

(11) Número de Publicação: PT 731692 E

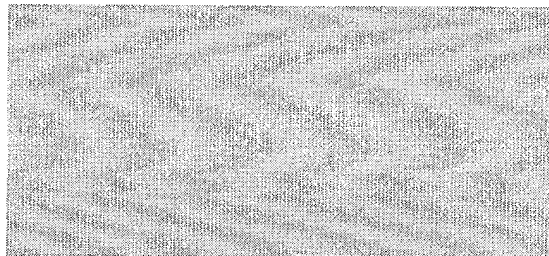
(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
A61K009/20 A

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

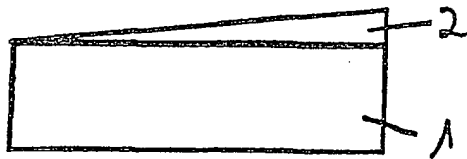
(22) Data de depósito: 1994.11.23	(73) Titular(es): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG LOHMANNSTRASSE 2 56626 ANDERNACH DE
(30) Prioridade: 1993.12.04 DE 4341442	
(43) Data de publicação do pedido: 1996.09.18	(72) Inventor(es): KARSTEN CREMER DE
(45) Data e BPI da concessão: 2000.08.09	(74) Mandatário(s): JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) Epígrafe: DISPOSITIVO PARA A LIBERTAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS

(57) Resumo:



FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒ MOD. UTI. ☐ MOD. IND. ☐ DES. IND. ☐ TOP. SEMIC. ☐					CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º Objectos ☐ N.º Desenhos ☐					
N.º 731.692 (11) DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)					
REQUERENTE (71) (NOME E MORADA) LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, alemã, industrial, com sede em Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach, Alemanha					
CÓDIGO POSTAL _____					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) CREMER, Karsten					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)					FIGURA (para interpretação do resumo)
DATA DO PEDIDO			PAÍS DE ORIGEM		
DATA DO PEDIDO			N.º DO PEDIDO		
EPIGRAFE (54) "Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas"					
RESUMO (max. 150 palavras) (57) Num dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas, em meio líquido, de uma matriz que contém substâncias activas e apresenta superfícies de libertação das substâncias activas, as superfícies de libertação das substâncias activas da matriz são, pelo menos parcialmente, cobertas por uma massa de matéria sólida erosionável; a espessura da massa erosionável é determinada, na sua extensão nas superfícies de libertação das substâncias activas, por gradientes.					

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

1 258

Descrição

“Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas”

A invenção refere-se a um dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas, em meios líquidos, a partir de uma matriz que contém substâncias activas e uma massa de material sólido erosionável que cobre, pelo menos parcialmente, a matriz.

O dispositivo deve possibilitar, em meios líquidos, por exemplo líquidos corporais, como o ácido gástrico, a libertação de substâncias activas, com um perfil de velocidades pré-determinado, a fim de obter durante um intervalo de tempo prolongado um determinado nível no plasma. Então, as substâncias activas podem, por exemplo depois de administração peroral, ser fornecidas, com velocidade controlada, ao suco gástrico e ao suco entérico. Depois da administração por implantação, é o líquido intersticial dos tecidos o meio com o qual o dispositivo está em contacto directo que fornece a substância activa. Uma outra possibilidade de utilização é a libertação dirigida de substâncias activas que servem para a protecção de plantas e/ou o crescimento das plantas, em líquidos que são recebidos pelas plantas. Isso pode fazer-se, por exemplo, colocando os dispositivos de acordo com a invenção em recipientes ou condutas, nos quais se encontra o líquido de aspersão ou de rega. Dentro do espírito da invenção é também concebível a aplicação directa no solo, porque aí há em regra suficiente água capilar para tornar possível uma erosão da massa erosionável e portanto a libertação da substância activa. Uma outra possibilidade de utilização concebível resulta da libertação controlada de substâncias activas antibacterianas, em especial em equipamentos de enxaguar ou de lavar, para utilização doméstica ou clínica.

