

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 008

REQUERENTE: ALZA CORPORATION, americana (Estado de Delaware),
industrial e comercial, com sede em 950 Page Mill Road,
Palo Alto, California 94303-0802, Estados Unidos da
América

EPÍGRAFE: "CAPSULA APERFEIÇOADA PARA LIBERTAÇÃO CONTROLADA DE
FARMACOS PARA O TRATAMENTO DE ANIMAIS RUMINANTES"

INVENTORES: JOHN R. CARDINAL, PAUL K. WILKINSON e JOEL R. ZINGERMANN

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.
nos Estados Unidos da América em 15 de Março de 1990 sob o N.º 07/493,596.

Wifama

2.

R E S U M O

A presente invenção refere-se a uma cápsula aperfeiçoada (1) para libertação controlada de fármacos para que compreende um inserto (2) para o seu orifício de saída. O inserto (2) encaixa dentro do orifício de saída (3) da cápsula (1) para o tratamento de ruminantes de tal maneira que a massa do medicamento (8) que está a ser descarragado passa através do inserto (2) criando uma contrapressão dentro do compartimento da massa da cápsula (1) que melhora o seu compartimento. O inserto (2) também evita que objectos estranhos se alojem no orifício (3). O inserto (2) consiste numa série de aberturas (21) semelhantes a uma grade com elementos (22) que se prolongam dentro do orifício (3) ao longo duma parte significativa do comprimento total. Integral com o inserto, há uma flange (13) que segura este dentro do orifício e evita que ele seja retirado do orifício ou seja empurrado para dentro do orifício.

Wifama

- 3 -

Sector técnico

A presente invenção refere-se a um dispositivo novo e vantajoso para libertação controlada por osmose, para administração de fármacos a animais.

Fundamentos da invenção

A técnica tem revelado numerosos dispositivos para libertação controlada na administração de medicamentos tais como drogas assim como suplementos alimentares, por exemplo vitaminas, a animais, por exemplo gado (como por exemplo cavalos, vacas, porcos, etc.). Até então os medicamentos eram primeiramente administrados aos animais através de processos de alimentação ou por meio de seringas.

Os dispositivos para libertação controlada representativos do estado da técnica estão indicados a seguir:

1. - Patente norte-americana US 4 200 098 (1980) -
- revela-se um sistema osmótico para administração de um composto benéfico.

O sistema compreende: (1) uma primeira parede de um material semipermeável que rodeia um compartimento contendo um fármaco, e que possui uma passagem através da parede para libertar o citado composto do referido compartimento; (2) uma segunda parede afastada da primeira parede, sendo a citada segunda parede constituída por um material microporoso ou hidrogel, que se prolonga em volta da primeira parede; e (3) uma zona de distribuição situada entre a primeira e a segunda paredes e que recolhe inicialmente um composto solúvel num fluido exterior que penetra no sistema.

2. - Patente norte-americana US 4 077 407 (1978) -
- revela um dispositivo osmótico para a libertação de um agente activo. O dispositivo é formado por uma parede que envolve um compartimento e possui uma passagem através da pare-

Wifama

- 4 -

de, para libertar o referido agente. A parede é formada por uma multiplicidade de materiais que compreendem um material permeável a um fluido exterior e substancialmente impermeável ao agente, e pelo menos um material suplementar escolhido de um material que dê estabilidade à parede, favoreça a permeabilidade da parede aos fluidos ou ajude na formação da parede. O compartimento compreende um agente activo que possui um gradiente de pressão osmótica contra um fluido exterior, ou mistura-se o agente com um composto osmoticamente eficaz que possui um gradiente de pressão osmótica contra o fluido. O agente é libertado do dispositivo quando o fluido penetra, através da parede, no compartimento, a uma velocidade controlada pela permeabilidade da parede e do gradiente de pressão osmótica através da parede, para produzir uma solução contendo o agente, que é libertada pela passagem numa velocidade controlada e constante por um período de tempo prolongado.

3. - Patente norte-americana US 4 160 020 (1979) -
- revela-se um dispositivo osmótico para a distribuição de um agente activo. O dispositivo compreende uma parede que envolve um compartimento com uma passagem através da parede para libertar o agente. A parede compreende um material permeável a um fluido exterior e substancialmente impermeável ao agente e, pelo menos, um material adicional que é escolhido independentemente dos materiais que proporcionam estabilidade à parede, promovem a permeabilidade da parede em relação a fluidos ou ajudam a formar a parede. O compartimento contém um agente que possui um gradiente de pressão osmótica através da parede, contra um fluido exterior, ou o agente é misturado com um composto osmoticamente eficaz que tem um gradiente de pressão osmótica contra o fluido. O agente é libertado do dispositivo pelo facto de o fluido se embeber na parede para dentro do compartimento, numa velocidade controlada pela permeabilidade da parede e pelo gradiente de pressão osmótica através da parede, produzindo assim uma so-

lução contendo o agente que é libertado pela passagem numa velocidade controlada em relação ao tempo.

