INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
100.054 A			

Requerente (71): ALZA CORPORATION, uma sociedade organizada e existindo segundo as leis do Estado de Delaware, Estados Unidos da América, norte-americana, industrial, com sede em 950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94303-0802, Estados Unidos da América

Inventores (72):

PATRICK S.-L. WONG, FELIX THEEUWES e STEVEN D. LARSEN

Reivindicação de prioridade(s) (30)

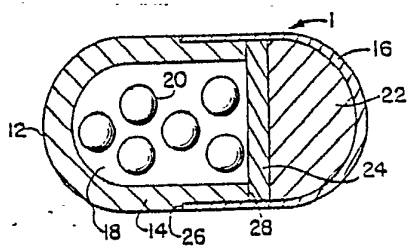
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido
30.01.1991	US	07/648,270

Epígrafe: (54)

"DISPOSITIVO OSMÓTICO PARA A DESCARGA RETARDADA DE UM AGENTE"

Figura (para interpretação do resumo)

FIG. 1



NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

A invenção refere-se a um dispositivo distribuidor (1) que embebe um fluido, para a descarga inicialmente retardada de um agente activo (20) para um ambiente fluido de utilização, e a um processo para a utilização do dispositivo distribuidor. O distribuidor compreende uma caixa (12) que tem uma primeira secção de parede (14) e uma segunda secção de parede (16), dispostas uma em relação à outra deslizantes telescopicamente, mantendo a caixa (12) a sua integridade no ambiente de uso, um compartimento interior (18) envolvido e definido pela caixa (12) e pelo menos uma formulação (20) de um agente activo no compartimento, e um meio expansivo (22) e uma

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

Modalidade e n.° (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)

Resumo (continuação) (57)

camada divisória (24) no compartimento, para separar a primeira da segunda secções de parede (14,16) da caixa (12), depois da exposição ao ambiente de utilização para expôr o agente activo da formulação (20) ao ambiente de utilização.

(Dr. Jorge Garin)

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

4.

"DISPOSITIVO OSMÓTICO PARA A DESCARGA RETARDADA DE UM AGENTE"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à descarga retardada de um agente activo. Mais particularmente, refere-se a dispositivos activados osmoticamente para distribuir agentes activos para um ambiente biológico de utilização, a seguir a um atraso inicial.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

Os dispositivos de distribuição osmóticos para distribuir agentes activos terapeuticamente são bem conhecidos na técnica. Tais dispositivos utilizam meios de expansão para libertar um agente para um ambiente de utilização durante um período de horas, dias ou meses. Os meios de expansão absorvem líquido, dilatam-se e actuam para expulsar a formulação do agente benéfico do interior do dispositivo, de uma maneira controlada, usualmente constante. Os meios de expansão osmótica são usados para fornecer o agente de maneira controlada, usualmente de maneira relativamente lenta e durante um intervalo de tempo. Assim, estes dispositivos não são geralmente usados para retardar a libertação inicial do agente, seguindo-se uma libertação rápida, ou a introdução substancialmente simultânea de todo o agente ou de

toda a forma ou as formas de dosagem que contêm o agente para o ambiente de utilização, de uma vez.

O atraso da libertação inicial de um agente tem sido primariamente efectuada revestindo previamente o agente ou uma formulação contendo o agente com uma camada de revestimento susceptível de se dissolver ou bio-erosionável, por exemplo gelatina, dissolvendo-se o revestimento no ambiente de utilização ou sendo por ele erodido, para pôr o agente à disposição. A libertação inicial retardada tem também sido proporcionada dispersando o agente numa matriz solúvel ou erosionável. Contudo, tais sistemas são muitas vezes infiáveis, não sendo possível controlar a libertação com grande precisão, devido à variabilidade e à natureza relativamente incontrolável da erosão e da dissolução.

Por conseguinte, continua a sentir-se a necessidade de processos e sistemas aperfeiçoados para proporcionar uma distribuição inicial atrasada ou diferida de um agente activo para um ambiente de utilização que sejam fiáveis e que possam ser programados para fornecer o agente depois de um intervalo particular, com maior precisão.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção dirige-se a um dispositivo distribuidor que embebe um fluido para a distribuição diferida inicialmente de um agente activo para um ambiente fluido de utilização. O distribuidor compreende uma caixa com uma primeira secção de pa-

rede e uma segunda secção de parede, numa disposição deslizante telescopicamente uma em relação à outra, mantendo a referida caixa a sua integridade no ambiente de utilização; um compartimento interior envolvido e definido pela caixa; e pelo menos uma formulação de um agente activo no compartimento, incluindo essa formulação pelo menos um agente activo; e um meio de expansão no compartimento para afastar as primeira e segunda secções de parede da caixa depois da exposição ao ambiente de utilização para expôr a formulação do agente activo ao ambiente de utilização.