Com os dispositivos de libertação controlada de substâncias activas, por exemplo no caso dos medicamentos administrados por via oral, o referido objectivo é frequentemente obtido ministrando substâncias activas com uma meia duração de actividade biológica curta, de modo tal que se evitem grandes variações das concentrações no plasma, com menores frequências de tomada. Este objectivo é, regra geral, conseguido libertando-se as substâncias activas ao longo de um intervalo de tempo prolongado com uma velocidade uniforme. No entanto, em alguns casos as variações da velocidade de libertação conduzem também a níveis relativamente constantes no plasma, por exemplo quando uma substância activa é reabsorvida com velocidades muito diferentes em secções diferentes do tracto gastro-intestinal.

As vantagens de variações reduzidas da concentração no plasma são também a evitação de efeitos tóxicos, que podem resultar das elevadas concentrações máximas, depois de tomar os medicamentos por via oral convencionais, e também um prolongamento do efeito terapêutico. Além disso, uma frequência de tomada dos medicamentos mais baixa favorece a confiança dos pacientes relativamente à tomada regular dos medicamentos.

É conhecido que uma libertação controlada de substâncias activas se consegue em muitos casos por meio de medidas físicoquímicas, tomadas relativamente a uma substância activa. Entre essas medidas contam-se a utilização de absorvatos, sais pouco solúveis ou complexos. Porém, obtém-se um maior controlo sobre o valor do retardamento, em regra, por meio de medidas galénicas. A multiplicidade de dispositivos conhecidos para a libertação controlada de substâncias activas dividem-se em dois tipos, designadamente o dos sistemas de

matriz e o dos sistemas de membrana. Os sistemas de matriz contêm as substâncias activas na forma de solução ou de dispersão, raras vezes também na forma de um produto farmacêutico intermédio em partículas múltiplas. A libertação faz-se, ou pela difusão das substâncias activas a partir da matriz, ou por erosão da matriz. Pelo contrário, os sistemas de membrana consistem num reservatório que contém a substância activa, que está envolvido com uma película polimérica permeável à substância activa. Neste caso, a libertação faz-se por difusão através da membrana.

A velocidade de libertação depende de diversas grandezas de influência. No caso dos sistemas de matriz, essas grandezas incluem, entre outras coisas, características específicas das substâncias usadas, tais como a massa molar molecular, a solubilidade, a capacidade de inchaço e a temperatura de transição para o estado vítreo, mas também a concentração da substância activa e a forma geométrica da matriz. No caso da libertação por difusão, contam-se as dimensões da superfície exterior, o volume da matriz, o coeficiente de difusão, a concentração e a solubilidade de uma substância activa na matriz, a porosidade e a tortuosidade da matriz e a resistência à difusão entre a matriz e um meio líquido envolvente, entre os factores essenciais. Os sistemas de membrana libertam as substâncias activas com uma velocidade que depende essencialmente das dimensões da superfície exterior, da permeabilidade da substância activa na membrana e do gradiente de concentração dos dois lados da membrana.

São já conhecidos sistemas de matriz e de membrana que influenciam a velocidade de libertação pela sua forma geométrica especial. Trata-se neste caso de dispositivos nos quais se altera a dimensão da frente de erosão, que varia no decurso da libertação. São exemplos disso os dispositivos cuja superfície de erosão se torna

maior para obter uma velocidade de libertação constante (Brooke, DE 0 24 48 631; McMullen. EP 0 259 219; Chopra et al. EP 0 542 364). Para a obtenção de um efeito oposto, designadamente a diminuição controlada da velocidade de libertação, descreveu-se um reservatório cuja frente de erosão se vai tornando menor no decurso da libertação (Herrmann, DE 38 09 978).