4. - Patente norte-americana US 4 327 725 (1982) -
- revela-se um dispositivo osmótico que compreende uma parede semipermeável envolvendo um compartimento que contém um agente que é insolúvel a muito solúvel em fluidos aquosos e fluidos biológicos, e uma camada de hidrogel, inchável com um fluido. Uma passagem na parede faz a comunicação entre o agente e o lado exterior do dispositivo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um dispositivo que melhora a actuação de uma cápsula para administração de fármacos a animais ruminantes, em especial uma cápsula para ruminantes concebida para uma terapia de duração prolongada entre 60 e 120 dias. A invenção consiste numa peça acessória que se ajusta por cima e dentro do orifício de saída para a pasta de fármaco a ser expelida da cápsula. Portanto, um objectivo da presente invenção consiste num dispositivo desse tipo, que será descrito. Um outro objectivo consiste num aperfeiçoamento da actuação da cápsula para animais ruminantes, que se obtém quando a peça acessória é colocada no mencionado orifício. Outros objectivos tornar-se-ão evidentes após a leitura da seguinte descrição.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Uma cápsula para animais ruminantes é um dispositivo que proporciona uma fonte de alimentação de material vantajoso de forma médica ou nutritiva, por um prolongado período de tempo. Tradicionalmente, as cápsulas têm sido pastilhas grandes, que proporcionam uma libertação prolongada do material activo por um processo de erosão retardada, talvez

W. J. J. J.

- 6 -

por meio de uma estrutura laminada. Um aperfeiçoamento mais recente é a cápsula para ruminantes que tem acção osmótica a qual é colocada na pança e ali retida com um agente de adensamento que impede a regurgitação e que possui um troço osmótico que se embebe do fluido do ruminante e se dilata obrigando uma parte líquida ou pastosa da cápsula a passar por um orifício para dentro da pança. No entanto, a cápsula osmótica para animais ruminantes tem suscitado algumas dificuldades. Durante a ingestão do feno o ruminante pode também ingerir pedaços de arame enrolado, pedaços de cerca ou pregos, os quais, visto que a cápsula é retida na pança por um período longo de tempo, podem penetrar no orifício de saída e bloquear a corrente do medicamento através do orifício. Devido ao facto de a porção osmótica se embeber ainda de fluido e se dilatar, um bloqueio do orifício poderia levar ao rompimento da cápsula e libertar todo o seu conteúdo de uma só vez, o que poderia ter consequências muito prejudiciais para o animal ruminante, especialmente se o rompimento ocorresse durante a primeira parte da vida útil da cápsula.

Desta maneira, a peça para inserção aqui revelada tem a vantagem de impedir a entrada de objectos estranhos no orifício. No entanto, a peça de inserção tem tido o efeito inesperado de aperfeiçoar realmente a actuação da cápsula para fármacos. A colocação da peça de inserção parece provocar um aumento da pressão na parte de pasta de medicação da cápsula, pressão essa que é considerada como a propiciadora de um perfil mais uniforme de libertação da parte de medicação da cápsula. Em ensaios comparativos sobre a cápsula com e sem a peça de inserção da presente invenção; verifica-se que a libertação diária da cápsula é muito irregular, ao passo que o mesmo dispositivo com a peça de inserção da invenção instalada consegue uma saída altamente uniforme e estável em período de tempo muito curto. Embora não esteja re-

Wilhelm

- 7 -

lacionado com a teoria, parece que a peça de inserção aumenta a pressão traseira sobre a pasta da medicação e impede a acumulação das bolhas de gás, as quais podem causar fissuras dentro do meio de pasta da medicação. A presença de tais fissuras pode causar falhas na corrente da pasta da medicação ou, quando a fissura se aproxima da base do orifício, uma expulsão súbita de uma porção da pasta de medicação. Desta maneira observa-se uma passagem irregular, tendo dias de libertação reduzida e dias de saída de grandes quantidades. A presente invenção elimina este problema. Além disso, a peça de inserção, com as suas aberturas em forma de grades que formam as passagens, divide a actual coluna cilíndrica de pasta numa pluralidade de colunas mais pequenas, as quais, devido a um aumento significativo da área superficial, dispersam-se mais facilmente pelo fluido da ruminação, sendo a citada pasta utilizada mais rapidamente pelo animal ruminante.

Conforme será explicado mais adiante, os diversos aspectos da peça de inserção, tais como o número, a forma e a área das zonas de passagem, o formato do orifício e aspectos semelhantes podem sofrer variações a fim de se ajustarem ao grau de pressão traseira aumentada, causada pela peça de inserção e, dessa maneira, controlar o funcionamento da cápsula para fármacos.

A peça de inserção é caracterizada pelo facto de possuir um troço para inserção colocado axialmente e uma tampa ou troço de retenção. O troço de inserção tem uma forma externa de secção transversal igual à forma da secção transversal interior do orifício da cápsula para fármacos. De um modo geral, a referida forma de secção transversal é circular; no entanto, são também possíveis outras formas de secção transversal. O diâmetro exterior do troço de inserção tem substancialmente o mesmo tamanho que o orifício, para garan-

tir um ajustamento apertado a fim de ajudar a impedir um deslocamento da peça de inserção.

