aos pacientes transportar tais formulações líquidas de droga sem dispositivos de transporte especializados.

Para injeções de uma dose única de formulações líquidas de droga, são utilizados injectores de caneta para controlar a dosagem e para evitar certos problemas das seringas de dose única. Ver, por exemplo, Harris *et al.*, patente U.S. Nº 5,226,895. Em tais dispositivos, os pacientes podem armazenar o equivalente a vários dias de uma formulação líquida de droga dentro de cartuchos substituíveis, e a quantidade de injeção é geralmente modulada por meio de um êmbolo roscado. Contudo, estes dispositivos requerem muitas vezes uma armazenagem em frio entre utilizações, e tipicamente falta estabilidade a longo prazo às soluções ou suspensões nos cartuchos.

A patente DE 3317536 A1 refere-se a um dispositivo de dosagem para um medicamento, em que o medicamento é retido numa forma sólida, tixotrópica, do tipo geleia ou pasta, num reservatório. Por meio de um dispositivo explorador adequado, o medicamento é transportado inalterado do reservatório para o local de aplicação desejado no corpo do paciente. A taxa de exploração é monitorada, de acordo com um programa pré-fabricado ou



de acordo com as necessidades imediatas do paciente verificadas via um sensor. O dispositivo doseador pode ser desenhado como um dispositivo implantável. É empregue preferivelmente para insulina em forma não-líquida.

A patente U.S. 3,692,027 descreve um dispositivo implantado auto-micro-propulsionado, contendo uma armazenagem de remédio em forma de pó, líquido ou outra forma distribuível, que é gradualmente descarregada, em incrementos ao longo de um período de tempo substancialmente longo. O dispositivo compreende um membro de armazenagem, uma fonte de energia de microdimensão e meios de distribuição.

Contudo, estes dois documentos não revelam um reservatório, disposto dentro de um alojamento para armazenar um filamento sólido de droga e um actuador adaptado dentro do referido alojamento, para mover o filamento sólido do referido reservatório para um tubo de entrega/área de trânsito, ligado a uma extremidade do alojamento, em que o filamento sai do referido alojamento através do referido tubo de entrega/área de trânsito.

A patente U.S. 4,451,253, que constitui a arte antecedente mais próxima, revela um dispositivo para administrar peletes medicinais alongados em aplicações subcutâneas. O dispositivo compreende um alojamento oco, um reservatório disposto dentro do alojamento, um tubo de entrega ligado a uma extremidade do referido alojamento, e um êmbolo.

Contudo, este documento não revela um actuador proporcionado para mover um filamento sólido de droga, do reservatório para o tubo de entrega, e não revela que o êmbolo é adaptado para deslizar dentro do alojamento e para cortar o filamento sólido, a ser guardado dentro do reservatório antes de ser utilizado, em unidades de dosagem individuais, tal como definido na parte caracterizante da reivindicação 1.

Têm sido utilizadas várias microcápsulas, micropartículas, e maiores implantes de libertação sustentada para entregar fármacos a pacientes durante um período de tempo prolongado. Por exemplo, têm sido utilizados poliésteres tais como ácido poli-DL-láctico, ácido poliglicólico, polilactido e outros copolímeros, para libertar moléculas biologicamente activas, tais como progesterona e análogos de hormona libertadora de hormona luteinizante (LH-RH), *e.g.*, tal como descrito em Kent *et al.*, patente U.S. Nº 4,675,189, e Hutchinson *et al.*, patente U.S. Nº 4,767,628.

Contudo, microcápsulas e implantes maiores têm certas desvantagens. Primeiro, a libertação de droga ou o perfil de entrega de tais implantes não pode ser controlado com precisão ao longo do tempo, porque a taxa de entrega é modulada apenas pelas características



de degradação do polímero. Segundo, mesmo se estes implantes são desenhados para manter uma taxa de entrega constante, esta taxa não é precisa e pode alterar-se com o tempo, resultando numa diminuição ou aumento indesejáveis em relação à dosagem eficaz adequada. Teceiro, existem poucos excipientes ou transportadores que possam ser utilizados eficazmente para proporcionar o desejado perfil de libertação de droga, constante e de libertação sustentada a longo prazo. Além disso, à medida que aumenta a quantidade de tais transportadores numa microcápsula ou implante, o seu efeito tóxico no corpo também aumenta.

A taxa de entrega de drogas a partir de microcápsulas ou implantes não é muito elevada, porque qualquer aumento na quantidade do ingrediente activo, *e.g.*, a droga, tipicamente provoca um aumento correspondente na quantidade do transportador. O transportador desempenha dois papéis contraditórios. Primeiro, ele deve proteger e isolar a droga dos fluidos corporais. Segundo, o transportador tem de libertar a droga e controlar a sua entrega durante um período de tempo prolongado, nos mesmos fluidos corporais. Para além disso, a dosagem total que pode ser entregue está limitada pelo tamanho do implante.

Também são utilizadas bombas mecânicas para proporcionar entrega parentérica de composições líquidas de droga. Em tais bombas, uma fonte de energia, tal como um motor eléctrico, balão insuflado, pressão de vapor de líquidos voláteis, mola mecânica ou pressão osmótica, é utilizada para expelir da bomba a formulação líquida de droga. Contudo, estas bombas requerem um grande reservatório para proporcionar infusão durante um período de tempo prolongado. Assim, o seu tamanho é restringido pelo volume de formulação de droga a ser entregue, *i.e.*, ou são muito grandes para proporcionar um volume suficiente de droga, ou pequenas com um pequeno volume de droga. Para além disso, um grande volume de líquido requer um motor e uma fonte de energia potentes, o que ainda aumenta mais o tamanho destes sistemas de entrega.

Algumas bombas para formulações líquidas de droga são implantáveis, mas devido aos seus reservatórios limitados, o seu uso fica restringido a certas drogas, e apenas podem entregar a formulação de droga durante um período de tempo limitado. Para além disso, algumas das maiores bombas implantáveis resultam em grande desconforto para o paciente. Todos estes factores tornam ineficazes as bombas implantáveis para soluções líquidas de droga, e tornam impraticáveis as bombas descartáveis de utilização única.

Sumário do invento

O invento aplica uma nova abordagem para resolver problemas das canetas de injeção,



bombas, microcápsulas e implantes existentes, utilizando dispositivos do invento especificamente desenhados para utilização com novas composições sólidas, incluindo ingredientes activos que reduzem o volume, comparado com os mesmos ingredientes activos em solução, em centenas a milhares de vezes.

As composições sólidas são anidras, composições sólidas de droga para administração parentérica, *e.g.*, tal como uma administração de longo prazo com uma bomba ou outro sistema micromecânico que dispense a composição sólida de droga de acordo com um perfil de entrega ajustável ou como uma entrega pulsátil de uma dose única. O perfil de entrega da droga é controlado introduzindo porções pré-determinadas de toda a composição, droga e transportador, se existentes, no corpo. Em concordância, o transportador não tem nenhum papel primordial na entrega numa matriz de libertação sustentada, mas actua mais como agente de textura e/ou suporte. Uma vez que uma porção da composição de droga contacta fluidos corporais, a droga é rapidamente libertada dessa porção do transportador na composição. Isto permite também que o transportador desempenhe papéis secundários para melhorar a actividade da droga, *e.g.*, por revestimento ou alveijamento da droga.

A composição sólida inclui até 90 por cento, ou preferivelmente entre 10 e 70 por cento, em peso, de um transportador, *e.g.*, um transportador solúvel em água tal como um derivado de celulose, ácido hialurónico, açúcar ou gelatina, ou um transportador insolúvel em água tal como plástico, algodão ou seda.

O ingrediente activo na composição sólida é preferivelmente uma droga tal como um polipéptido, proteína ou péptido. Drogas particulares incluem insulina, adrenalina, xilocaína, morfina, um composto corticóide, atropina, um composto citostático, estrogénio, androgénio, interleucina, digitoxina, biotina, testosterona, heparina, ciclosporina, penicilina, uma vitamina, um agente anti-factor activador plaquetário, somatostatina, SOMATRIPTANTM, triptorelina ou diazepam.

No dispositivo de acordo com o invento, é utilizada uma composição sólida de droga, anidra e alongada, *e.g.*, na forma de um filamento ou fita, para administração a um paciente, incluindo a composição uma droga, *e.g.*, insulina, e até 90% de um transportador, *e.g.*, um derivado de celulose, ácido hialurónico, açúcar ou gelatina, em que a composição tem uma secção transversal inferior a 0,5 mm, e em que a droga e o transportador são seleccionados e compostos numa proporção tal, que a droga é dispersa a partir da composição no contacto com fluidos corporais e é distribuída na corrente sanguínea do paciente de acordo com um perfil de nível de droga no sangue, que é comparável ao perfil de nível da droga no sangue quando é administrado numa formulação líquida.

Uma tal comparação de perfis de níveis no sangue é estabelecida facilmente tomando amostras de sangue a intervalos de tempo específicos, *e.g.*, intervalos de 30 minutos durante cinco horas, após a droga ter sido administrada, e medindo a concentração da droga no sangue em cada amostra. O perfil resultante é comparado com uma administração de controlo da mesma droga numa formulação líquida padrão, amostrada nos mesmos intervalos de tempo, para determinar se os dois perfis são “comparáveis”, *e.g.*, se as concentrações de droga no sangue para as formas sólida e líquida estão dentro de cerca de 50% uma da outra, em cada ponto de tempo após quaisquer picos iniciais de concentração terem estabilizado.

A composição pode ter uma razão área superficial para droga de pelo menos 10 mm^2 por miligrama de droga. Esta razão pode ser de até 30 a 60 mm^2 por miligrama de droga para composições não-porosas, e pode ser de até 100 milímetros quadrados para composições porosas.