São além disso conhecidos equipamentos que realizam um controlo da velocidade de libertação por conterem uma ou várias camadas sem substância activa e camadas muito permeáveis, que cobrem uma parte da sua superfície exterior (Zaffaroni, EP 0 127 282; Graham et al., US 4 814 182; Conte et al. EP 0 432 507).

A patente WO 94/07 470, que pertence ao estado da técnica de acordo com Art. S4(3) e (4) CPE, apresenta dispositivos para a libertação controlada de substância activa, que contêm uma matriz e uma camada de substância sólida erosionável com um gradiente de espessura diferente de zero, sendo as matrizes de formas esférica, elíptica, cilíndrica e prismática rectangular combinadas com camadas de material sólido esféricas elípticas cilíndricas e prismáticas rectangulares. Tais composições são excluídas nas reivindicações presentes.

Em alternativa aos sistemas de matriz e de membrana, bastante difundidos, foram desenvolvidos dispositivos especiais para a libertação controlada de substâncias activas, nos quais, depois da entrada de água se estabelece uma pressão osmótica. As membranas que envolvem o reservatório da substância activa são semipermeáveis, isto é, permitem a entrada de água mas são impermeáveis para as substâncias activas, possuindo no entanto uma pequena abertura microscópica, através da qual podem difundir-se água e também matéria activa dissolvida. Uma vantagem destes dispositivos activos osmoticamente consiste em que podem

permitir uma velocidade de libertação muito constante durante intervalos de tempos grandes (Theeuwes, Pharm. Int. 5, pág. 293, 1984).

Muitas vezes, a realização de velocidades de libertação controlada com os sistemas convencionais de matriz ou de membrana esbarra com dificuldades. No caso das matrizes erosionáveis, a velocidade de libertação diminui – de acordo com a forma da matriz – no decurso da libertação, de maneira mais ou menos forte, devido à diminuição da superfície erosionável. Os dispositivos já citados mais atrás, que compensam o abrandamento da velocidade por meio de uma configuração geométrica especial, são tecnicamente difíceis de realizar. No caso das matrizes de difusão, pelo contrário, forma-se no decurso da libertação uma camada de difusão que enfraquece continuamente devido à deflexão crescente de substância activa, com a consequência de a velocidade de libertação diminuir em função de $t^{1/2}$ (Higuchi, J. Pharm. Sci. 50, pág. 874, 1961).

Os sistemas de membrana podem apresentar, teoricamente, uma velocidade constante de libertação, enquanto o depósito contiver a substância activa na sua concentração de saturação. É esse o caso quando, adicionalmente à substância dissolvida, se contiver no dispositivo também substância activa não dissolvida, que no reservatório se dissolva suficientemente depressa, para substituir a substância activa já libertada. Logo que se desça abaixo da concentração de saturação, a libertação é retardada, proporcionalmente à diminuição do gradiente de concentração dos dois lados da membrana. Os sistemas comandados osmoticamente atrás indicados libertam a substância activa de facto com velocidade constante; mas a sua fabricação exige a utilização de uma tecnologia particularmente dispendiosa. Um outro inconveniente destes dispositivos é o risco de lesões das mucosas gastro-

-intestinais, depois da administração oral. Finalmente, eles são muito pouco apropriados em todos os casos em que se despeja um perfil de libertação diferente do de velocidade constante.

A invenção tem por objecto proporcionar um dispositivo que liberta substâncias activas, com uma velocidade controlada, num meio líquido, mas com eliminação dos inconvenientes da técnica anterior atrás referidos.

A solução é obtida, num dispositivo de acordo com o preâmbulo da reivindicação 1, e de acordo com a parte caracterizante nela referida.