A presente invenção dirige-se também a um processo para diferir ou atrasar a distribuição inicial de um agente activo num ambiente fluido de utilização, compreendendo o processo colocar o dispositivo distribuidor segundo a presente invenção no ambiente de utilização, deixar que o fluido seja absorvido (embebido) através de pelo menos uma parte da caixa do dispositivo distribuidor, para provocar a expansão do meio de expansão e exercer pressão nas secções de parede ligadas de maneira deslizante, e fornecer o agente activo a partir do dispositivo distribuidor pelo aumento de volume dos meios de expansão, empurrando e separando desse modo as duas secções de parede da caixa do dispositivo e expondo a formulação do agente activo ao ambiente. Durante o período de atraso no ambiente, o volume do reservatório que contém o agente activo é mantido constante; portanto, há um gradiente de pressão desprezável entre o ambiente e o interior do reservatório. Por consequência, é minímo o fluxo do fluido do ambiente arrastado pela pressão para entrar no reservatório, de

modo que o agente activo não é contaminado ou diluído.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Os desenhos anexos não obedecem a uma escala, destinando-se a ilustrar várias formas de realização da presente invenção. As mesmas referências são usadas para estruturas idênticas. As figuras representam:

A fig. 1, uma vista em corte transversal de uma forma de realização da presente invenção, com o dispositivo fechado ou preparado antes da colocação no ambiente de utilização;

A fig. 2, um dispositivo da fig. 1 em operação, depois da activação por colocação no ambiente de utilização, mostrando o dispositivo aberto para libertar a formulação do agente activo para o ambiente;

A fig. 3, uma vista em corte transversal do dispositivo da fig. 1, mas contendo uma forma diferente de uma formulação do agente activo;

A fig. 4, uma vista em corte transversal de outra forma de realização da presente invenção, na forma fechada ou preparada;

A fig. 5, uma vista em corte transversal ainda de outra forma de realização da presenta invenção, dirigida a um dispositivo de distribuição por impulsos múltiplos;

A fig. 6, uma vista em corte transversal de uma forma de realização da presente invenção dirigida a um dispositivo dis-

tribuidor de vários agentes e/ou por impulsos múltiplos;

A fig. 7, uma vista em corte transversal de uma forma de realização da presente invenção que inclui uma dose de carga para a distribuição inicial rápida de um agente;

A fig. 8, uma vista em corte transversal de outra forma de realização da presente invenção que inclui uma dose de carga de agente;

A fig. 9, uma vista em corte transversal de outra forma de realização da presente invenção, na qual se pretende distribuir um agente activo de maneira controlada durante um intervalo de tempo prolongado e um segundo agente activo a distribuir depois de um período inicial de atraso, estando o dispositivo na forma fechada antes de ser colocado no ambiente de utilização;

A fig. 10, uma vista em corte transversal da forma de realização da fig. 9, depois da activação, num instante em que o dispositivo se abre para libertar o segundo agente activo;

A fig. 11, uma vista em corte parcial de outra forma de realização da presente invenção, com uma primeira secção de parede com duas metades longitudinais; e

As fig. 12a e 12b, vistas em corte da primeira secção de parede da forma de realização da fig. 11, feito pela linha (A-A).

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um dispositivo que pode ser utilizado para diferir inicialmente a distribuição de uma

formulação de um agente activo para um ambiente fluido de utilização, sendo a distribuição da formulação do agente a partir do dispositivo distribuidor, uma vez iniciada, completada rapidamente, em vez de se continuar por um intervalo de tempo prolongado. Por "intervalo de tempo prolongado" entende-se um intervalo de tempo dilatado, por exemplo de várias horas, dias, semanas ou meses. Pelo contrário, na presente invenção o dispositivo distribuidor é concebido para, de maneira substancialmente simultânea, introduzir toda a formulação do agente activo, podendo essa formulação ter a forma de uma dosagem de libertação imediata ou a forma de um doseamento de libertação controlada, para exposição ao ambiente de utilização substancialmente de uma só vez, após um período inicial de atraso.

Tal como é aqui usada, a expressão "efectivo terapeuticamente" referida a uma quantidade ou a um caudal, indica a quantidade ou o caudal de agente activo necessários para efectuar o resultado terapêutico desejado, muitas vezes benéfico.

Os dispositivos distribuidores segundo a presente invenção encontram a sua utilização, por exemplo, em seres humanos ou em outros animais. O ambiente de utilização é um ambiente fluido e pode ser constituído pelo estômago, o tracto intestinal ou uma cavidade corporal, tal como o peritoneu ou a vagina. Podem administrar-se a um paciente, durante um programa terapêutico, um ou vários dispositivos distribuidores.

A fig. 1 ilustra, em corte transversal, uma forma de realização presentemente preferida do dispositivo de distribuição

segundo a presente invenção. O dispositivo está representado na forma fechada ou preparada antes da colocação no ambiente de utilização. O dispositivo distribuidor (1) compreende uma caixa (12), formada por uma primeira secção de parede (14) e uma segunda secção de parede (16). A primeira secção de parede (14) e a segunda secção de parede (16) estão associadas mutuamente por forma a deslizar telescopicamente. A caixa (12) envolve e define um compartimento interior (18). A primeira secção de parede (14) envolve essa parte de compartimento interior (18) que contém uma formulação do agente activo, que nesta forma de realização é constituída por uma pluralidade de formas de dosagem (20) do agente activo. A segunda secção de parede (16) envolve essa porção de compartimento interior (18) que contém um meio de expansão (22) para se expandir e ocupar espaço no compartimento (18). A segunda secção de parede (16) também contém uma camada divisória (24), a qual está colocada entre a formulação do agente (20) e os meios de expansão (22). A camada divisória (24), na presente forma de realização, compreende uma composição que é substancialmente impermeável à passagem de fluido e serve para limitar a passagem de fluido presente no meio de expansão para a área do compartimento (18) que contém a formulação do agente. Funciona por forma a manter substancialmente a integridade da formulação do agente activo e da camada do meio de expansão. Adicionalmente, e de maneira importante, a camada divisória (24) actua por forma a garantir que a força de accionamento da expansão gerada pelos meios de expansão (22) é aplicada directamente

contra a primeira secção de parede (14) para efectuar a separação das duas secções de parede. Assim, a camada divisória (24) deve ter uma resistência, uma espessura e uma rigidez suficientes para transmitir a força de accionamento contra a primeira secção de parede (14).