O filamento sólido de droga é fabricado preparando uma forma não-sólida da droga, extrudindo a droga não-sólida num filamento alongado tendo uma secção transversal de pelo menos 0,5 mm e uma razão de área superficial para droga de pelo menos 10 mm^2 por miligrama de droga, e solidificando o filamento para formar o filamento sólido de droga. Em particular, a forma não-sólida da droga pode ser preparada por mistura do transportador com uma quantidade suficiente de um solvente para formar um gel, e misturando o gel com a droga para formar uma forma homogénea não-sólida. O filamento pode então ser solidificado por remoção do solvente. Numa concretização alternativa, a forma não-sólida da droga é preparada por mistura de um transportador com a droga para formar uma mistura, e aquecendo a mistura a uma temperatura acima do ponto de fusão do transportador, para gerar a forma não-sólida, e o filamento é solidificado por arrefecimento a uma temperatura abaixo do ponto de fusão do transportador.

O invento apresenta um dispositivo para a administração parentérica de um filamento sólido de droga a um paciente, incluindo um alojamento oco; um reservatório, *e.g.*, uma bobina, disposta dentro do alojamento para armazenar um filamento sólido de droga; um actuador disposto dentro do alojamento para mover o filamento sólido do reservatório para um tubo de entrega ligado a uma extremidade do alojamento, onde o filamento sai do alojamento através do tubo de entrega; e um êmbolo disposto para deslizar dentro do alojamento e do tubo de entrega, e para cortar o filamento sólido em unidades de dosagem individual, e mover as unidades para fora do alojamento através do tubo de entrega.



Quando este dispositivo contém o filamento sólido de droga, o filamento até 90 por cento, ou entre 10 e 70 por cento em peso de um transportador tal como um derivado de celulose, ácido hialurónico, açúcar ou gelatina. A droga no filamento pode ser um polipéptido, proteína ou péptido, e.g., insulina, ou uma hormona de crescimento ou um seu análogo.

Em concretizações particulares, o actuador inclui duas rodas rotativas dispostas para contactarem e moverem o filamento do reservatório para o tubo de entrega, e o dispositivo pode incluir um indicador para medir a quantidade de filamento sólido movido para fora do alojamento.

O invento pode ser utilizado por um método de administração parentérica de uma droga a um paciente, por obtenção de um dispositivo tal como descrito anteriormente, carregado com um filamento sólido de droga; ligando uma agulha ao tubo de entrega; causando que o actuador mova o filamento do reservatório para o tubo de entrega; inserindo a agulha no paciente; e movendo o êmbolo para cortar uma unidade individual de dosagem do filamento sólido e movimentar a unidade para fora do alojamento, através do tubo de entrega e para o paciente através da agulha.

O termo “análogo” é aqui utilizado para abranger péptidos de ocorrência natural, recombinantes e sintéticos, polipéptidos ou proteínas possuindo actividade fisiológica ou terapêutica. Em geral, o termo abrange todos os derivados e análogos de um péptido, polipéptido ou proteína biologicamente activo, que exiba um efeito agonista ou antagonista qualitativamente similar ao do péptido, polipéptido ou proteína não modificado.

Tal como aqui utilizado, um transportador “solúvel em água” dissolve-se em água dentro de cerca de um dia. Um transportador “insolúvel em água” não se dissolve em água, mas ainda pode ser biodegradável e desintegrar-se e dispersar-se lentamente num ambiente aquoso.

A não ser que definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado, tal como são normalmente entendidos pelos peritos comuns na arte a que este invento pertence. Embora possam ser utilizados métodos e materiais similares ou equivalentes aos aqui descrito, os métodos e materiais preferidos são descritos a seguir. Além disso, os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não se pretende que sejam limitantes.

Outras características e vantagens do invento serão evidentes a partir da descrição detalhada e das reivindicações.



Breve descrição dos desenhos

A Fig. 1 é um gráfico de resistência vs. extensão de um filamento sólido de droga, utilizado no dispositivo de acordo com o presente invento.

A Fig. 2 é um gráfico mostrando o nível de insulina no sangue em cães Beagle, devido a injeções de um filamento sólido de insulina (40% de insulina) ou uma formulação padrão líquida de insulina.

A Fig. 3 é um gráfico mostrando o nível de glucose no sangue em cães Beagle, devido a injeções de um filamento sólido de insulina (40% de insulina) ou uma formulação padrão líquida de insulina.

As Figs. 4A e 4B são gráficos mostrando o nível no sangue, num cão, de um análogo de somatostatina, SOMATULINE™ (BIM-23014C, Biomeasure, Milford MA) após implantação de um filamento sólido, comparado com uma solução líquida de BIM-23014C. O gráfico da Fig. 4A mostra o nível no sangue durante 120 horas, ao passo que o gráfico da Fig. 4B é mais detalhado e mostra o nível sanguíneo de SOMATULINE™ durante 10 horas.

A Fig. 5 é um gráfico mostrando o nível de SOMATULINE™ no sangue, após implantação de filamentos sólidos em cinco cães diferentes.

A Fig. 6 é uma vista em corte transversal de um dispositivo injetor de filamento tipo caneta.

A Fig. 7 é uma vista em corte transversal de outro dispositivo injetor de filamento tipo caneta.

As Figs. 8A e 8B são vistas esquemáticas em corte transversal do mecanismo de corte e dispensa do dispositivo injetor de filamento da Fig. 6.

A Fig. 9 é um corte transversal esquemático de um mecanismo de corte alternativo e área de trânsito do dispositivo injetor de filamento da Fig. 6.

Descrição detalhada

O invento refere-se a dispositivos de injeção do tipo caneta, desenhados especificamente



para utilização com novas composições sólidas anidras de droga. Os dispositivos distribuem as composições sólidas de droga de acordo com um perfil de entrega pré-determinado.

Composições sólidas de droga

As composições sólidas de droga incluem uma ou mais drogas e um ou mais transportadores, e estão preferivelmente na forma de um filamento cilíndrico ou fita plana que é suficientemente maleável para ser manuseada e inserida em e dispensada de um dispositivo de entrega, e contudo suficientemente forte para suportar tal manipulação. A forma e dimensões transversais destes filamentos ou fitas tem de ser consistente ao longo do seu comprimento, e suficientemente pequenos para permitir uma elevada precisão na entrega da droga, baseado num determinado comprimento do filamento ou fita. Estes filamentos têm um diâmetro de, *e.g.*, 0,1 a 0,5 mm, e preferivelmente de 0,2 a 0,3 mm, e podem ser de metade até vários em comprimento. As fitas podem ter até 0,1 mm de espessura e de 2,0 a 5,0 mm em largura.

A razão de área superficial para o peso de droga nas composições sólidas de droga, *e.g.*, filamentos ou fitas, é igualmente importante para se conseguir uma dispersão rápida da droga a partir da composição, uma vez introduzida nos fluidos corporais de um paciente. Para uma composição sólida substancialmente não-porosa, esta razão deveria ser de pelo menos 10 mm² de área superficial por miligrama de droga na composição sólida, e pode variar até de 30 mm² a 60 mm² ou mais por miligrama de droga. Para uma composição sólida porosa, a área superficial pode ser muito maior, porque os poros se adicionam à área superficial total. Neste caso, a razão pode estar na gama de 100 mm² por miligrama. Estas razões podem ser atingidas preparando os filamentos sólidos de droga tal como a seguir se descreve.

Por exemplo, um filamento cilíndrico com um diâmetro de 0,25 mm e um comprimento de 10 mm possui uma área superficial total de cerca de 8,25 mm² (incluindo as extremidades do filamento). Se este filamento contiver, *e.g.*, 0,165 mg de insulina, *e.g.*, 40% de insulina numa composição com um peso total de 0,4125 mg, a razão de área superficial para peso de droga é cerca de 50 mm² por miligrama.

A droga ou drogas podem ser distribuídas homoganeamente através do filamento sólido, ou podem ser distribuídas apenas em segmentos discretos do filamento. De modo similar, combinações de drogas podem ser misturadas homoganeamente através da composição, ou distribuídas em porções discretas separadas, numa sequência desejada para proporcionar entrega sequencial de drogas diferentes. Secções da composição sem qualquer droga podem ser interspersadas entre secções incluindo uma droga ou droga, para proporcionar entrega



intermitente ou pulsátil da droga ou drogas.

Drogas adequadas para composições sólidas de droga

Certas drogas podem ser elas próprias formuladas num filamento sólido ou fita sem qualquer transportador. Por exemplo, as chamadas “pró-drogas” são polimerizadas a partir de moléculas híbridas de uma droga reticulável, *e.g.*, uma droga e uma porção reticulável, *e.g.*, açúcar ou poliaminoácido, *e.g.*, derivados de poliarginina. Contudo, uma composição típica de droga incluirá pelo menos de 30% a 90% da droga ou drogas, dependendo das características físicas do transportador e do filamento ou fita resultantes. Preferivelmente, a composição contém pelo menos 50% da droga.

Mesmo quando é utilizado um transportador, uma vantagem das composições sólidas de droga é que elas minimizam a quantidade total de transportador introduzido no paciente. Em particular, as composições de droga incluem preferivelmente menos de 50% em peso de um transportador. Muitas formulações líquidas de droga incluem solventes orgânicos ou outros aditivos, *e.g.*, para modificar o pH para forçar a droga a dissolver-se na solução. Tais solventes e aditivos são normalmente tóxicos para o paciente, mesmo em pequenas quantidades, e assim é vantajoso minimizar a sua utilização.