Por um “gradiente de espessura”, pretende-se, de acordo com a invenção, significar uma configuração geométrica da massa (fig. 3 e 2), por meio da qual a massa erosionável apresenta uma espessura h diferente, em posições diferentes. A variação da espessura por unidade de comprimento a da massa erosionável, ou seja $\Delta h/\Delta a$, é um gradiente de espessura. Uma massa erosionável de acordo com a invenção pode ter um gradiente de espessura único (como na fig. 1a); aí, $\Delta h/\Delta a$ mantém-se constante. Se $\Delta h/\Delta a$ variar, no trajecto a , continuamente (como na fig. 1b), então há, para cada posição um outro gradiente de espessura. A invenção consiste na utilização orientada de gradientes de espessura, de modo que uma massa erosionável seja erodida com a velocidade proposta e provoque desse modo um aumento da superfície de contacto da matriz que contém a substância activa com o líquido envolvente.

O termo “erosão” entrou na tecnologia farmacêutica para todos os processos nos quais são “removidas” massas sólidas. Não é neste caso decisivo se a redução de massa de um corpo sólido se faz devido a que os componentes sólidos se dissolvem e se, portanto, se difundem, ou se se verifica primeiro uma decomposição química,

7288

na qual, por exemplo cadeias poliméricas longas se dissociam para dar oligómeros, monómeros ou outros produtos de decomposição.

Num dispositivo de acordo com a invenção, no início da libertação da substância activa está o máximo da superfície exterior da matriz em contacto com um meio líquido exterior, portanto disponível como superfície de libertação. No seguimento da libertação, diminui a concentração de substância activa na matriz. Mas este efeito não conduz, como sucede nos sistemas de matriz convencionais, à diminuição da velocidade de libertação, visto que, simultaneamente, avança a erosão da camada erosionável que está em contacto com a matriz, de modo que a superfície de libertação da matriz aumenta continuamente. O aumento da superfície de libertação com o tempo tem portanto uma importância decisiva relativamente ao controlo da velocidade de libertação. Por exemplo, obtém-se uma libertação de ordem zero quando o aumento da superfície de libertação compensar exactamente o efeito da concentração decrescente da substância activa.

A solução do problema de acordo com a presente invenção é particularmente vantajosa no que respeita à sua simplicidade e à sua flexibilidade: as massas erosionáveis com gradiente de espessura, que comanda a velocidade de erosão permitem técnicas de produção correntes, farmacêuticas e tecnológicas. As matrizes que contêm substância activa de diferentes tipos de formulação permitem, por colocação de uma massa erosionável de acordo com a invenção, configurar dispositivos com libertação controlada da substância activa. A libertação, frequentemente desejada, com velocidade constante – bem como também outros perfis de libertação – pode ser realizada de maneira muito exacta. Os desvios do perfil de libertação desejado podem também corrigir-se, de acordo com a fixação de

uma determinada receita, mediante a modificação da forma da massa erosionável.

A massa erosionável, no caso da utilização do dispositivo como medicamento, é em regra constituída por polímeros ou substâncias do género da cera, insuspeitos fisiologicamente, podendo usar-se ainda outras substâncias farmacêuticas auxiliares. Exemplos de tais polímeros são os polissacaridos como gomas, derivados do amido ou da sacarose, poliacrilatos e metacrilatos, politactidos, poliglicolidos, polioxietileno e polioxipropileno, proteínas, álcool polivinílico, acetato de polivinilo, policloreto de vinilo ou polivinilpirrolidona. As substâncias do tipo da cera são, por exemplo, óleo de rícino hidrogenado ou álcool cetilestearílico. Outras substâncias farmacêuticas auxiliares podem sair do grupo dos estabilizadores, mediadores de solução, tensioactivos, substâncias de enchimento, amolecedores, agentes de hidrofilização, pigmentos ou corantes, substâncias para ajuste do valor do pH, meios reguladores da fluência, meios de separação do molde, meios lubrificantes, etc. De acordo com a compatibilidade e a velocidade de erosão desejada, tem de ajustar-se a percentagem de cada um dos componentes.

No caso da utilização na protecção de plantas, ou similares, a insuspeitabilidade biológica não desempenha qualquer papel essencial, em contraste com a decomponibilidade biológica.