A primeira secção de parede (14) tem uma extremidade aberta com uma aresta exterior cavada para formar meios de recepção (26) que recebem de maneira deslizante a extremidade aberta da segunda secção de parede (16) na qual se encaixam. As duas secções de parede têm dimensões próximas nas suas extremidades abertas, ajustando-se uma à outra com atrito. O atrito gerado é suficiente para manter as duas secções de parede juntas antes da activação dos meios de expansão, mas não tão grande que impeça que as duas secções de parede deslizem, afastando-se, uma vez que se exerça a força de accionamento da expansão. A primeira secção de parede (14) e a segunda secção de parede (16) podem deslocar-se telescopicamente completamente para uma posição de parede externa fechada e contínua. A extremidade aberta da primeira secção de parede (14) está adaptada para se ajustar no interior da segunda secção de parede (16). O bordo inferior da extremidade aberta da primeira secção de parede (14) proporciona uma plataforma ou crista (28) saliente para o interior do compartimento (18). A crista (28) está adaptada para receber a força de accionamento dos meios de expansão (22), por via da camada divisória (24), para efectuar a separação das duas secções de parede.

Em funcionamento, quando os meios de expansão (22) absorverem fluido através da segunda secção de parede (16) e com ele se embeberem, a partir do ambiente de utilização, eles expandem-se e exercem pressão contra a camada divisória (24), fazendo com que a camada divisória deslize para o interior do compartimento (18). A camada divisória (24) desloca-se no sentido da crista (28) e contacta com a mesma, exercendo pressão sobre a crista (28) e portanto contra a primeira secção de parede (14) para fazer com que a primeira secção de parede se afaste, deslizando, da segunda secção de parede (16) enquanto os meios de expansão (22) continuam a expandir-se. Isso faz com que as duas secções de parede fiquem separadas e a formulação do agente activo (20) fique esposta ao ambiente de utilização, como se ilustra na fig. 2.

A fig. 2 ilustra o dispositivo distribuidor (1) da fig. 1 em funcionamento, depois da activação do dispositivo por colocação no ambiente de utilização. A fig. 2 mostra o dispositivo (1) aberto para libertar todas as formas de dosagem (20) do agente activo para o ambiente, substancialmente ao mesmo tempo. A primeira secção de parede (14) foi separada da segunda secção de parede (16) pela força de actuação da expansão dos meios de expansão (22), que aumentou de dimensões como resultado de ter absorvido fluido do ambiente. As setas na fig. 2 indicam a saída das formas de dosagem (20) da formulação do agente a partir do compartimento interior (18), através da extremidade aberta da primeira secção de parede (14), que está agora em comunicação

com o ambiente.

A primeira secção de parede (14) pode compreender uma composição semipermeável, isto é, permeável ao fluido mas impermeável ao agente activo e a outros ingredientes contidos no dispositivo distribuidor (1) ou, em alternativa, pode compreender uma composição impermeável à permuta de fluido, agente e outros ingredientes. Quando uma forma de dosagem do agente activo ou um agente activo forem sensíveis ao fluido proveniente de um fluido exterior presente no ambiente de utilização, é vantajoso que a primeira secção de parede (14) seja substancialmente impermeável à entrada do fluido exterior para servir como meio para proteger substancialmente o agente ou a forma de dosagem.

Devido ao facto de os meios de expansão (22) funcionarem por embebimento do fluido exterior, a segunda secção de parede (16), pelo menos numa parte adjacente aos meios de expansão (22), tem de ser permeável ou semipermeável, isto é, ser permeável à passagem de fluido, ao mesmo tempo que é impermeável à passagem de outros ingredientes contidos no dispositivo distribuidor (1).

As secções de parede (14) e (16) compreendem, optativamente, ingredientes adicionais, tais como, por exemplo, um agente plastificante. São conhecidas na técnica composições impermeáveis e semipermeáveis, para utilização em secções de parede (14) ou (16), bem como aditivos apropriados, de que se descrevem exemplos na patente de invenção US 4 874 388, cuja descrição completa se incorpora aqui por referência.

A caixa (12), que compreende secções de parede (14) e (16), é não tóxica, inerte biologicamente, não alérgica e não irritante para os tecidos do corpo e mantém a sua integridade física e química, isto é, a caixa (12) não se erode nem degrada no ambiente de utilização durante o período de distribuição. Está dentro dos objectivos da presente invenção que a caixa seja insolúvel apenas durante o período desejado para a utilização e que depois possa dissolver-se no ambiente do dispositivo. Assim, contempla-se aqui um distribuidor que não é afectado pelo seu ambiente, por solubilidade, no local de utilização ou que, em alternativa, seja apenas ligeiramente solúvel durante o período pretendido para a utilização, de modo que, uma vez removido o conteúdo de agente activo, ele se dissolva ou seja eliminado por erosão, não deixando quaisquer resíduos ou um recipiente vazio prejudicial no local de utilização.