A extremidade superior da peça de inserção tem uma forma alargada para constituir uma parte da tampa que se ajusta ao formato exterior da cápsula na área que envolve de perto o orifício. Além disso, através de meios de fixação, tais como por enrugamento de uma parte do material da cápsula sobre o rebordo exterior da parte de tampa, todo o inserto é retido permanentemente dentro e em volta do orifício da cápsula. A parte de tampa, sendo maior do que a parte de inserção, e integral com esta última, irá impedir que o inserto seja empurrado para dentro do orifício, e o atrito do inserto contra o orifício em conjunto com os meios de fixação da parte de tampa irão impedir que o inserto seja forçado a sair do orifício pela pressão da pasta em movimentação osmótica.

O inserto é dotado de uma secção transversal com a forma de grade, tendo um conjunto rectangular de elementos cruzados, o qual proporciona uma pluralidade de aberturas ou percursos de passagem dentro do inserto, passagens essas que subdividem a corrente de pasta que sai da cápsula em muitas correntes mais pequenas.

A forma das aberturas individuais pode ter qualquer aspecto conveniente, por exemplo pode ser quadrada, circular, rectangular, poligonal, etc.. Para facilidade de fabricação, prefere-se geralmente uma forma quadrada ou circular. A parte de inserção do inserto prolonga-se geralmente para dentro do orifício numa extensão suficiente para se obter um atrito adequado, a fim de impedir um desalojamento do inserto. A referida extensão é de geralmente, pelo menos, 10% até 100% do comprimento do orifício. Preferivelmente, a parte para inserção é cerca de 10% a 25% do comprimento do orifício. Com maior preferência o inserto é cerca de 12% do comprimento do orifício.

Uma concepção opcional da parte de inserção do referido inserto consiste em formar uma parte alargada no orifício na extremidade exterior do citado orifício, na qual se encaixa o inserto. Na zona em que o orifício se estreita formar-se-à uma aba que ficará a uma certa distância da extremidade do orifício, a qual corresponde ao comprimento da parte de inserção. Existindo uma aba contra a qual assenta o rebordo inferior do perímetro da parte de inserção, impedir-se-à totalmente que o inserto seja empurrado para dentro da cápsula pela força de um objecto que que seja pressionado contra o inserto. Além disso, o rebordo circunferencial externo do inserto não iria bloquear a corrente da pasta que sai e a pasta teria de passar somente pelos elementos internos cruzados do inserto. Desta maneira, a utilização de uma parte alargada do orifício pode ser efectuada para regular o grau de pressão traseira exercida sobre a pasta.

O grau de pressão traseira pode também ser regulado pelo tamanho e disposição dos elementos cruzados dentro do inserto. A proporção entre a área dos percursos de passagem e a área dos elementos cruzados é preferivelmente de 1:1, aproximadamente. Quer dizer, os elementos cruzados reduzem a área total da secção transversal do orifício em certa de 50%. Outros aspectos com elementos cruzados mais largos ou mais estreitos em relação à área total dos percursos de passagem podem dar proporções compreendidas entre cerca de 1:2 e 2:1. Nestes casos, a área da secção transversal do orifício é reduzida em cerca de $\frac{1}{3}$ até cerca de $\frac{2}{3}$, respectivamente. níveis superiores de área da secção transversal dos elementos cruzados irão provocar uma pressão traseira mais elevada, enquanto níveis mais baixos de área da secção transversal dos elementos cruzados irão provocar uma pressão traseira inferior.

Além disso, os rebordos inferiores dos elementos cruzados que têm os rebordos voltados para a cápsula, podem ser

Wifama

- 10 -

formados para terem um efeito sobre a pressão traseira. Os rebordos inferiores "em riste" com uma superfície perpendicular à corrente da pasta terão a tendência para oferecer uma resistência maior à corrente da pasta e, dessa maneira, aumentam a pressão traseira.

Opcionalmente, a superfície pode ser chanfrada para se obter uma superfície ponteaguda ou a superfície pode ser aproximadamente semicircular para se obter uma superfície arredondada, que terá a tendência a minimizar o efeito da forma do rebordo inferior sobre a corrente de pasta e, consequentemente, sobre a pressão traseira.

A cápsula para fármacos com libertação controlada aperfeiçoada da presente invenção, compreende uma membrana semipermeável, a qual define um compartimento que é dividido em primeira e segunda partes por meio de um interface móvel. A primeira parte do compartimento contém um material osmótico inchável, e a segunda parte do compartimento contém um medicamento a ser administrado geralmente sob a forma semi-líquida ou de pasta. Um agente densificador permanece dentro do segundo compartimento adjacente à referida membrana e um orifício tendo uma forma de secção transversal interna e prolongando-se através da membrana e do agente densificador, ligando o mencionado segundo compartimento com a parte exterior da cápsula. Quando a cápsula está em contacto com a água, tal como acontece no fluido de ruminação de um animal ruminante, a membrana semipermeável deixa passar a água, a qual é absorvida pelo agente osmótico inchável, o que obriga o interface a deslocar o medicamento a ser fornecido através do orifício. O aperfeiçoamento da presente invenção compreende um inserto que é colocado em posição coaxial dentro do orifício, no ponto mais perto do exterior da cápsula, em que o referido inserto compreende uma parte para inserção com uma forma de secção transversal externa igual à forma da secção

transversal interna do orifício e tendo uma estrutura do tipo de grade que se prolonga pelo comprimento do inserto proporcionando percursos múltiplos de passagem através do inserto e da parte inserida, e uma parte de tampa integral com a parte de inserto com um diâmetro maior do que o do inserto formado de modo a permitir meios de fixação na área da cápsula que rodeia o orifício, na zona onde o orifício sai da cápsula.