Uma possibilidade simples para a fabricação de um dispositivo de acordo com a invenção consiste em a matriz propriamente dita, que contém a substância activa, ser fabricada na forma de camadas e depois revestida com pelo menos uma camada erosionável, pelo menos parcialmente.

A fig. 1 mostra dispositivos de acordo com a invenção com uma constituição em camadas, da matriz (1) que contém a substância activa. A matriz que contém a

substância activa pode apresentar uma, como nas fig. 1a a 1c, ou várias, como se mostra nas fig. 1c a 1e, camadas erosionáveis. Em alguns casos, será suficiente para o controlo da velocidade de libertação construir a ou as camadas erosionáveis em forma de cunha (2) como se mostra nas fig. 1a, 1d e 1e; noutros casos preferem-se camadas erosionáveis (3) em forma de segmento esférico, como nas fig. 1b e 1f. Para controlar de maneira muito exacta a velocidade de libertação e poder adaptar-se a mesma a cada tipo de evolução e a cada tipo de matriz, há também a possibilidade, como se mostra na fig. 1c, de utilizar pelo menos uma camada erosionável com gradiente de espessura, que varia, na sua extensão, de acordo com funções complexas (4).

Em muitos casos pode mostrar-se ser conveniente que a matriz que contém a substância activa tenha várias camadas. É esse o caso, por exemplo, quando o dispositivo contém mais de uma substância activa e são necessárias camadas erosionáveis de formas diferentes para obter o perfil de libertação desejado. A fig. 1e mostra um dispositivo com uma matriz com substância activa em duas camadas, constituída por duas unidades inferiores (5) e (6), com uma camada erosionável (7), que controla a libertação de substância activa de uma unidade inferior da matriz (5), e uma outra camada erosionável (8) que controla o perfil de libertação da segunda unidade inferior da matriz (6).

Do ponto de vista dos processos de fabrico pode ser suficiente colocar a ou as camadas erosionáveis em matrizes que contêm a substância activa, que são modificadas na sua forma.

A fig. 2 representa dispositivos de acordo com a invenção, que contêm matrizes com a superfície exterior (9) não plana, sendo as cavidades daí resultantes

na superfície exterior da matriz cheias com as camadas erosionáveis. A fig. 2a mostra um dispositivo de acordo com a invenção, com a matriz não plana (9) e uma camada erosionável (3) com a forma de segmento esférico, as fig. 2d e 2e camadas igualmente com várias camadas deste tipo. Analogamente, as fig. 2b e 2f mostram dispositivos com a matriz (9) não plana e uma ou várias camadas erosionáveis em forma de cunha (2). A fig. 2c mostra a combinação de uma matriz não plana com uma camada erosionável com gradiente de espessura, que varia ao longo da extensão da camada de acordo com funções complexas (4). Em todos os exemplos mostrados na fig. 2, as camadas erosionáveis adaptam-se aos contornos da superfície das matrizes. Pode desse modo a forma exterior dos dispositivos ser regular, sem ter em atenção a forma da camada erosionável e da matriz.

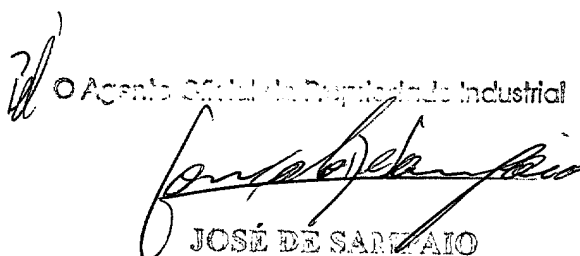
As matrizes que contêm a substância activa, apropriadas como componentes dos dispositivos de acordo com a invenção, podem ser fabricadas com muitas tecnologias de fabrico farmacêuticas correntes. Assim, por compressão de pós, misturas de pós ou granulados, com aparelhos de fabricação de comprimidos, podem produzir-se matrizes na forma de camadas. Podem também fabricar-se, por compressão, matrizes com várias camadas. As matrizes finas podem fabricar-se, por exemplo, por processos de moldação por injeção ou por revestimento, nos quais se aplicam soluções ou suspensões, em camada fina, na maioria dos casos sobre um material de suporte intermediário, e fazer a sua secagem. Além disso são apropriados para a fabricação das matrizes processos nos quais se utilizam matérias em fusão. Esses processos incluem a moldação por injeção e a extrusão.