Os meios de expansão ou meios de accionamento expansíveis (22), que podem operar para separar as primeira e segunda secções de parede para libertar o agente activo do dispositivo distribuidor segundo a presente invenção, são não tóxicos, não alérgicos e biologicamente inertes. Os meios de expansão (22) compreendem, numa forma de realização presentemente preferida, um osmopolímero. Os osmopolímeros interactuam com a água e fluidos biológicos aquosos e incham ou dilatam-se até um estado de equilíbrio. Os osmopolímeros apresentam a capacidade para inchar no fluido e para reter uma parte substancial do fluido embebido ou absorvido no interior da estrutura do polímero. Os meios de

expansão (22), numa outra forma de realização preferida, compreendem um osmo-agente. Os osmo-agentes são também conhecidos como solutos osmoticamente efectivos e também como compostos osmoticamente efectivos. Os osmo-agentes que podem ser usados para os fins da presente invenção incluem compostos inorgânicos e orgânicos que apresentam um gradiente de pressão osmótica através de uma parede semipermeável, isto é permeável aos fluidos. Os meios de expansão (22), numa outra forma de realização ainda, compreendem um osmo-agente disperso no interior de um osmopolímero. Os meios de expansão (22) podem ser constituídos por uma pastilha ou uma camada, ou uma pluralidade de pastilhas ou camadas, ou podem ser comprimidos para formar a segunda secção de parede (16). O osmo-agente ou o osmopolímero pode estar em qualquer forma apropriada, tais como partículas, cristais, peletes, grânulos e similares, quando comprimido para formar uma pastilha, uma camada ou a secção de parede (16). Os osmo-agentes e os osmopolímeros são conhecidos na técnica e estão descritos, por exemplo, nas patentes de invenção US 3 865 108, 4 002 173, 4 207 893, 4 327 725 e 4 612 008.

A camada divisória (24) presente em certas formas de realização da presente invenção entre a formulação do agente activo e os meios de expansão, constitui um meio para transmitir a força gerada pelos meios de expansão contra a primeira secção de parede (14), para manter a identidade separada da formulação do agente activo e os meios de expansão, e para limitar substancialmente a passagem do fluido entre a formulação do agente activo

e os meios de expansão. São conhecidos na técnica, por exemplo, na patente de invenção US 4 874 388, materiais representativos que podem ser usados como camada divisória (24).

A expressão "formulação do agente activo", tal como é aqui usada, compreende o agente activo a fornecer, por exemplo uma composição líquida, sólida, semi-sólida ou termo-sensível, geralmente numa substância de suporte e com ou sem ingredientes adicionais inertes. A expressão pode além disso incluir formas de doseamento, que compreendem o agente activo, susceptíveis de manter a sua configuração física e a sua integridade química enquanto alojadas no interior do distribuidor. Incluem, sem limitação, pastilhas com ou sem um elemento de densidade, pastilhas com matriz, esferas, peletes e pastilhas alongadas, cápsulas, bombas osmóticas elementares, tais como as descritas na patente de invenção US 3 845 770, minibombas osmóticas, como se descrevem nas patentes de invenção US 3 995 631, 4 034 756 e 4 111 202 e sistemas osmóticos multicâmaras, tais como bombas osmóticas de vai-e-vem e de impulsão-fusão, tais como as descritas nas patentes de invenção US 4 320 759 e 4 449 983. Todas as patentes de invenção anteriores são aqui incorporadas por referência.

O suporte farmaceuticamente aceitável aqui utilizável pode compreender mais de um ingrediente, tal como, por exemplo, um tampão, um veículo de regulação da viscosidade, um agente tensioactivo, corantes, um promotor de permeação, inibidores de proteinase ou outros ingredientes de formulação e aditivos, como é conhecido na técnica. O suporte pode conter mais de um agente

activo. A formulação do agente activo pode erodir ou desintegrar-se e pode ter a forma de uma formulação de cera, de núcleo sólido ou de pastilha, por exemplo. A formulação pode dissolver-se imediatamente por exposição ao fluido ou pode erodir-se lentamente com ou sem a presença de excipientes para controlar a erosão.

A formulação do agente activo pode ser concebida de muitas maneiras para proporcionar um perfil de fornecimento do medicamento específico. Uma forma de realização pode compreender uma formulação que contém um agente tensioactivo sólido aceitável biologicamente, que seja susceptível de dispersão lenta no fluido ambiental. Numa outra forma de realização, a formulação pode conter uma cera insolúvel no fluido e um agente tensioactivo, de modo que a formulação seja susceptível de erosão no ambiente. Ainda numa outra forma de realização, a formulação pode ser efervescente e proporcionar o fornecimento do medicamento numa forma dispersa finamente. Isso consegue-se pela adição de um composto sólido básico susceptível de libertar dióxido de carbono na presença de um ácido no ambiente de utilização. Apresentam-se compostos básicos apropriados na patente de invenção US 4 265 874. Numa outra forma de realização, a formulação pode incluir um agente ou soluto osmótico, tais como os descritos atrás com referência aos meios de expansão (22), de modo que, quando a formulação entrar em contacto com o ambiente fluido, se dissolve imediatamente. Ainda noutra forma de realização, a formulação do agente pode ser constituída por um agente e uma

composição sensível ao calor. Deste modo, a formulação apresentaria propriedades de sólido à temperatura ambiente de 21°C, mais ou menos alguns graus Celsius, e teria um ponto de fusão próximo das temperaturas corporais dos mamíferos de 37°C, mais ou menos alguns graus Celsius. A expressão "sensível ao calor", tal como é aqui usada, numa forma de realização preferida indica a propriedade físicoquímica de uma composição de um suporte do agente que apresenta propriedades de sólido, ou semelhantes, a temperaturas até 31°C, e se torna fluido, semi-sólido ou viscoso quando perturbado pelo calor a temperaturas a partir de 31°C, usualmente no intervalo de 31°C a 45°C. São conhecidos na técnica e apresentados, por exemplo, nas patentes de invenção US 4 595 583 e 4 874 388, materiais apropriados utilizáveis como suportes de agente e excipientes.