Pormenores adicionais sobre o inserto duma cápsula para fármacos destinados a animais ruminantes, encontram-se nos desenhos anexados:

a Figura 1 é uma secção transversal de toda a cápsula para animais ruminantes, que mostra o inserto instalado no orifício;

as Figuras 2A e 2B são secções transversais ampliadas da cápsula para animais ruminantes, mostrando disposições alternativas do inserto dentro do orifício.

a Figura 3 é uma vista da extremidade da cápsula para animais ruminantes, mostrando o inserto instalado na cápsula;

a Figura 4 é uma vista em perspectiva ampliada do inserto;

a Figura 5 é uma outra secção transversal ampliada do inserto, mostrando uma configuração do rebordo inferior dos elementos cruzados;

as Figuras 6A, 6B e 6C são secções transversais ampliadas do inserto, mostrando disposições alternativas do rebordo inferior dos elementos cruzados;

a Figura 7 é uma vista da extremidade do inserto mostrando uma disposição alternativa das passagens na estrutura do tipo grade;

Wifama

- 12 -

a Figura 8 é um registo da saída média diária da cápsula para animais ruminantes, com e sem o inserto, em relação ao tempo.

Na Figura 1, o numeral de referência 1 indica a cápsula para animais ruminantes, activada de forma osmótica, com o inserto 2 mostrando os percursos de passagem 21. O inserto permanece no orifício 3, o qual passa através do agente densificador 4. A cápsula é rodeada por uma membrana semipermeável 5. A membrana semipermeável 5 deixa passar a água através dela, a qual água é embebida pelo elemento osmótico inchável 6, o qual, depois de absorver a água, exerce uma força sobre o interface móvel 7, o qual, por sua vez, força o medicamento 8 a sair pelo orifício 3 e através dos percursos de passagem 21 do inserto 2. Além disso, a Figura 1 mostra a disposição do inserto na zona onde a parte para inserção 24 se encaixa num troço alargado do orifício 3, de tal modo que uma aba 9 é formada no ponto onde a parte alargada 11 e a parte estreitada 10 do orifício se encontram. O rebordo circunferencial inferior 12 da parte de inserção 24 assenta sobre a aba 9 e impede que a parte de inserção 24 entre mais no orifício.

A Figura 1 mostra também a parte de tampa 13 do inserto, com a condição de se ancorar ou fixar a parte de tampa 13 na cápsula 1, onde a parte de tampa 13 contém uma parte interna 23 e uma parte externa 25, de tal maneira que a membrana semipermeável 5 pode ser levada a sobrepor-se na parte externa 25, para impedir a ejeção do inserto 2. A parte de tampa 13 pode também ser fixada na cápsula 1 por meio de argamassa ou outros meios de fixação.

A Figura 2A mostra uma disposição alternativa em que se proporciona uma parte de inserção alongada 24a, que se prolonga substancialmente por todo o comprimento do orifício 3.

A Figura 2B mostra uma outra disposição alternativa do inserto 2 no orifício 3, em que uma parte de inserto encurtada 24b se insere no orifício 3 e em que o formato e o tamanho do inserto 24b são substancialmente iguais ao formato e tamanho do orifício 3.

Na Figura 3, a estrutura 22 do tipo de grade define os percursos de passagem 21 pelos quais passa o medicamento. A parte de tampa 13 é maior do que a parte de inserção 24. O inserto 2 é fixado à cápsula 1 mediante meios de fixação, neste caso por meio do enrugamento do troço inferior da tampa 25 sob a membrana semipermeável 5.

Na Figura 4, o inserto 2 está ilustrado em perspectiva a fim de mostrar claramente os percursos de passagem 21 formado na estrutura de grade 22, e também o troço superior da tampa 23 e o troço inferior da tampa 25 como meios para fixar o inserto 2 na cápsula 1.

A Figura 5 mostra uma outra vista de secção transversal ampliada do inserto 2, apresentando quatro percursos de passagem 21 formados pela estrutura de grade 22. Numa disposição dos rebordos inferiores 24 dos elementos de grade 22, os mencionados rebordos inferiores 26 são dispostos como cunhas em frente da corrente de fluência para fora da pasta de medicação.

Na Figura 6A os elementos de grade 22 são formados com faces quadradas 26a perpendiculares ao sentido da corrente de saída da pasta. A Figura 6B mostra uma forma arredondada 26b e a Figura 6C mostra uma forma biselada arredondada 26c. Estas formas diferentes têm influência na corrente da pasta através do inserto 2 e desse modo afectam a pressão traseira e, portanto, a actuação da cápsula.

Os rebordos circunferenciais inferiores da parte para inserção 24 podem ser colocados em riste, como se indi-

Wifama

- 14 -

ca com o numeral de referência 12a, ou, a fim de facilitar a montagem do inserto no orifício, os cantos inferiores externos podem ser arredondados 12b ou biselados 12c.