O invento também evita problemas de formulação e solubilidade das soluções líquidas de droga. Como tal, as composições de droga podem incluir qualquer um ou mais de uma ampla variedade de drogas, mesmo aquelas que são insolúveis ou de outro modo incompatíveis com formulações líquidas padrão, porque a droga, *e.g.*, em forma particulada, pode ser meramente dispersa no transportador para formar uma suspensão, sem que a droga se dissolva. A mistura homogénea resultante é então solidificada. Como resultado, drogas que são insolúveis, ou que são de outro modo incompatíveis quando em solução, podem ser incorporadas numa composição sólida de droga.

Outra vantagem do invento é a estabilidade aumentada da droga na composição sólida. As soluções de droga são muitas vezes difíceis de manter estáveis durante períodos prolongados de tempo. As composições sólidas anidras de droga evitam grandemente este problema. Além disso, as composições sólidas não estão sujeitas às mesmas forças de corte e turbulência que quebram proteínas e péptidos em solução. Assim, a droga ou drogas nas composições sólidas de droga são estáveis durante períodos de tempo longos, comparado com as mesmas drogas numa formulação líquida.

Drogas que podem ser utilizadas nas composições sólidas de droga incluem polipéptidos



tais como a hormona de crescimento (GH), péptido libertador de hormona de crescimento (GHRP), factor libertador de hormona de crescimento (GRF), factor de crescimento epidérmico, interferão, insulina, somatostatina, bombesina, calcitonina, péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), amilina, hormona de paratiróide (PTH), péptido relacionado com a hormona paratiróide (PTHrp), gastrina, péptido libertador de gastrina (GRP), hormona estimulante de melanócito (MSH), hormona adrenocorticotrófica (ACTH), hormona luteinizante (LH), hormona libertadora de hormona luteinizante (LH-RH), citoquinas, sorbina, colecistoquinina (CCK), glucagon, péptido tipo-glucagon (GLP), gastrina, encefalina, neuromedina, endotelina, substância P, neuropeptídeo Y (NPY), péptido YY (PYY) péptido intestinal vasoactivo (VIP), polipéptido activador da adenilato-ciclase pituitária (PACAP), bradiquinina, hormona libertadora de tirotropina (TRH) ou derivados, fragmentos, análogos, agonistas ou antagonistas de qualquer um dos anteriores.

Preferivelmente, a droga é utilizada para diabetes, inflamação, oncologia, cardiologia, terapia hormonal, ginecologia, imunologia, metabolismo, ou maturação, ou como uma vacina. exemplos de tais drogas incluem insulina, adrenalina, xilocaína, morfina, compostos corticóides, atropina, compostos citostáticos, estrogénio, agentes anti-PAF (factor activador de plaquetas) tais como gincólidos (*e.g.*, BN 52021 ou BN 50730, Beaufour Ipsen, França), androgénio, interleucina, digitoxina, biotina, testosterona, heparina, ciclosporina, penicilina, vitaminas, SOMATRIPTANTM, ou diazepam.

Transportadores adequados para composições sólidas de droga

A natureza da composição de droga depende do tipo de dispositivo de entrega a ser utilizado. A composição de droga pode conter um de um grande número de transportadores, apenas com limitações menores, se existentes, em termos de propriedades de entrega ou toxicidade, devido ao pequeno volume de transportador. Quando a composição de droga se destina a ser dispensada no corpo a partir do dispositivo de entrega, o transportador deve ser solúvel em água. Transportadores solúveis em água adequados incluem polímeros tais como ácido hialurónico, celulose, *e.g.*, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e hidroxietilcelulose (HEC), polialcoóis tais como manitol, açúcares, *e.g.*, dextrose, manose, ou glucose, e amidos.

Quando a composição de droga se destina a ser meramente exposta a fluidos corporais, mas não dispensada directamente no corpo a partir do dispositivo de entrega, o transportador poderia ser substancialmente insolúvel em água, mas preferivelmente biodegradável para permitir que a droga seja facilmente libertada do transportador. Exemplos de polímeros insolúveis em água adequados incluem ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico,



glicolido, ácido glicólico, e quaisquer isómeros opticamente activos, racematos, ou seus copolímeros. Transportadores insolúveis em água e não-biodegradáveis são igualmente úteis, e incluem silicone, nylon, polipropileno, polietileno, seda ou algodão. Outros transportadores insolúveis em água adequados incluem ácidos gordos, colagêneos, lípidos e ceras.

Método de fabrico de composições sólidas de droga

Um transportador, *e.g.*, HEC, HPMC, ou ácido hialurónico, e água são adicionados a um recipiente, *e.g.*, uma seringa de 10 ml, que foi previamente coberta no fundo com uma rolha. Os dois ingredientes são misturados, *e.g.*, utilizando uma espátula, até se obter homogeneidade. Uma vez formado um gel e deixando que se atinja equilíbrio estrutural, *e.g.*, após cerca de 24 horas, o gel é misturado com a droga ou drogas desejadas em outro recipiente, *e.g.*, uma seringa de 2 ml em plástico. Se não é utilizado qualquer transportador, a própria droga é misturada com água. A mistura gel/droga ou pasta droga/água resultante, é amassada até ficar homogênea, *e.g.*, com uma espátula.

A mistura é depois transferida para um dispositivo de extrusão, *e.g.*, uma seringa de aço inoxidável, com um bico extrusor, *e.g.*, uma agulha cilíndrica oca ligada à seringa se é desejado um filamento cilíndrico. Podem ser utilizadas outras formas de bicos, para criar fitas planas da mistura gel/droga ou pasta droga/água. A quantidade de droga por quantidade de gel pode ser variada em lotes de gel separados, e então adicionados ao dispositivo extrusor em sequência, para criar um filamento que irá dispensar diferentes drogas na sequência desejada. De um modo similar, lotes de gel sem qualquer droga podem ser interspersos entre lotes de gel contendo droga, para criar um filamento que proporcione uma entrega intermitente de droga. A mistura gel/droga é extrudida numa câmara de secagem como um filamento cilíndrico contínuo ou fita plana, dependendo da forma em corte transversal do bico extrusor. Para secagem, a caixa de uma seringa de extrusão pode ser ligada à câmara de secagem de um mini-secador por pulverização (BUCHI 190, Buchi Laboratories Technik AG, Suíça), e o filamento ou fita extrudida é recolhido, *e.g.*, num crivo colocado a 10 cm sob a saída da agulha, o que também tende a evitar alongamentos indesejáveis. O filamento é adicionalmente seco sob vácuo até toda a água ser removida, *e.g.*, durante 24 horas.

O filamento pode também ser seco sob vácuo contínuo a partir do momento da extrusão para um vaso de vidro. O filamento também pode ser recolhido num banho de coagulação e então seco para evitar alongamento.

Também podem ser utilizadas outras técnicas padrão, tais como extrusão em fusão, ou



fiação húmida ou seca, para criar os filamentos sólidos de droga. Todas estas técnicas envolvem mover uma massa não-sólida de material através de um orifício com uma forma particular, que produz um filamento alongado com uma secção transversal desejada. Este filamento pode ser seco directamente ou de outro modo solidificado, ou pode ser alongado e depois solidificado. O material é tornado não-sólido por aquecimento ou por adição de um solvente, e é retornado ao estado sólido por arrefecimento ou por remoção do solvente por, *e.g.*, evaporação, criossecação, ou secagem a vácuo, respectivamente.

Para determinar a percentagem mássica de droga no filamento, são tomadas amostras de um comprimento específico, a quantidade total de droga é retirada do filamento, *e.g.*, por meio de ácido acético a 0,1% em água ou por meio de qualquer outro solvente de droga apropriado, e é medida utilizando metodologia padrão HPLC. Por exemplo, quando a droga é insulina, pode ser utilizada uma coluna de cromatografia de Kromasil-C8 5 μm , de 25 x 0,46 cm. A fase móvel é uma mistura isocrática de acetonitrilo e trietilamina a 0,1% em Na_2SO_4 0,2M, pH de 2,3. Os vários componentes da droga são detectados sob UV a 220 nm. O solvente para a amostra é HCl 0,05N e brometo de cetiltrimetilamónio 0,2 mM (Sigma).

Após a secagem estar completa, é medida a resistência à tracção dos filamentos ou fitas contendo a droga, para determinar a sua tendência para partir. Este método envolve o alongamento incremental de um filamento até que este se parta, registando esta força mínima necessária. A resistência à quebra, a elasticidade, e outros parâmetros mecânicos dos filamentos e fitas podem todos ser medidos, *e.g.*, com um Universal Testing Instrument (Lloyd 1000R, Lloyd Instruments, Inglaterra). Para proceder a esta análise, são testados dez comprimentos iguais do mesmo filamento. Cada comprimento de filamento é testado individualmente no dispositivo, para determinar a sua razão resistência/extensão. O módulo de elasticidade, a resistência à ruptura, a energia máxima requerida para a ruptura, e outras propriedades mecânicas podem ser calculadas a partir de um gráfico (Fig. 1).

A razão peso/comprimento é também calculada para cada um de dez comprimentos iguais de dez filamentos diferentes. Um filamento específico é utilizado apenas se o Desvio Padrão Relativo (RSD) desta razão for inferior a 1%. Este RSD iguala o produto (desvio padrão da razão peso/comprimento $\div$ média) x 100, de modo que é uma medida da uniformidade da razão peso/comprimento. Para assegurar uniformidade de um dado filamento, que pode ter de um a vários metros de comprimento, são tomadas amostras no início e no fim do filamento, e comparadas. Estas mesmas amostras são também utilizadas para a análise do teor em droga por HPLC.