Os termos "agente activo" e "medicamento" são aqui usados de maneira intermudável e referem-se a um agente, medicamento, composto, composição de matéria ou misturas dos mesmos, que proporcionam qualquer efeito terapêutico, muitas vezes benéfico. Incluem-se os pesticidas, os herbicidas, os germicidas, os biocidas, os algicidas, os rodenticidas, os fungicidas, os insecticidas, os antioxidantes, os promotores do crescimento das plantas, os inibidores do crescimento das plantas, os preservativos, os anticonservantes, os desinfectantes, os agentes de esterilização, os catalisadores, os reagentes químicos, os agentes de fermentação, os alimentos, os suplementos alimentares, os nutrientes, os cosméticos, os fármacos, as vitaminas, os esterili-

zantes sexuais, os inibidores da fertilidade, os promotores da fertilidade, os atenuadores de microrganismos e outros agentes que beneficiem o ambiente de utilização. Como aqui são usados, os termos incluem ainda qualquer substância activa fisiológica ou farmaceuticamente que produza um efeito localizado ou sistémico ou efeitos localizados ou sistémicos em animais, incluindo os mamíferos de sangue quente, homens e primatas, aves, animais domésticos ou animais de lavoura, tais como gatos, cães, ovelhas, cabras, vacas, cavalos e porcos; animais de laboratório, tais como ratos, ratazanas e cobaias, peixes, répteis, animais de jardins zoológicos e animais selvagens, e similares. O fármaco activo que pode ser fornecido inclui compostos inorgânicos e orgânicos, incluindo, sem limitação, fármacos que actuam nos nervos periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, nos músculos esqueléticos, no sistema cardiovascular, músculos lisos, no sistema circulatório sanguíneo, locais sinópticos, locais neuro-efectores de articulações, sistema endócrino e hormonal, sistema imunológico, sistema reprodutor, sistema esquelético, sistemas "autocoid", sistemas alimentar e excretor, sistema histamínico e sistema nervoso central. Os agentes apropriados podem ser escolhidos, por exemplo, de entre: proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polissacáridos, glicoproteínas, M. lipoproteínas, polipetidos, esteroides, hipnóticos e sedativos, estimulantes psíquicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, relaxantes musculares, agentes anti-Parkinson, analgésicos, anti-inflamatórios, anestésicos locais, contractu-

rantes musculares, antimicrobianos, antimalarianos, agentes hormonais, incluindo contraceptivos, simpatomiméticos, polipéptidos e proteínas capazes de provocar efeitos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores dos lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitas, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglicémicos, agentes nutrientes e suplementos nutrientes, suplementos de crescimento, gorduras, oftálmicos, agentes antienteríticos, electrólitos e agentes de diagnóstico.

Exemplos de agentes benéficos que podem ser usados com a presente invenção são proclorperazina edissilato, sulfato ferroso, ácido aminocapróico, cloridrato de mecamilamina, cloridrato de procainamida, sulfato de anfetamina, cloridrato de metanfetamina, cloridrato de benzafetamina, sulfato de isoproterenol, cloridrato de fenometrazina, cloreto de betanecol, cloreto de metacolina, cloridrato de pilocarpina, sulfato de atropina, brometo de escopolamina, iodeto de isopropamida, tricloreto de hexetilo, cloridrato de fenformina, cloridrato de metilfenidato, colinato de teofilina, cloridrato de cefalexina, difenidol, cloridrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperazina, anisindiona, tetranitrato de difenadiona-eritritilo, digoxina, isofluorofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropropamida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, alumínio-aspirina, metotrexato, acetil-sulfisoxazol, eritromicina, hidrocortisona, acetato de hidrocorticorterona, acetato de cortisona, dexametasona e seus derivados, tais como betametasona, triam-

cinolona, metiltestoterona, 17 β-estradiol, etinil-estradiol, etinil-estradiol-3-metil-éter, prednisolona, acetato de 17β--hidroxirogesterona, 19-nor-progesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbido, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, cloropromazina, metildopa, di-hidroxifenilalanina, teofilina, gluconato de cálcio, cetoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, diazepam, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, captopril, mandol, quanbenz, hidroclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenbufeno, fluprofeno, tolmetina, alclofenac, mefenamic, flufenamic, difuninal, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lidoflazina, tiapamil, gallopamil, amlodipina, mioflazina, lisinopril, enalapril, captopril, ramipril, endlapriat, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidil, clorodiazepóxido, diazepam, amitriptilina e imipramina. Outros exemplos são proteínas e péptidos que incluem, não se limitando aos mesmos, insulina, colquicina, glucagon, hormona estimulante da tiróide, hormonas da paratiróide e pituitária, calcitonina, renina, prolactina, corticotrofina, hormona tirotrópica, hormona estimante folicular, gonadotropina coriónica, hormona de libertação de gonadotrópina, somatotropina bovina, somatotropina porcina, oxitocina, vasopressina, prolactina, somatotostatina, lipressina, pancreo-

zimina, hormona luteinizante, LHRH, interferões, interleucinas, hormonas de crescimento tais como hormonas de crescimento humano, hormonas de crescimento bóvino e hormona de crescimento porcino, inibidores de fertilidade tais como prostaglandinas, promotores da fertilidade, factores de crescimento e factor de libertação da hormona pancreática humana.