As Figuras 7A e 7B mostram outras disposições dos elementos de grade 22 de tal modo que existe um número grande de elementos de grade originando um grande número de percursos de passagem 21a e 21b. Na Figura 7B, dá-se forma redonda aos percursos de passagem 21b. Os diversos formatos dos percursos de passagem 21, 21a e 21b formados pelos elementos de grade 22 proporcionam proporções maiores e menores das áreas dos percursos de passagem 21, 21a e 21b, para as áreas dos elementos de grade 22, o que influencia o grau de pressão traseira originada pela presença do inserto.

A Figura 8 mostra o efeito do dispositivo de inserção da presente invenção na velocidade da corrente da pasta de medicação que sai pelo orifício. A velocidade da corrente da pasta da medicação na cápsula sem o inserto é considerada muito variável, por vezes fornecendo 20 mg por dia e algumas vezes 70 mg diários. Quando se coloca o inserto, mantém-se a saída numa velocidade relativamente constante, compreendida entre 50 e 60 mg por dia, depois de um breve período inicial. (O ensaio também avaliou os efeitos da pré-hidratação da cápsula osmótica antes da sua aplicação, o que abreviou significativamente o período inicial da cápsula, aspecto esse que não faz parte da presente invenção). Estes ensaios foram realizados ao vivo, em animais ruminantes (gado bovino) em que a quantidade de pasta expelida pela cápsula foi medida periodicamente enquanto durou o ensaio.

O inserto pode ser produzido de qualquer material que seja inerte ao material da pasta que o percorre, e que tenha resistência suficiente para resistir à deformação sob a pressão exercida pela cápsula osmótica sobre o material da pasta. Além disso, o material não deve absorver quantidades

Wifama

- 15 -

importantes de água ou sofrer outras influências, tais como enferrujamento, o que poderia alterar o tamanho dos percursos de passagem. Para facilitar a fabricação, preferem-se os materiais que podem ser facilmente submetidos a um processo de extrusão e o material de maior preferência é o nylon.

Wifama

16

REIVINDICAÇÕES:

1^a - Cápsula aperfeiçoada para libertação controlada de fármacos para o tratamento de animais ruminantes que compreende uma membrana semipermeável que define um compartimento dividido numa primeira e numa segunda partes por uma interface móvel, contendo a primeira parte do compartimento um agente osmótico inchável e contendo a segunda parte do compartimento um medicamento a ser administrado, um agente densificador dentro do segundo compartimento adjacentermente à referida membrana e um orifício que tem uma forma da secção transversal interna e que se prolonga através da membrana e do agente densificador que liga a mencionada segunda parte do compartimento como exterior da cápsula de tal maneira que, quando a cápsula está em contacto com água, a membrana semipermeável permite que a água passe através dela, água essa que é embebida pelo agente osmótico inchável que força a interface mover o medicamento a ser administrado através do orifício, caracterizada pelo facto de compreender um inserto que é colocado coaxialmente dentro do orifício no ponto mais proximo do exterior da cápsula, compreendendo o citado inserto uma parte com a mesma forma da secção transversal exterior que a forma da secção recta interior do orifício e tendo uma estrutura semelhante a grade que prolonga o comprimento do inserto para proporcionar múltiplos percursos de passagem através do inserto e da parte do inserto e uma tampa integral com a parte do inserto

Wifama

e com um diametro maior do que a parte do inserto com uma forma que permite a colocação de meios de ligação na área da cápsula que rodeia o orificio em que este sai da cápsula.

2^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de as passagens terem uma secção transversal quadrada ou circular.

3^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a parte do inserto ter o mesmo diametro que o orificio.

4^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a parte do inserto e a secção do orificio que contacta com a parte do inserto terem um diametro maior do que o diametro da parte restante do orificio.

5^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a parte do inserto se prolongar entre 10 % e 100 % do comprimento do orificio.

6^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo facto de a parte do inserto se prolongar entre 10 % e 25 % do comprimento do orificio.

7^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo facto de a parte do inserto se prolongar cerce de 12 % do comprimento do orificio.

8^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a margem inferior da estrutura semelhante a grade ter uma secção recta posta em esquadria, chamfrada ou arredondada.

Américo da Silva Carvalho 18

9^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo facto de a margem inferior da estrutura semelhante a grade ter uma secção transversal chamfrada.

10^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a proporção entre a área da secção recta da estrutura semelhante a grade e a área da secção transversal das passagens estar compreendida entre 2 : 1 e 1 : 2.

11^a - Cápsula de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo facto de a referida proporção ser igual a cerca de 1 : 1.

Lisboa, 11 de Março de 1991 .