A dosagem precisa do filamento pode então ser calculada para um dado comprimento do



filamento. Por exemplo, um filamento cilíndrico de 0,2 mm de diâmetro, carregado com 45% de SOMATULINE™ e 55% de HEC, proporcionará uma dosagem de 0,125 mg por cada 1 cm de comprimento dispensado nos fluidos corporais. Num outro exemplo, insulina pura, *e.g.*, insulina humana recombinante, proporciona cerca de 26 a 28 Unidades de Insulina (IU) por mg, dependendo da pureza. Como tal, um filamento tendo um diâmetro de 0,3 mm, carregado com 50% de insulina e 50% de ácido hialurónico, proporcionará uma dosagem de 0,27 mg ou cerca de 7,3 IU por cm. Tais filamentos sólidos de insulina podem depois ser utilizados para administrar a dosagem requerida, *e.g.*, 20 a 50, e mesmo até 200 IU por dia, apenas por administração do comprimento adequado de filamento ao paciente. Para além disso, à temperatura do corpo, um tal filamento de insulina deveria permanecer estável durante vários meses a mais de um ano

Uma vez satisfeitos os testes anteriores e estar calculada a dosagem precisa por unidade de comprimento, cada filamento é carregado num dispositivo de entrega, tal como se descreve em seguida.

Exemplos

Composições sólidas de insulina

As presentes composições sólidas de droga e dispositivos são bem adaptados para terapia de insulina. Os dispositivos são desenhados para dispensarem quantidades precisas de uma droga durante períodos de tempo prolongados. Os filamentos sólidos de droga são estáveis e proporcionam uma elevada dosagem por unidade de volume. Filamentos sólidos de insulina e HEC como transportador foram fabricados de acordo com o método descrito anteriormente.

Insulina humana recombinante (HRI) foi misturada com um gel de HEC, para proporcionar um filamento sólido contendo 40% de insulina em peso. O protocolo anterior foi realizado por mistura de 1,0 g de HEC e 9,0 g de água. 0,26417 g do gel resultante foram adicionados a 0,02648 g de HRI. A mistura foi extrudida através de uma seringa de 2,3 mm (agulha de diâmetro interno de 0,3 mm), com uma bomba de seringa Harvard. Os filamentos foram extrudidos e secos sob vácuo durante 24 horas, e foram examinados quanto a homogeneidade, estabilidade e solidez. Estes filamentos proporcionaram uma boa precisão de entrega de insulina a uma dosagem de 0,184 mg de insulina (4,96 IU)/cm.

Os filamentos foram então testados em termos de actividade biofarmacêutica, por implantação subcutânea de determinados comprimentos de filamentos em cães Beagle. O



efeito hipoglicêmico dos filamentos foi medido e comparado com a mesma dosagem administrada como uma solução líquida de insulina. Tal como é mostrado nos gráficos das Figs. 2 e 3, verificou-se que os filamentos sólidos (o) apresentam essencialmente o mesmo efeito no nível de insulina (Fig. 2), e que são tão eficazes a reduzir o nível de glucose no sangue (Fig. 3) como a formulação líquida padrão de insulina (•). As Figs. 2 e 3 mostram os resultados médios de seis testes em cães diferentes.

De um modo similar, insulina de pâncreas bovino (BPI) foi misturada com HEC para formar uma composição sólida de droga, contendo 50% de insulina. O protocolo anterior foi realizado por mistura de 1,5 g de HEC com 8,5 g de água. 0,37733 g do gel resultante foram adicionados a 0,05643 g de BPI. A mistura foi extrudida através de uma seringa de 2,3 mm (agulha de diâmetro interno de 0,3 mm), com uma bomba de seringa Harvard. Os filamentos foram obtidos por extrusão e secos sob vácuo durante 24 horas, e proporcionaram uma boa precisão de entrega de insulina a uma dosagem de 0,206 mg de insulina (5,56 IU)/cm.

Composições sólidas de SOMATULINE™

Foram também fabricados filamentos, com um análogo de somatostatina, SOMATULINE™ (BIM 2304C, Biomeasue, Milford MA) e HEC ou ácido hialurônico como transportador, para produzir uma composição sólida contendo 50% de SOMATULINE™.

O protocolo anterior foi realizado por mistura de 1,500 g de HEC e 8,500 g de água. 0,42250 g do gel resultante foram adicionados a 0,06395 g de BIM 23014. A mistura foi extrudida através de uma seringa de 2,3 mm (agulha de diâmetro interno de 0,3 mm), recolhida e seca sob vácuo durante 24 horas. O filamento seco continha 0,107 mg de BIM 23014/cm (percentagem ponderal de 50% de HEC e 50% de BIM 23014).

Os filamentos foram testados quanto a farmacocinética e comparados com infusões líquidas da mesma dosagem de SOMATULINE™ em cães. Os resultados são mostrados nos gráficos das Figs. 4A, 4B, e 5. Tal como se mostra nas Fis. 4A e 4B, a formulação de solução proporcionou uma concentração inicial de SOMATULINE™ no sangue de cerca de 0,5 ng/ml. Contudo, a concentração no sangue diminuiu para menos de 0,1 ng/ml em cerca de 2 horas, para menos de 0,01 em cerca de 8 horas, e para cerca de 0,0005 ng/ml em menos de 12 horas. Por outro lado, a concentração de SOMATULINE™ no sangue, proporcionada pelo filamento sólido de droga permaneceu a um nível quase constante, superior a 0,1 ng/ml durante as primeiras 10 horas, diminuindo para cerca de 0,002 ng/ml em 24 horas, e diminuiu ainda para 0,0005 ng/ml em 72 horas.



De um modo similar, a Fig. 5 mostra os resultados de administrações de filamentos de SOMATULINE™ a cinco cães diferentes. Os diferentes símbolos no gráfico, *i.e.*, quadrado, círculo, triângulo, representam cães diferentes. O cão número 267 foi injectado intravenosamente, ao passo que os outros cães foram injectados subcutaneamente.

Composições sólidas de análogo de agonista de LH-RH

Foram também fabricados filamentos com um péptido sintético, análogo de agonista de LH-RH, acetato de triptorelina (Shally *et al.*, patente U.S. nº 4,010,125), e HEC como transportador, para produzir uma composição sólida contendo 50% de triptorelina.

O protocolo anterior foi realizado por mistura de 1,500 g de HEC e 8,500 g de água. 0,19778 g do gel resultante foram adicionados a 0,02968 g de acetato de triptorelina. A mistura foi extrudida através de uma seringa de 2,3 mm (agulha de diâmetro interno de 0,3 mm), recolhida e seca sob vácuo durante 24 horas. O filamento resultante continha 0,216 mg de acetato de triptorelina/cm (percentagem ponderal de 50% de HEC e 50% de acetato de triptorelina).

Dispositivo injector de filamentos tipo caneta

As composições sólidas de droga podem ser distribuídas em injeções de dose única separadas, a partir de um pequeno injector de filamentos tipo caneta leve, que suporta vários valores de dias ou semanas de dosagens de droga. Quando se utiliza este dispositivo, é requerido que o paciente mude apenas uma agulha antes de cada injeção, e não há gasto ou necessidade para refrigerar a composição de droga sólida. Em vez disso, os pacientes podem transportar o dispositivo consigo, tendo apenas de recarregar o dispositivo após vários dias ou semanas. Estes factores de tamanho e armazenagem proporcionam aperfeiçoamentos substanciais em relação aos injectores de caneta existentes, para formulações líquidas de droga. Além disso, o custo relativamente baixo dos dispositivos permite que os mesmos sejam descartáveis.

As Figs. 6 e 7 mostram duas concretizações de tais dispositivos de injeção tipo caneta. O dispositivo tipo caneta 110 inclui um alojamento de forma tubular 112, o qual pode ser maquinado ou moldado a partir de um material adequado rígido e resistente ao calor, por exemplo, poli(cloreto de vinilo), policarbonato, TEFLON®, POLYSULFONE® (Amoco), ou aço inoxidável. O alojamento pode ser transparente para facilitar a determinação de se o filamento 114 se está a mover apropriadamente através do dispositivo. As dimensões exteriores do alojamento podem ser de cerca de 10 cm de comprimento e de 1 cm de

diâmetro.

O alojamento encerra um reservatório para o filamento de composição sólida de droga. Este reservatório pode ser, por exemplo, um compartimento aberto 124 (Fig. 6) ou uma bobina removível 124' (Fig. 7). Tipicamente, o filamento 114 é enrolado em torno da bobina, antes da bobina ser inserida dentro do alojamento. Noutras concretizações, a bobina está permanentemente instalada no alojamento e é carregada com o filamento de droga. O filamento 114 é inicialmente alimentado a partir do reservatório para dentro de um actuador 130, o qual inclui rodas 134 e 135 e uma roda manipuladora 133. A roda manipuladora 133 permite ao utilizador rodar as rodas, as quais contactam e puxam o filamento a partir do reservatório e para dentro do tubo de alimentação 131, o qual conduz para uma zona de trânsito 137, na qual o filamento é cortado e distribuído para fora pelo tubo de fornecimento 136.

O actuador 130 suporta as rodas 134 e 135 e a roda manipuladora 133. As rodas podem ser rodas dentadas ou rodas ou roletos com a superfície lisa, *e.g.*, de borracha ou de plástico, desde que as mesmas possam entrar em contacto e mover a composição de droga sólida a partir do reservatório através do actuador e para dentro da zona de trânsito. Estas rodas são fixas no actuador por pinos de dentados e a rotação das rodas pode ser aumentada por anilhas, ambas de uma maneira convencional. As rodas rodam em sentidos opostos, de tal modo que o filamento 114 é movido entre as mesmas e para o tubo de alimentação 131. De preferência, o espaço entre as duas rodas é ligeiramente menor do que o diâmetro do filamento 114.