As camadas erosionáveis, de acordo com a invenção, podem também ser formadas por todos os processos disponíveis para a fabricação das matrizes que

contêm substâncias activas. Não tem qualquer importância que a matriz que contém a substância activa e a camada erosionável sejam formadas simultaneamente ou sucessivamente. Nos casos em que seja insuficiente a adesão entre a matriz e a camada erosionável, pode ser necessário utilizar aditivos que favoreçam a aderência. No que respeita a estes aditivos trata-se de polímeros suportáveis biologicamente, com características de aderência, que se mantenham mesmo na presença de água.

Os dispositivos de acordo com a invenção podem ser usados, entre outras coisas, para ministrar substâncias farmacêuticas para fins terapêuticos ou de diagnóstico e, desse modo obter um nível uniforme no plasma. Uma outra possibilidade de utilização é a libertação controlada de substâncias activas destinadas à protecção ou ao crescimento das plantas, em líquidos que são recebidos pelas plantas ou para a libertação de substâncias bactericidas para as instalações de lavar e/ou de descarga (WC) em instalações domésticas, industriais (instalações de lavagem de frascos) ou clínicas.

Lisboa, 11 de Outubro de 2000


O Agente Oficial da Propriedade Industrial
JOSÉ DE SAMPAIO
A.C.P.L.
Rua do Solfre, 195, r/c-Drt.
1250 LISBOA

Reivindicações

1. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas, num meio líquido, a partir de uma matriz que contém as substâncias activas e que apresenta superfícies para a libertação das substâncias activas que fornecem a substância activa contida no material da matriz, mediante a sua permeação e a libertação através da superfície exterior da matriz acessível ao líquido, numa forma controlada e retardada, caracterizado por as superfícies de libertação da substância activa da matriz serem cobertas, pelo menos parcialmente, por uma camada de material sólido, erosionável no meio líquido, que apresenta um perfil de espessuras com pelo menos um gradiente de espessura diferente de zero, por durante a erosão desta camada de material sólido no meio líquido, se realizar uma exposição que determina conjuntamente a taxa de libertação da substância activa, em primeiro lugar das partes descobertas da matriz, excluindo-se uma combinação de formas esférica, elíptica, cilíndrica ou prismática rectangular da matriz com formas esférica, elíptica, cilíndrica ou prismática rectangular da camada de material sólido erosionável.
2. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a matriz que contém as substâncias activas estar em contacto com a massa erosionável com uma superfície não plana.
3. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a superfície de contacto da massa erosionável estar adaptada ao contorno da matriz.
4. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por a matriz ser constituída por

uma ou várias camadas.

5. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por a aderência entre a matriz e a massa erosionável ser gerada por aditivos, tratando-se, no que respeita aos aditivos, de polímeros insuspeitos fisiologicamente, com características adesivas, que se mantenham mesmo na presença de líquidos.

6. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado por a matriz apresentar pelo menos uma massa erosionável com diferentes gradientes de espessura.

7. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado por uma cobertura parcial da matriz por pelo menos uma massa erosionável na forma de cunha.

8. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado por uma cobertura parcial da matriz por pelo menos uma massa erosionável na forma de segmento esférico.

9. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizado por a massa erosionável conter a substância activa.

10. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com qualquer das reivindicações anteriores para a libertação controlada de meios para a fabricação de medicamentos.