Deve entender-se que pode incorporar-se mais de um agente activo na formulação do agente activo num dispositivo segundo a presente invenção, e que a utilização dos termos "agente" e "fármaco" não exclui de modo nenhum dois ou mais agentes ou fármacos.

Os agentes podem estar numa grande variedade de formas químicas e físicas, tais como moléculas sem cargas, componentes complexos moleculares ou sais não irritantes aceitáveis farmacologicamente. Também, podem usar-se derivados simples dos agentes (tais como éteres, ésteres, amidas, etc.), que são facilmente hidrolisados pelo pH do corpo, por enzimas, etc.

A quantidade de agente activo usado no dispositivo distribuidor será a quantidade necessária para fornecer uma quantidade terapeuticamente eficiente do agente para se obter o resultado desejado no local do fornecimento. Na prática, isso variará largamente de acordo com o agente particular, o local do fornecimento, a severidade da condição e o efeito terapêutico desejado. Assim, não é prático definir uma gama particular da quantidade terapeuticamente eficaz de agente activo incorporado no dispositivo.

A fig. 3 ilustra uma outra forma de realização do dispositivo distribuidor (1) segundo a presente invenção. Como se ilustra nesta figura, o dispositivo distribuidor (1) é semelhante ao dispositivo distribuidor das fig. 1 e 2, com uma caixa (12), uma primeira secção de parede (14), uma segunda secção de parede (16), um compartimento interior (18) envolvido e definido pela caixa (12), meios de expansão (22), uma camada divisória (24), meios de recepção (26) e crista (28), mas contém uma formulação de agente activo (30) que tem uma forma diferente da das fig. 1 e 2. A formulação do agente activo (30) está presente como uma massa única homogénea ou heterogénea e pode estar na forma sólida, líquida ou semi-sólida ou pode compreender uma composição sensível ao calor. A formação do agente (30) pode compreender um suporte farceuticamente aceitável além do agente activo, estando o agente activo disperso homogénea ou heterogeneamente no interior do suporte.

A fig. 4 ilustra outra forma de realização do dispositivo segundo a presente invenção. O dispositivo distribuidor (2) compreende uma caixa (12) formada por uma primeira secção de parede (14) e uma segunda secção de parede (16). A primeira secção de parede (14) e a segunda secção de parede (16) estão dispostas deslizantes uma na outra telescopicamente. A caixa (12) envolve e define um compartimento interior (18). O compartimento interior (18) contém uma formulação do agente activo, sendo, neste modo de realização, a formulação uma pluralidade de formas de doseamento (20) do agente activo. Em alternativa, a formulação do

agente activo poderia estar presente como partículas sólidas, semi-sólidas ou líquidas da formulação do agente activo dispersas no compartimento (18). O compartimento interior (18) contém também um meio de expansão (22) no interior de uma parte e, de preferência, no interior substancialmente de todo o compartimento (18), para se expandir e ocupar espaço no compartimento. A formulação do agente activo pode estar dispersa por todo o meio de expansão (22) no interior do compartimento (18). Pelo menos uma, e de preferência ambas as primeira e segunda secções de parede (14) e (16) são constituídas, pelo menos numa parte, por uma composição semipermeável, de modo que o fluido pode ser aspirado para o interior do compartimento para activar os meios de expansão (22). Quando os meios de expansão (22) tomam fluido e se expandem, cria-se uma pressão interior elevada exercendo-se a força de actuação gerada contra as extremidades fechadas das secções de parede (14) e (16), fazendo com que as extremidades abertas das duas secções de parede, que são mantidas juntas por um ajustamento mútuo com atrito, deslizem, se afastem e se separem, libertando formas (20) de dosagem do agente activo para o ambiente de utilização.

Pode proporcionar-se uma distribuição por impulsos múltiplos da formulação do agente activo durante um intervalo de tempo prolongado, por exemplo 24 horas, utilizando dispositivos distribuidores, sequencialmente cada vez mais pequenos, segundo a presente invenção, ilustrados na fig. 5. Nesta figura, um dispositivo (3) distribuidor por impulsos múltiplos é constituído por

uma pluralidade de caixas (12a), (12b) e (12c), cada uma delas menor do que as outras e contidas no interior do compartimento interior da caixa maior seguinte. Assim, a caixa (12c) está contida no interior do compartimento interior (18b) da caixa (12b) e a caixa (12b) (que contém a caixa (12c) está, por sua vez, contida no interior do compartimento interior (18a) da caixa (12a). Também contidas no interior de cada um dos compartimentos (18a), (18b) e (18c) estão as formas de doseamento (20a), (20b) e (20c), respectivamente, da formulação do agente activo, dispersas em meios de expansão (22a), (22b) e (22c), respectivamente. Quando a caixa (12a) se abre pela força de accionamento de expansão dos meios de expansão (22a), ela liberta a caixa (12b) para o ambiente de utilização quando liberta as formas de dosagem (20a) do agente activo. A caixa (12b) fica então exposta ao ambiente fluido e abre-se passado um certo tempo pela força de accionamento de expansão dos meios de expansão (22b), libertando as formas de doseamento (20b) do agente activo juntamente com a caixa (12c). A caixa (12c) fica, por sua vez, então exposta ao fluido do ambiente para libertar as formas de dosagem (20c) do agente activo pelos meios de expansão (22c).