As rodas são rodadas pela roda manipuladora 133, a qual engata na roda 134. Esta rotação manual da roda manipuladora 133 faz com que a roda 134 rode, a qual, por sua vez, faz com que a roda 135 rode no sentido oposto, provocando, por meio disso, que o filamento se mova entre as rodas 134 e 135. A roda manipuladora é, de preferência, fabricada a partir de borracha ou de plástico com dentes de engrenagem, os quais engatam nos dentes de engrenagem localizados na roda 134. A roda manipuladora salienta-se através do alojamento 112, para permitir a manipulação física pelo utilizador. O utilizador roda a roda manipuladora, de tal modo que as rodas rodam, transportando, por meio disso, um comprimento específico do filamento para o tubo de alimentação 131, onde o mesmo é, subsequentemente cortado e injectado pelo micro-êmbolo 160.

Numa outra concretização, a roda manipuladora 133 é substituída por um botão de premir, que engata nas duas rodas de accionamento, fazendo com que as mesmas rodem de uma quantidade específica.

O dispositivo 110, de preferência, inclui também um contador de fornecimento 152, o qual está ligado ao actuador 130. O contador de fornecimento faz a medição da rotação da roda manipuladora 133. De preferência, o contador exhibe a quantidade de droga (*e.g.*, em IU ou mg) fornecida ao tubo de alimentação 131. Um contador de controlo de segurança 154 está também fixo no actuador. Este controlo exhibe a quantidade de droga presente no dispositivo no início de cada utilização. Como a roda manipuladora 133 é rodada, o controlo regista esta informação, indicando assim o abastecimento remanescente da droga no reservatório. O contador de segurança pode também ser indicado para limitar o fornecimento máximo da droga em cada injeção.

O mecanismo de êmbolo para deste dispositivo inclui um êmbolo exterior 162, um micro-êmbolo 160, um tubo de guia 163, um suporte de êmbolo 164 e um reposicionador 166. O êmbolo exterior 162 é, de preferência, fabricado a partir de um material rígido adequado, *e.g.*, plástico ou aço inoxidável e é livre de se mover através do alojamento 112 dentro do suporte de êmbolo 164. De preferência, o êmbolo exterior 162 inclui um botão (não mostrado), o qual interacciona com o suporte de êmbolo 164, para evitar que o êmbolo saia completamente do alojamento. O êmbolo exterior 162 inclui um assento de polegar 168 para facilmente pressionar o êmbolo para dentro do alojamento 112.

O micro-êmbolo 160 está fixo no êmbolo exterior 162 e é, de preferência, fabricado a partir de um material rígido adequado, *e.g.*, aço inoxidável ou plástico. O micro-êmbolo 160 move-se livremente através do tubo de guia 163 e do tubo de fornecimento 136. Os tubos de guia e de fornecimento podem ser formados a partir de um único tubo ou a partir de dois tubos separados com diâmetros internos iguais. O diâmetro exterior do micro-êmbolo é, de preferência, ligeiramente menor do que o diâmetro dos tubos de guia e de fornecimento, *e.g.*, cerca de 0,5 mm e, de preferência, 0,2 a 0,35 mm.

O êmbolo exterior 160 salienta-se a partir do alojamento 112, aproximadamente o comprimento combinado do tubo de fornecimento 136 e da agulha 170. Assim, quando o êmbolo exterior 162 é pressionado para dentro do alojamento 160, o micro-êmbolo 160 move-se para dentro e através do tubo de fornecimento 136 e da agulha 170 e injecta um comprimento preciso de filamento 114 (114' na Fig. 8) para dentro do paciente, como descrito com mais pormenor a seguir.

De preferência, o sistema de êmbolo inclui um reposicionador 166, *e.g.*, com a forma de uma mola. Numa concretização, o reposicionador 166 é, de preferência, feito de uma substância rígida ainda flexível, *e.g.*, aço inoxidável. A mola deve ser capaz de ser

comprimida, quando é aplicada força exterior ao êmbolo exterior 162, e depois expandir-se de novo quando é retirada a força. Numa outra concretização, para assegurar o fornecimento completo do filamento de droga 114, é activado o reposicionador 166 apenas quando o micro-êmbolo 160 tiver alcançado a ponta da agulha 170.

A zona de trânsito 137 inclui um tubo de alimentação 131, um tubo de fornecimento 136, um mecanismo de corte 161, na extremidade do micro-êmbolo 160 oposta ao êmbolo 162, e uma ponta 172, a qual encerra uma porção do tubo de fornecimento. Com referência às Figs. 8A e 8B, o tubo de alimentação 131 e o tubo de guia 163 formam os dois braços de um "Y" e o tubo de fornecimento 136 forma a base do "Y". Todos estes tubos são, de preferência, fabricados a partir de um material rígido adequado, *e.g.*, aço inoxidável. Engatando manualmente a roda manipuladora 133, o filamento de composição de droga sólido 114 é movido a partir do actuador 130 para dentro do tubo de alimentação 131 e depois para dentro do tubo de fornecimento 136. Deprimindo o êmbolo exterior 162, o mecanismo de corte 161, do micro-êmbolo 160, move-se a partir do tubo de guia 163 para a posição X na Fig. 8A. O mecanismo de corte entra em contacto com o filamento 114 na posição X, e subsequentemente corta o filamento nesta posição. O micro-êmbolo 160 prossegue então para forçar a porção cortada do filamento 114' através do tubo de fornecimento 136 e para dentro da agulha 170.

A Fig. 9 mostra uma concretização alternativa da zona de trânsito 137, na qual o tubo de fornecimento 137 tem uma abertura em forma de chaminé na posição X e o tubo de alimentação 131 e o tubo de guia 163 são curvos.

A zona de trânsito 137 inclui também a ponta 172, que engloba a parte do tubo de fornecimento 136, a qual está fora do alojamento 112. Esta ponta pode ser maquinada ou moldada como parte do alojamento e é, de preferência, de forma cónica, para permitir a fixação fácil de agulhas normalizadas, *e.g.*, com a forma tipo extremidade cónica de uma seringa normalizada.

A agulha 170 é, de preferência, uma agulha normalizada, a qual inclui uma peça de ligação 171. De preferência, a forma interna da peça de ligação 171 é ligeiramente menor do que a forma exterior da ponta 172, de tal modo que a agulha 170 pode ser fixa na ponta 172 por força de atrito. Noutras concretizações, a peça de ligação 171 inclui um mecanismo de bloqueio, que permite a ligação firme da agulha à ponta 172, *e.g.*, um mecanismo de bloqueio de luer normalizado.

Quando fixa, a extremidade de recepção da agulha 170 deve estar directamente alinhada



ao tubo de fornecimento 136. O diâmetro interior da agulha 170 é, de preferência, o mesmo que o diâmetro interior do tubo de fornecimento 136, permitindo à porção de filamento 114' o trânsito fácil a partir do tubo 136, através da agulha 170 e para fora e para dentro do paciente.

Numa outra concretização, a ponta 172 compreende um mecanismo de segurança que bloqueia o actuador 130, quando a agulha 170 não está fixa na ponta. De preferência, o mecanismo de segurança torna impossível rodar quer a roda manipuladora 133 quer deprimir o êmbolo 162 antes da agulha ser fixa. Após a ligação da agulha 170, a roda manipuladora 133 pode ser rodada e o êmbolo exterior 162 é activado de novo. Logo que o êmbolo exterior tenha sido deprimido, a roda manipuladora 133 não pode ser rodada até que uma nova agulha 170 tenha sido fixa na ponta 172.

A Fig. 7 mostra uma outra concretização do dispositivo injector tipo caneta, na qual o filamento é armazenado numa bobina 124', em vez de modo solto num compartimento de reservatório. Por outro lado, as partes separadas e as suas funções são, essencialmente, as mesmas do que na concretização da Fig. 6 e são dadas as mesmas referências numéricas.

Exemplo

Um filamento de 0,3 mm de diâmetro foi alimentado para dentro de um injector de caneta, que tem um tubo de guia e de fornecimento com 0,38 mm de diâmetro interno. O dispositivo foi testado com dois êmbolos diferentes, um com um diâmetro exterior de 0,30 mm e o segundo com um diâmetro exterior de 0,35 mm. O dispositivo foi regulado para cortar o filamento em comprimentos de precisamente 12,0 mm. A tabela que se segue mostra os resultados destas experiências.

(Segue Tabela)



TABELA

Nº	Êmbolo de 0,30 mm		Êmbolo de 0,35 mm	
	Comprimento (mm)	Peso (mg)	Comprimento (mm)	Peso (mg)
1	11,50	0,2497	12,00	0,2825
2	12,00	0,2580	12,00	0,2743
3	11,50	0,2550	12,00	0,2728
4	12,00	0,2693	12,00	0,2747
5	12,00	0,2629	12,00	0,2701
6	12,00	0,2604	12,50	0,2798
Média	11,83	0,2592	12,08	0,2757
SD	0,25	0,0067	0,2041	0,0046
RSD	2,18%	2,59%	1,69%	1,67%

Como mostrado na Tabela, o êmbolo de 0,35 mm forneceu uma dosagem mais precisa e proporciona a precisão necessária para fornecer segmentos de $12,0 \pm 0,5$ mm de comprimento do filamento, que proporcionam $0,2757 \pm 0,0068$ mg de, e.g., SOMATULINE™ numa composição de 50% de acetato de SOMATULINE™ e 50% de HEC, como descrito atrás.

Outras concretizações

Deve ser compreendido que embora o invento tenha sido descrito em conjugação com a descrição pormenorizada do mesmo, que a descrição anterior se destina a ilustrar e não a limitar o âmbito da invento, o qual é definido pelo âmbito das reivindicações anexas. Outros aspectos, vantagens e modificações dentro do âmbito do invento serão evidentes para os peritos na arte à qual o invento pertence.