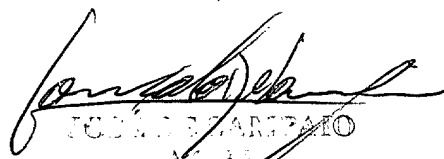
11. Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas de acordo com qualquer das reivindicações anteriores para a libertação controlada de

meios para a protecção de plantas.

12. Utilização do dispositivo de acordo com uma ou várias das reivindicações anteriores para a libertação controlada de substâncias activas para a libertação controlada de fertilizantes.

13. Utilização do dispositivo de acordo com uma ou várias das reivindicações anteriores para a libertação controlada de substâncias bactericidas em domínios fora do tratamento cirúrgico e terapêutico do homem e dos animais e fora dos processos de diagnóstico no corpo do homem e dos animais, em especial em dispositivos de enxaguar e de descarga para lavagem.

Lisboa, 11 de outubro de 2000

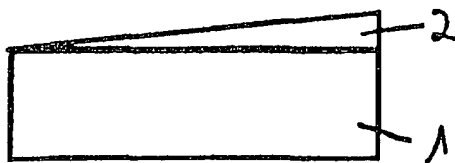
 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE CARVALHO
AGUIAR
Rua do Salitre, 125, r/c-Drt.
1250 LISBOA

Resumo

“Dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas”

Num dispositivo para a libertação controlada de substâncias activas, em meio líquido, de uma matriz que contém substâncias activas e apresenta superfícies de libertação das substâncias activas, as superfícies de libertação das substâncias activas da matriz são, pelo menos parcialmente, cobertas por uma massa de matéria sólida erosionável; a espessura da massa erosionável é determinada, na sua extensão nas superfícies de libertação das substâncias activas, por gradientes.

Figura 1a



Lisboa, 11 de Outubro de 2000

Ed O Agente Oficial do Proprietário Industrial

[Assinatura]