A fig. 6 ilustra uma forma de realização da presente invenção na qual são distribuídos dois agentes activos a partir do mesmo dispositivo. Um tal dispositivo distribuidor é desejável, por exemplo, quando os agentes têm de ser mantidos separados, por serem incompatíveis física ou quimicamente um com o outro ou quando os agentes devem ser fornecidos para o ambiente em ins-

tantes diferentes. O dispositivo distribuidor (4) compreende uma caixa (12) formada por uma primeira secção de parede (14) e duas segundas secções de parede (16a) e (16b). A primeira secção de parede (14) tem duas extremidades opostas abertas e inclui uma parede divisória interior impermeável (17) que divide o espaço abrangido pela caixa (12) em dois compartimentos interiores (18a) e (18b). A parte da primeira secção de parede (14) abrangida por uma das suas duas extremidades abertas e a parede divisória (17) envolve a parte do compartimento interior (18a) que contém uma formulação (30a) do agente activo. Essa parte da primeira secção de parede (14) abrangida pela outra das duas extremidades abertas e a parede divisória (17) envolve a parte do compartimento interior (18b) que contém uma formulação do agente activo (30b). As formulações (30a) e (30b) podem compreender o mesmo agente activo ou agentes activos diferentes. As duas formulações podem ser iguais ou diferentes; por exemplo, podem ser ambas líquidas, ou uma ser sólida e a outra líquida ou uma ser líquida e a outra uma pluralidade de formas de dosagem. As formulações (30a) e (30b) podem compreender o mesmo agente activo mas em duas formas químicas diferentes, por exemplo o fármaco de base e um sal do mesmo fármaco.

A segunda secção de parede (16a) do dispositivo distribuidor (4) envolve a parte do compartimento interior (18a) que contém um meio de expansão (22a) para se expandir e ocupar espaço no compartimento (18a). A segunda secção de parede (16a) também contém uma camada divisória (24a), que está situada entre a

formulação do agente (30a) e os meios de expansão (22a). A segunda secção de parede (16b) envolve a parte do compartimento interior (18b) que contém meios de expansão (22b) para se expandir e ocupar espaço no compartimento (18b). A segunda secção de parede (16b) também contém uma camada divisória (24b), posicionada entre a formulação do agente (30b) e os meios de expansão (22b). A aresta inferior de cada uma das extremidades inferiores da primeira secção de parede (14) proporciona uma plataforma ou crista (28a) e (28b) saliente para o interior dos compartimentos (18a) e (18b), respectivamente, para receber a força de accionamento dos meios de expansão, por via das camadas de divisória (24a) e (24b), respectivamente, para afastar a primeira secção de parede das segundas secções de parede.

Quando for necessário fornecer formulações de agente activo (30a) e (30b) de maneira substancialmente concorrente, a composição dos meios de expansão (22a) e (22b) será a mesma, de modo que terão perfis de expansão idênticos, para separar a primeira secção de parede das duas segundas secções de parede substancialmente ao mesmo tempo. Quando se desejar, por outro lado, fornecer formulações de agente activo (30a) e (30b) em instantes diferentes, isto é, após tempos de atraso iniciais diferentes (sistema por impulsos múltiplos), a composição dos dois meios de expansão será diferente para proporcionar os atrasos iniciais diferentes.

Uma outra forma de realização da presente invenção é muito semelhante à ilustrada na fig. 6, excepto que não inclui uma

parede divisória interior impermeável (17). Assim, o dispositivo distribuidor desta forma de realização análoga compreende uma caixa (12) formada por uma primeira secção de parede (14) e duas segundas secções de parede (16a) e (16b), meios de expansão (22a) e (22b), camadas divisórias (24a) e (24b) e cristas (28a) e (28b). A primeira secção de parede (14) tem duas extremidades abertas opostas e compreende um compartimento interior (18), que contém uma formulação do agente activo (30) ou uma pluralidade de formas de dosagem (20). Esta forma de realização com duas tampas é utilizável quando se desejar acelerar a libertação da formulação do agente activo (30) ou (20) do dispositivo, uma vez que a formulação do agente fique exposta ao ambiente de utilização. Numa tal utilização, a composição dos meios de expansão (22a) e (22b) será normalmente a mesma de modo que os meios de expansão separarão a primeira secção de parede das duas segundas secções de parede substancialmente ao mesmo tempo, para libertar a formulação do agente activo (30) ou (20).