Por exemplo, os dispositivos de fornecimento micro-mecânicos podem ser utilizados para fornecerem ingredientes activos diferentes das drogas e podem ser utilizados para

fornecerem quantidades precisas de ingredientes activos, *e.g.*, fertilizadores, refrescantes de ar, ou nutrientes para plantas ou animais, em qualquer ambiente, *e.g.*, no ar ou num ambiente líquido, de acordo com um perfil de fornecimento ajustável, como descrito atrás.

Lisboa, 21. JAN. 2000

Por DELAB

- O AGENTE OFICIAL -

○ ADJUNTO



ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA

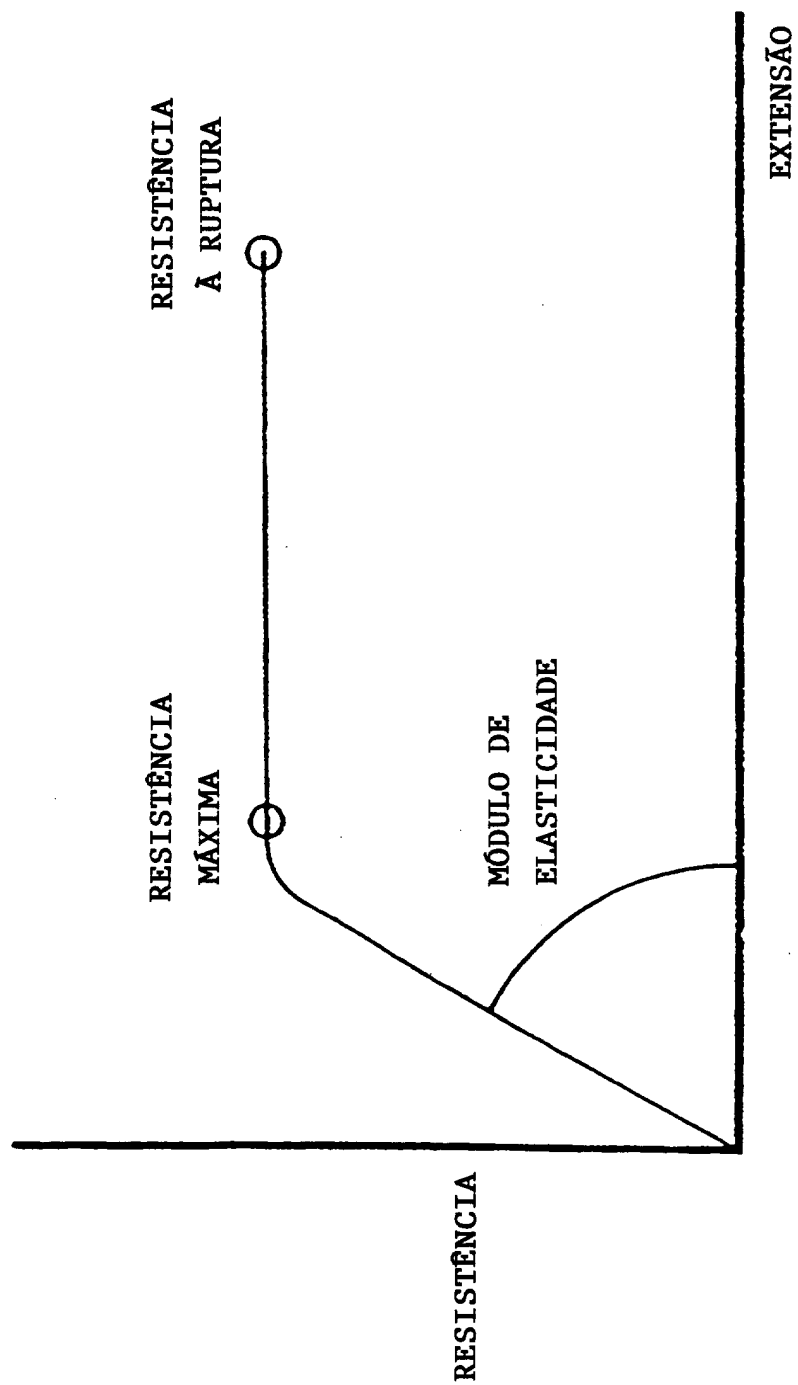


FIG.1

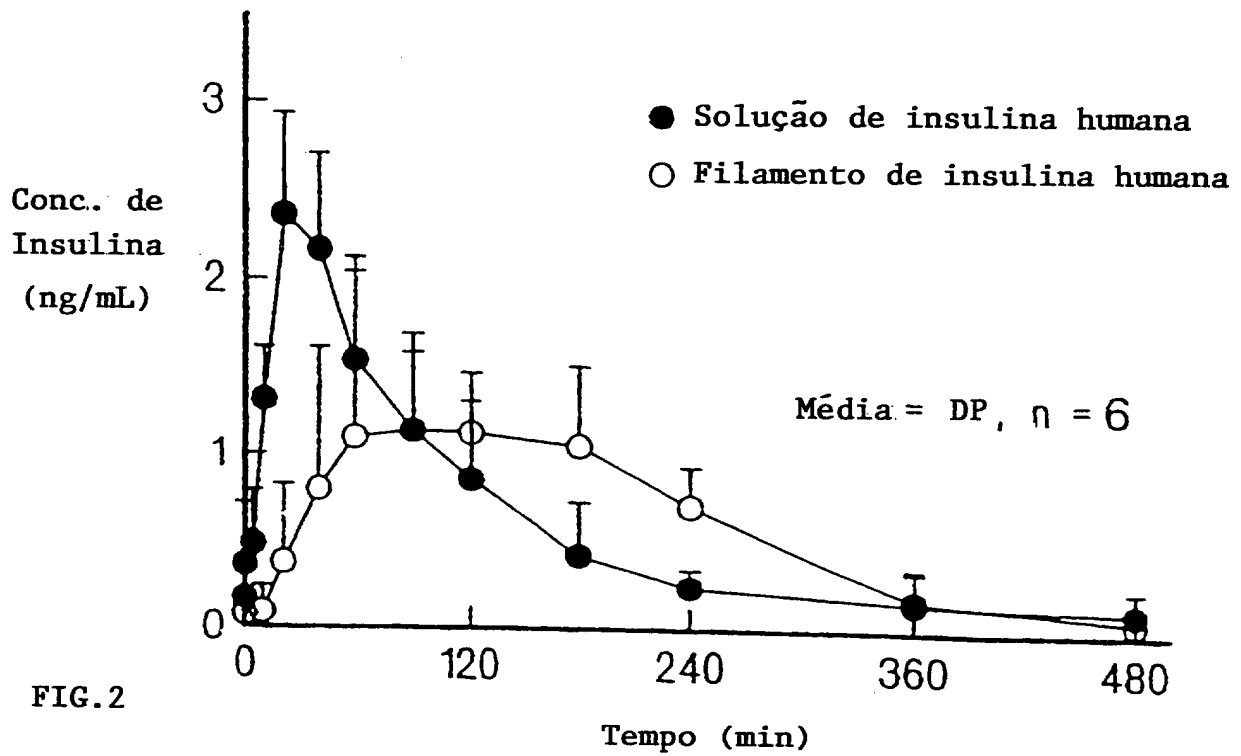


FIG.2

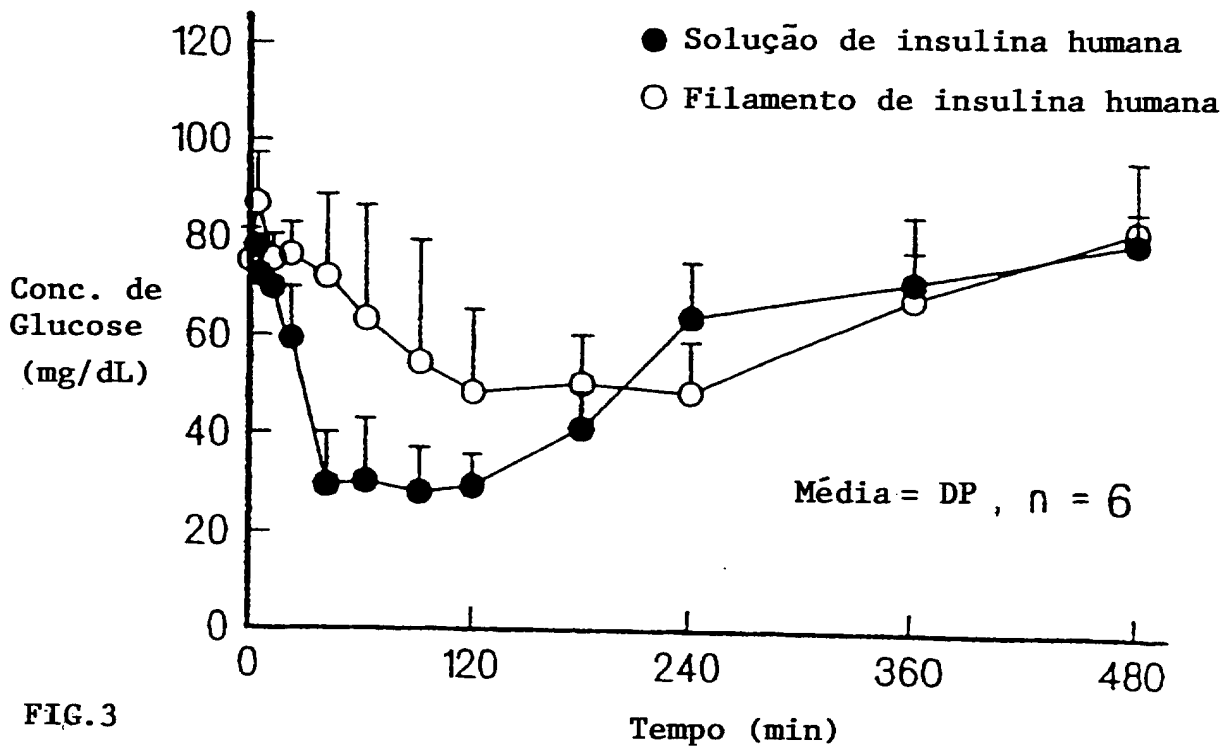


FIG.3

— Solução - - - Filamento sólido

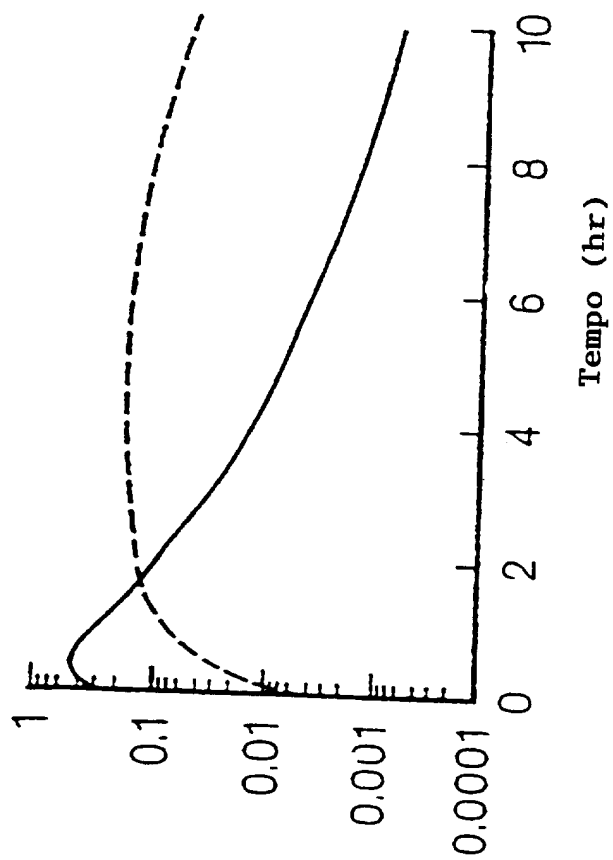


FIG. 4A

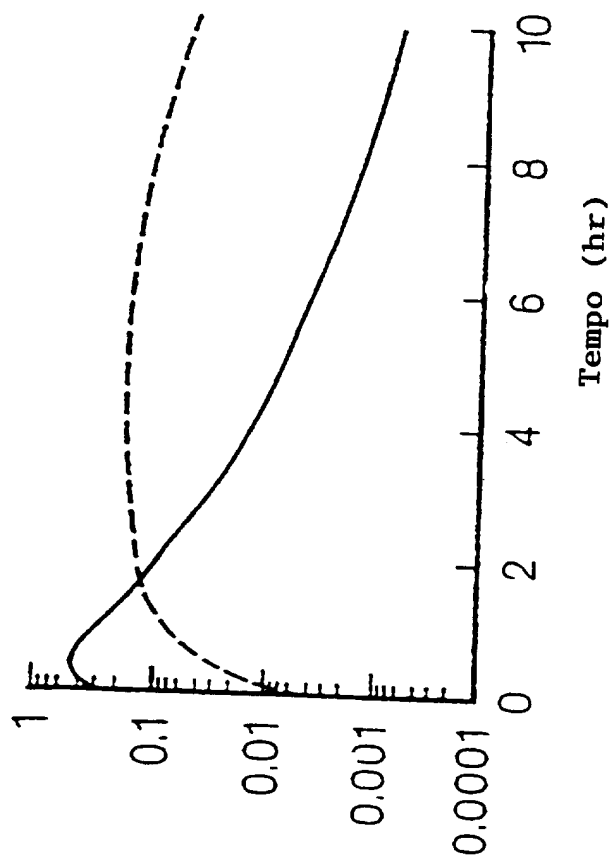


FIG. 4B

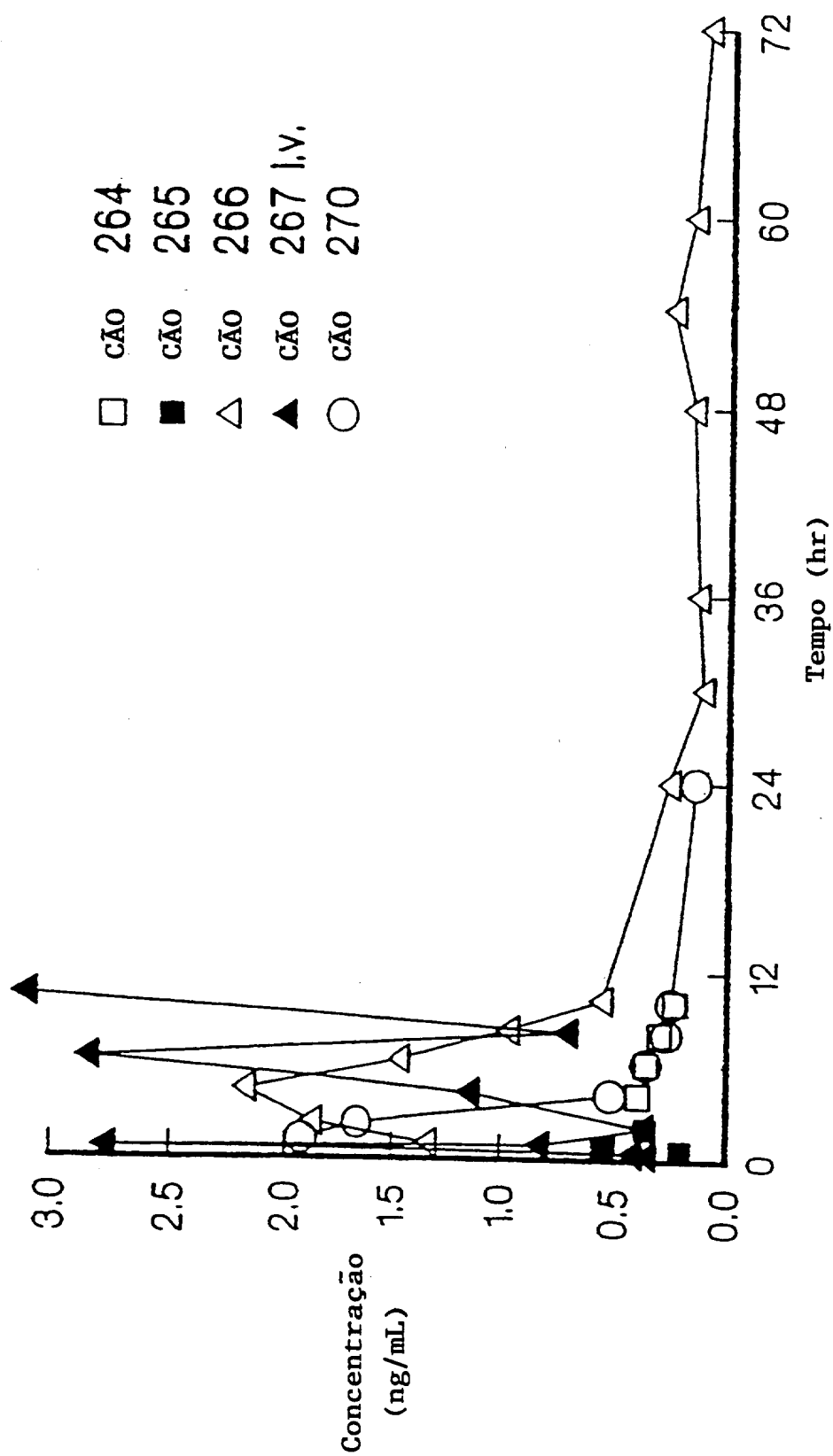
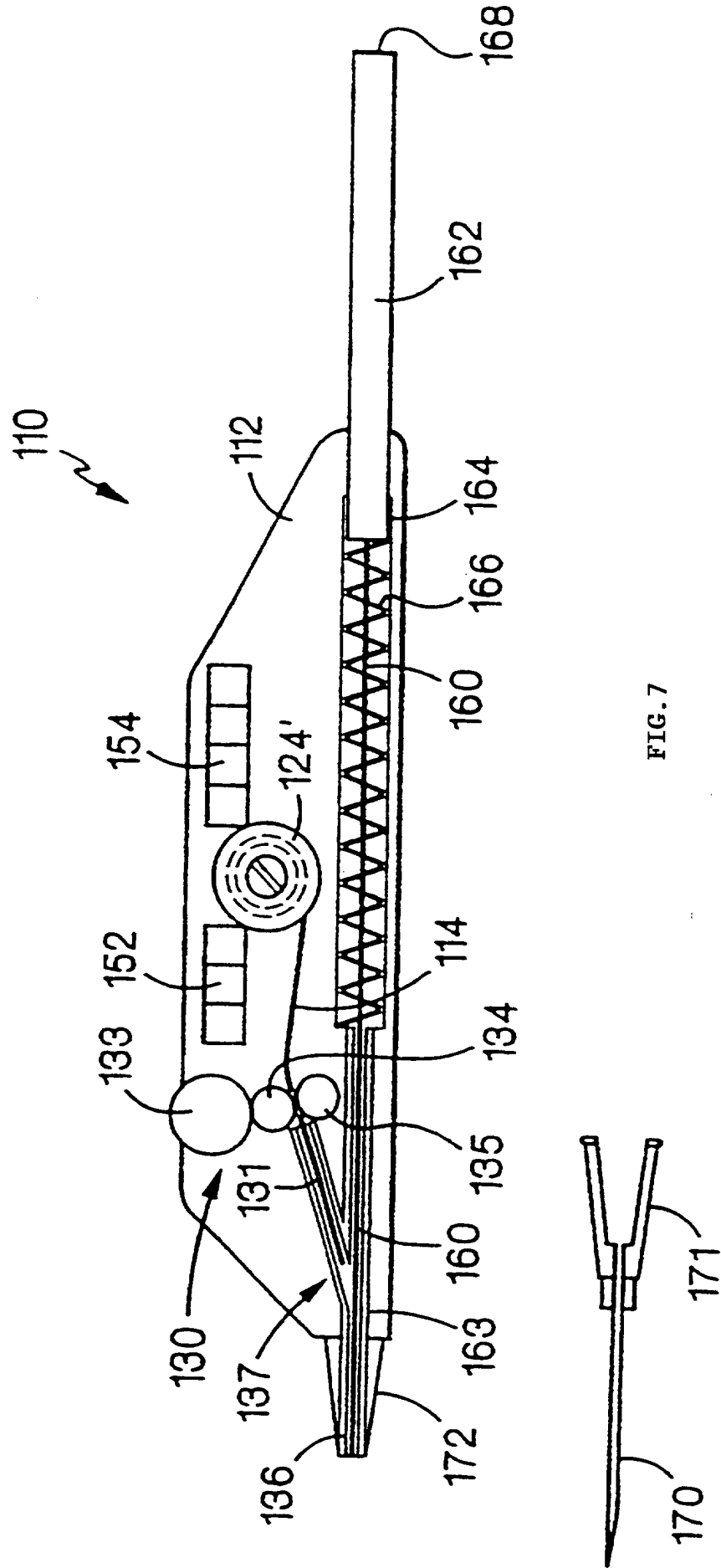