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Américo da Silva Carvalho

Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3. E.-1000 LISBOA
Telefs. 65 13 39 - 65 46 13

FIG-1

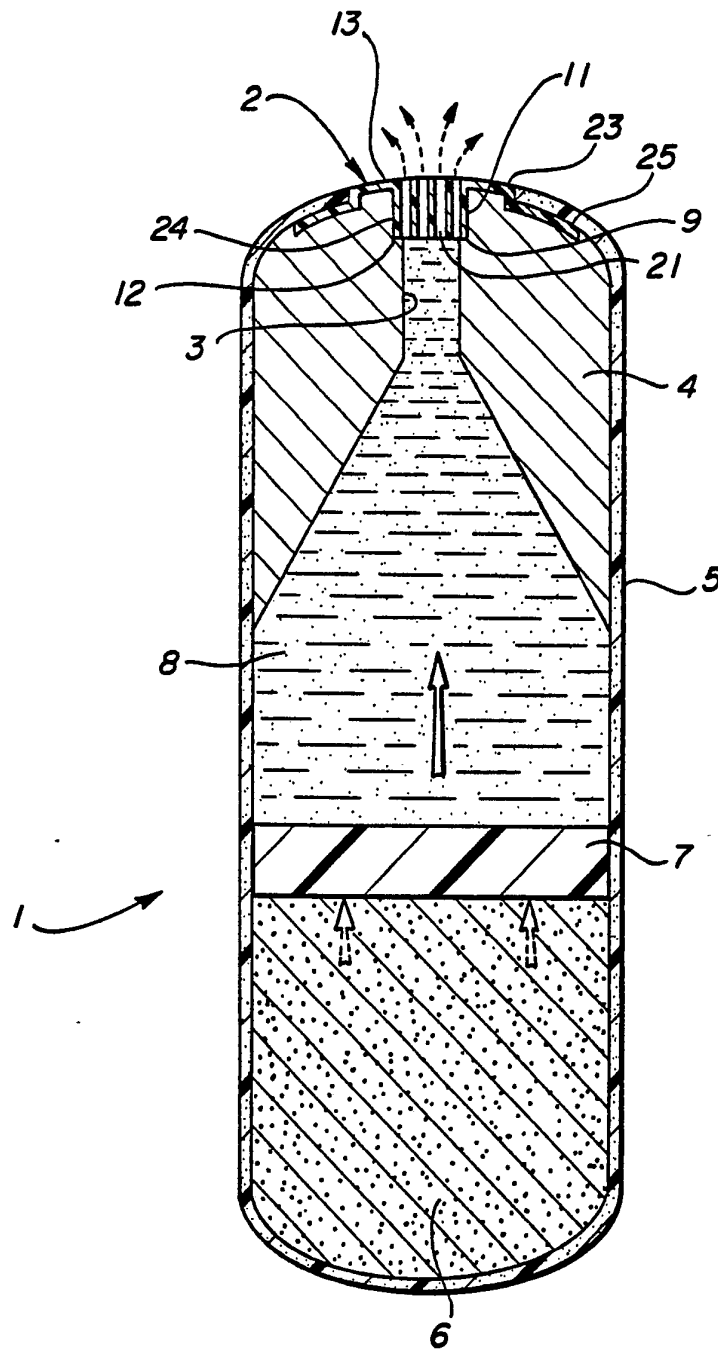


FIG-2A

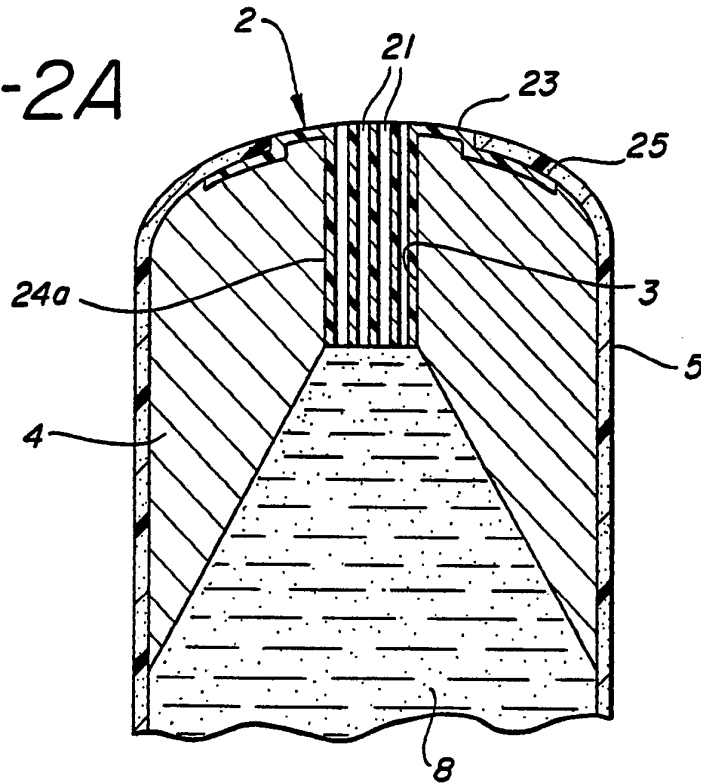
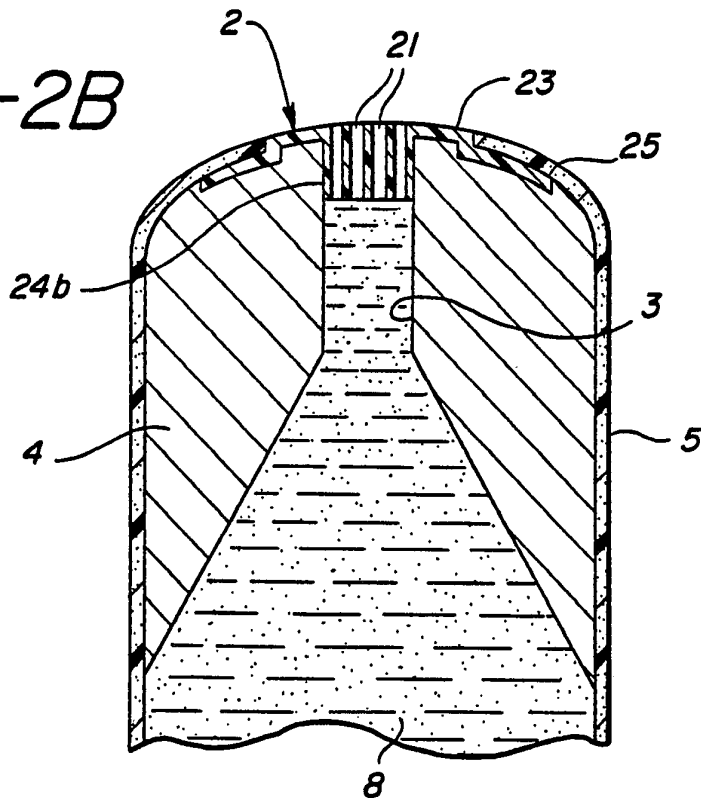