JOSÉ DE SANTAIO
A.O.P.E.
Rua do Salitre, 193, r/c-Drt.
1250 LISBOA

758

1/3

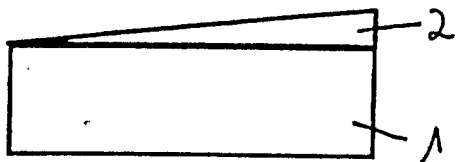


Fig. 1 a

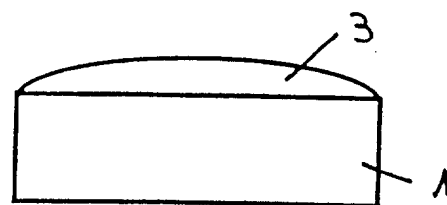


Fig. 1 b

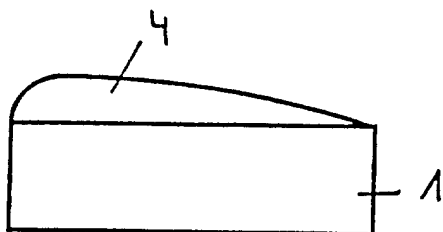


Fig. 1 c

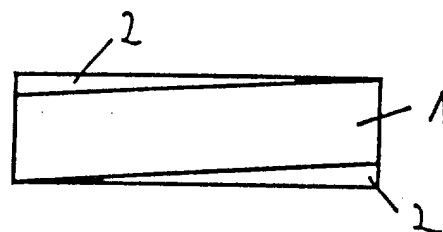


Fig. 1 d

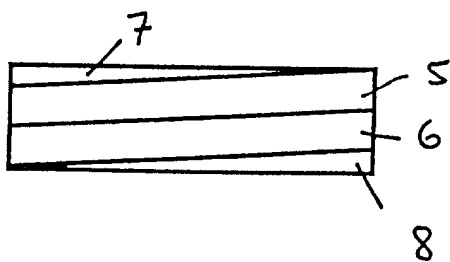


Fig. 1 e

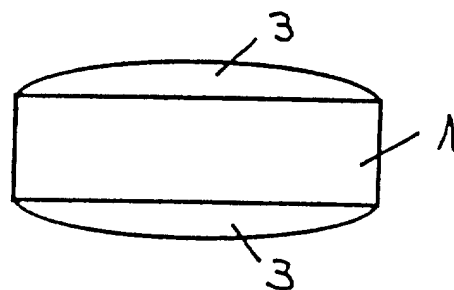


Fig. 1 f

Fig. 1

288

2/3

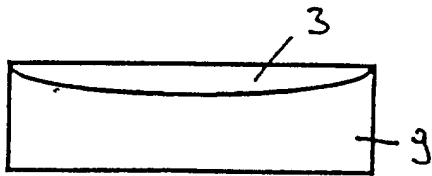


Fig. 2 a

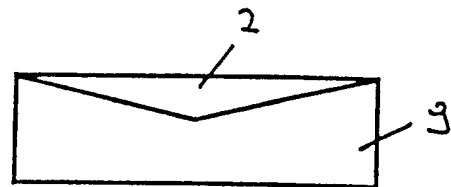


Fig. 2 b

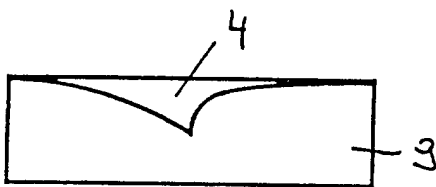


Fig. 2 c

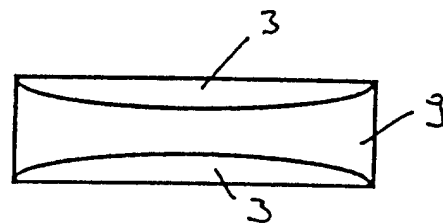


Fig. 2 d

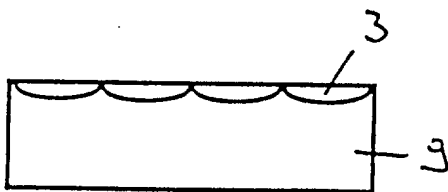


Fig. 2 e

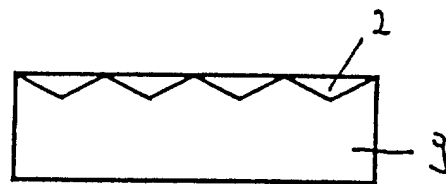


Fig 2 f

Fig. 2

258

3/3

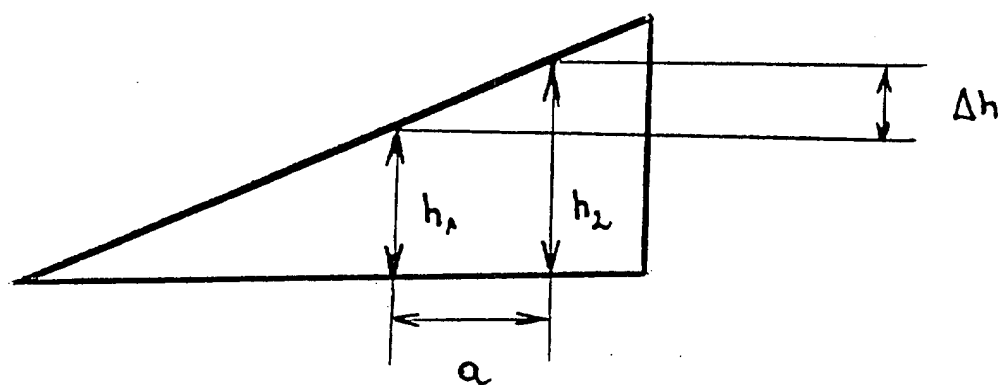


FIG. 3