FIG. 5

Handwritten signature



[Handwritten signature]

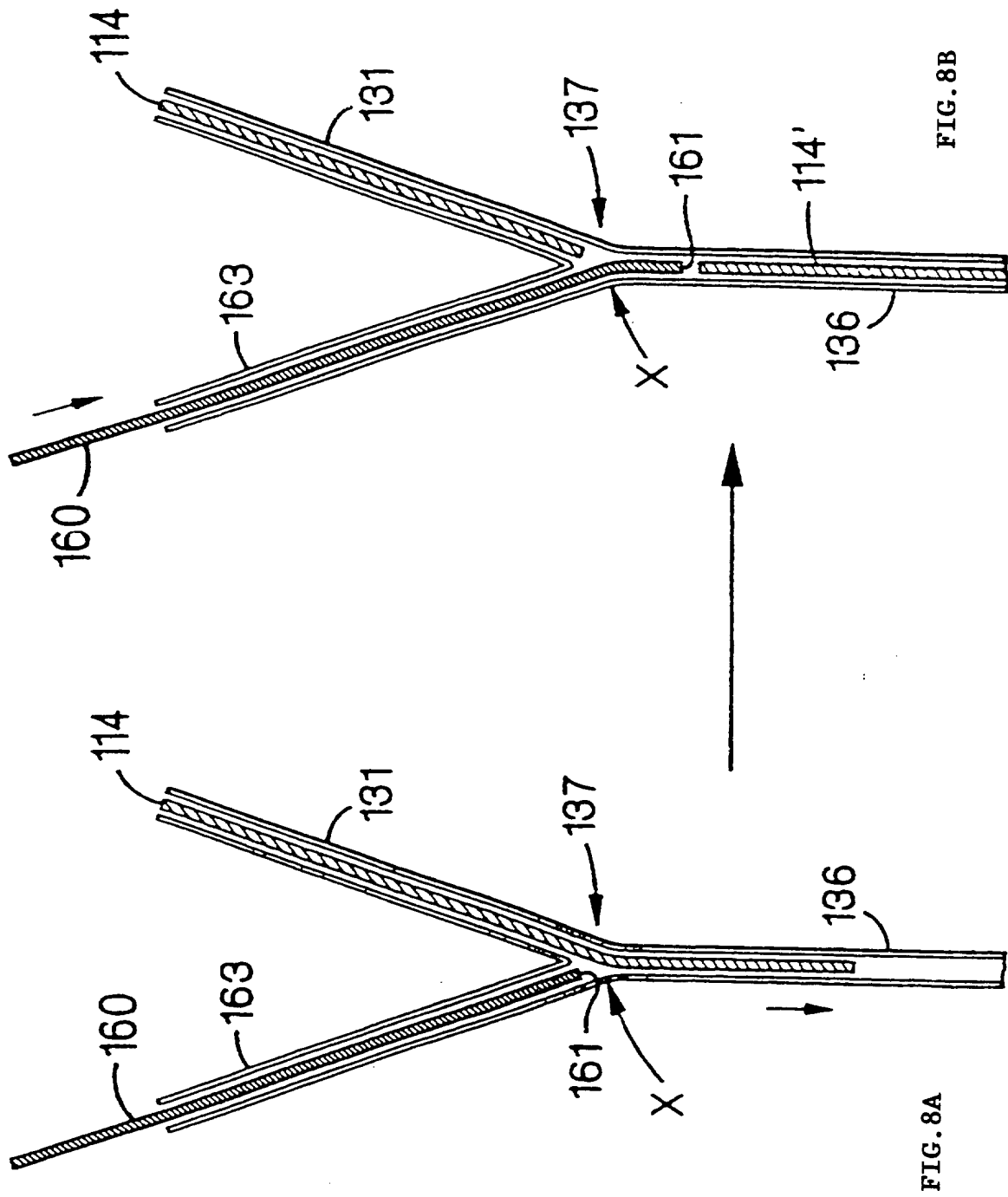


FIG. 8B

FIG. 8A

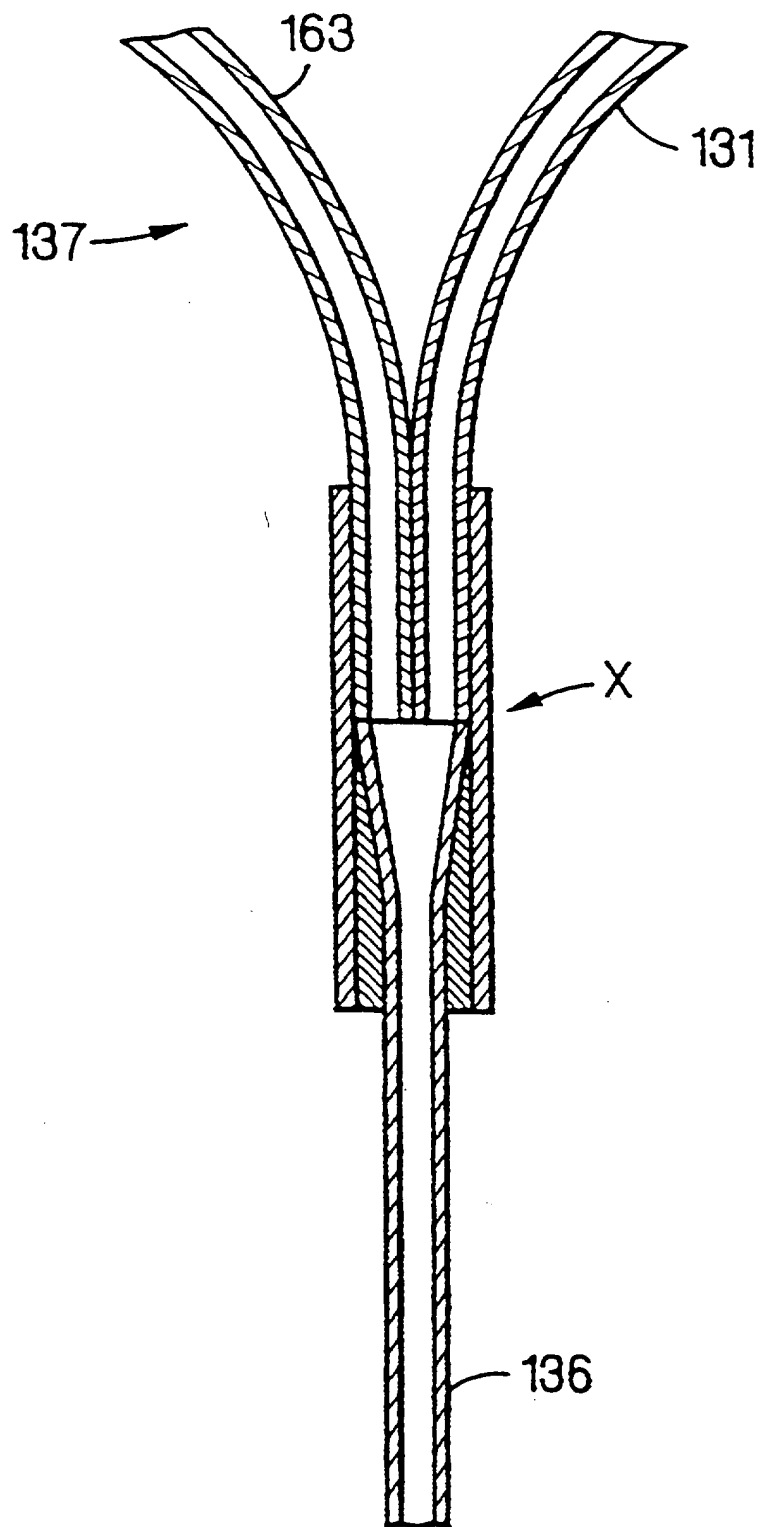


FIG. 9