FIG-2B



Wifama

FIG-3

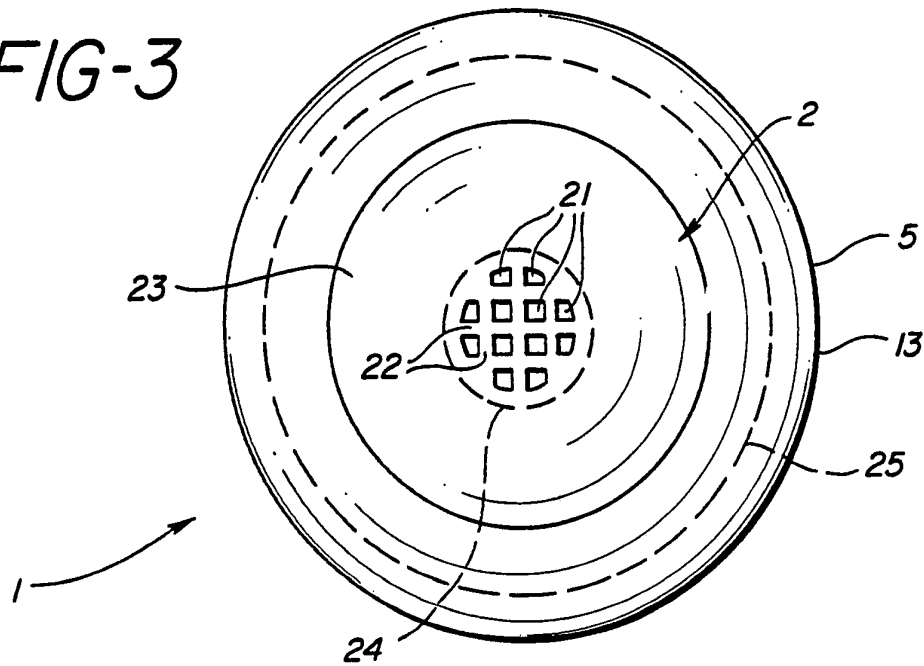


FIG-4

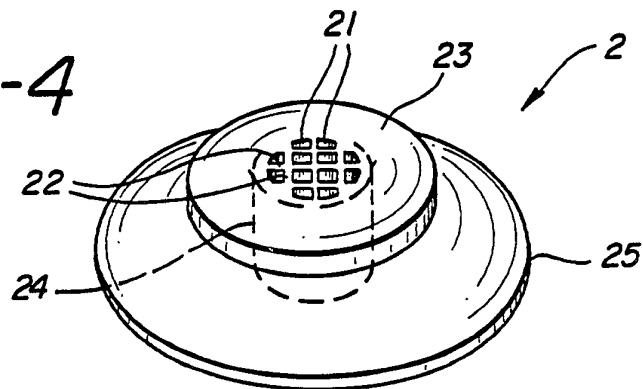


FIG-5

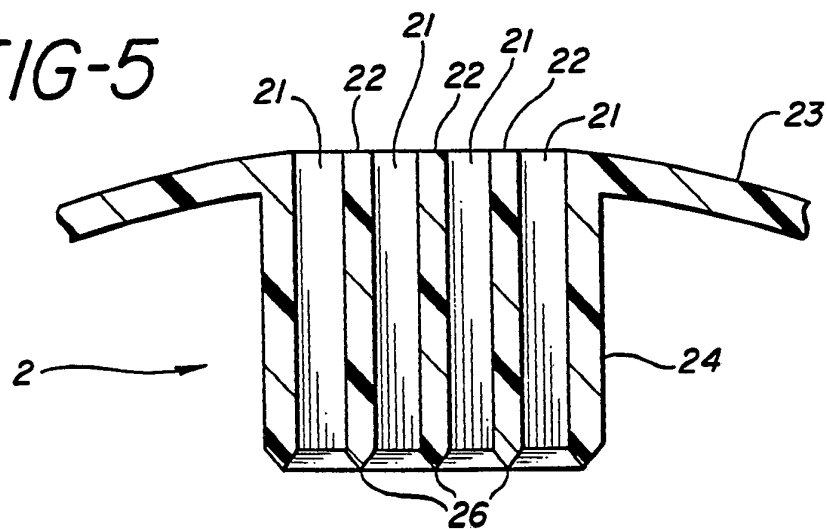


FIG-6A

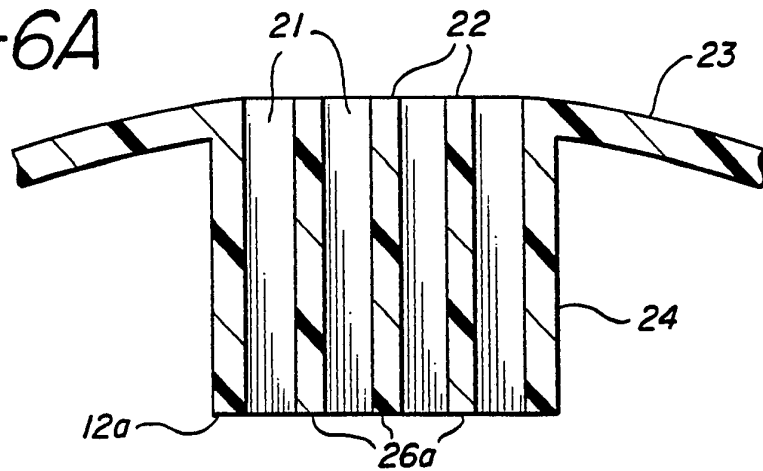


FIG-6B

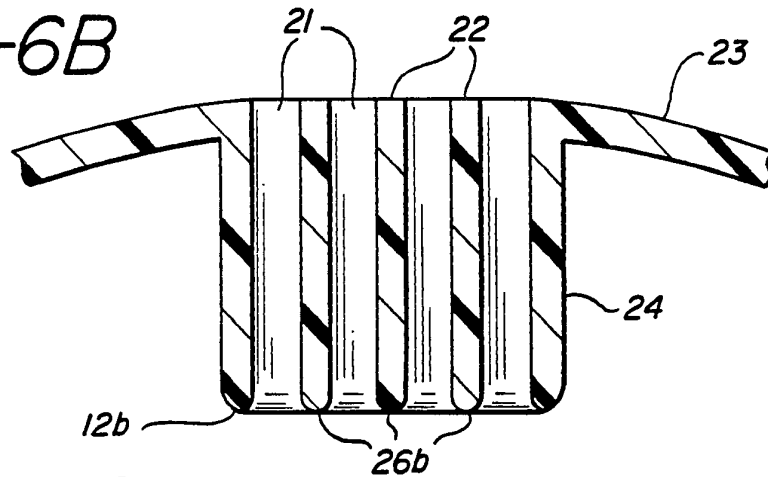


FIG-6C

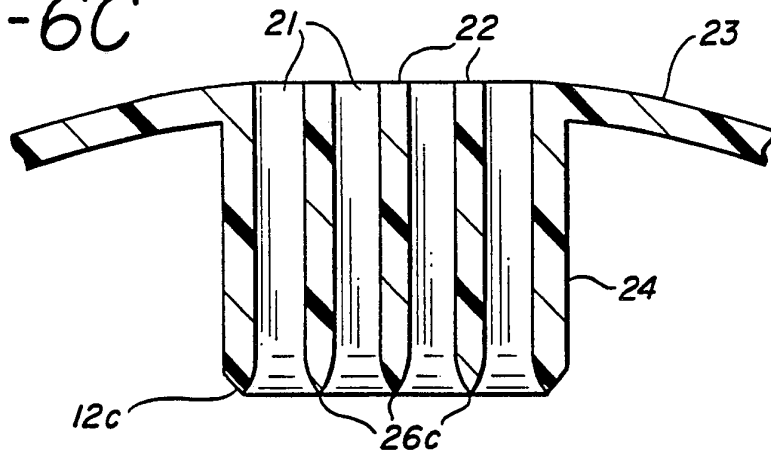


FIG-7A

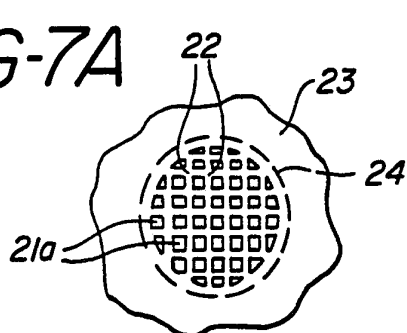


FIG-7B

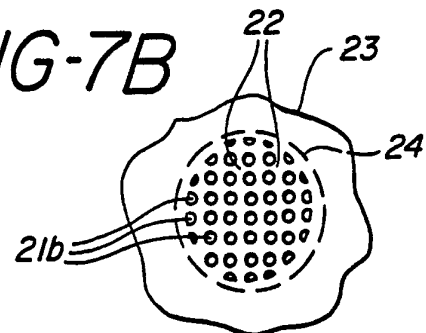


FIG-8

EFEITO DA HIDRATAÇÃO E INSERTO
COM 12,5% DE IVERMECTINA