Em certos casos, pode ser desejável proporcionar um fornecimento inicial rápido de um agente activo para o ambiente de utilização além do fornecimento retardado de agente activo proporcionado pela presente invenção. Tal fornecimento inicial do agente pode fazer-se por meios que proporcionam uma dose inicial do agente. A fig. 7 ilustra um meio de fornecimento inicial do agente. Na fig. 7, o dispositivo distribuidor (5) compreende a caixa (12) que tem uma primeira parte de parede (14) e uma segunda secção de parede (16), um compartimento interior (18),

formas de dosagem (20) da formulação do agente activo, meios de expansão (22), uma camada divisória (24), meios de recepção (26) e a crista (28). O dispositivo distribuidor (5) compreende ainda meios de fornecimento inicial do agente ou uma dose de carga (32). A dose de carga (32) compreende pelo menos um agente activo disperso homogénea ou heterogeneamente ou dissolvido num meio de suporte apropriado, que pode ser um sólido, uma pasta, um gel, um semi-sólido, ou similar, ou um material sensível ao calor que proporciona um material susceptível de ser distribuído no ambiente de utilização. A dose de carga (32) pode ter a forma de um comprimido ou de uma cápsula, por exemplo, podendo ser redonda, esferoide, toroidal, cilíndrica, quadrada e similar. A dose de carga (32) está situada sobre ou no interior do dispositivo distribuidor (5) de modo tal que, por aplicação do dispositivo ao ambiente de utilização, a dose de carga fica imediatamente exposta ao ambiente. Isso pode conseguir-se por meio de um dispositivo de retenção, tal como uma crista [como se ilustra pela crista de retenção (46)], ou um crivo, por exemplo. Uma vez o dispositivo (5) colocado no ambiente de utilização, a dose de carga (32) dissolve-se, erode-se, rebenta osmoticamente ou começa, por outro processo, a distribuir o agente activo nela contido. Ao mesmo tempo, os meios de expansão (22) começam a embeber fluido, expandindo-se para iniciar a separação da primeira secção de parede (14) da segunda secção de parede (16). Isso proporciona uma distribuição por impulsos de agente da dose de carga (32) num primeiro intervalo de tempo e de agente das formas

de dosagem (20) do agente num segundo período. A formulação da dose de carga (32) pode ser concebida de modo que o fornecimento do agente inicial fique completado antes do fornecimento a partir das formas de dosagem (20) ou, em alternativa, de modo que o agente inicial possa proporcionar uma distribuição contínua durante um período até à distribuição das formas de dosagem e mesmo depois da mesma. A dose de carga e as formas de dosagem do agente podem conter o mesmo agente activo ou agentes activos diferentes.

A distribuição de uma dose inicial do agente pode também obter-se revestindo a caixa (12) exteriormente com um revestimento exterior ou dose de carga contendo um agente activo, como se ilustra na fig. 8. Na fig. 8, o dispositivo distribuidor (6) é igual ao distribuidor (4) da fig. 6, excepto que o dispositivo (6) compreende também um revestimento exterior ou dose de carga (34) que envolve a caixa (12). Uma vez colocada no ambiente de utilização, a dose de carga (34) começará imediatamente a dissolver-se, a erodir-se ou a fornecer de outro modo um agente activo contido na dose de carga. Nesta forma de realização, os meios de expansão (22a) e (22b) do dispositivo não podem começar a absorver água e tornar-se activados até um instante em que a dose de carga (34) se tenha dissolvido ou erodido saindo das membranas semipermeáveis das segundas secções de parede (16a) e (16b), de modo que uma boa parte, se não todo o agente activo na dose de carga ter-se-á dispersado antes da dispersão do agente nas formulações de agente activo (30a) e/ou (30b), proporcio-

nando assim um fornecimento do agente em vários impulsos (em dois ou três impulsos).

As fig. 9 e 10 são vistas em corte transversal de uma outra forma de realização do dispositivo distribuidor segundo a presente invenção, antes do fornecimento (fig. 9) e depois do fornecimento (fig. 10) do dispositivo para um ambiente de utilização. O dispositivo distribuidor (7) compreende uma caixa (12) formada por uma primeira secção de parede (14) e uma segunda secção de parede (16), estando as duas secções de parede dispostas de maneira deslizante telescopicamente e envolvendo um compartimento interior (18). Essa parte do compartimento (18) envolvida pela primeira secção de parede (14) contém um primeiro meio de expansão (35) e uma primeira formulação de agente activo (36), que, numa forma de realização preferida, são separadas por uma primeira camada de divisória (38) móvel e impermeável para manter as identidades separadas da primeira formulação do agente (36) e os primeiros meios de expansão (35). Contém também uma segunda formulação de agente activo (30) e uma camada de barreira impermeável (40) que separa os primeiros meios de expansão (35) da segunda formulação de agente activo (30). A camada de barreira (40) é de preferência não móvel no dispositivo. A primeira secção de parede (14) também compreende meios de saída ou uma porta (42) que proporcionam comunicação entre o ambiente de utilização e a parte do compartimento interior (18) que contém a primeira formulação do agente activo (36).

Os meios ou porta de saída podem compreender um orifício

ou uma pluralidade de orifícios e são formados por técnicas convencionais descritas na literatura. Nestes processos incluem-se a perfuração mecânica, a perfuração por raios laser e técnicas com líquidos usando um agente de formação de orifícios, tais como por erosão, extracção, dissolução, rebentamento ou lixiviação, conforme a natureza do agente usado. A primeira secção de parede (14) conterá pelo menos um desses orifícios e, na maioria das configurações, um orifício será suficiente. As dimensões do orifício, quer em termos de diâmetro, quer de comprimento, afectarão a velocidade com que o fármaco é libertado do dispositivo, em resposta ao diferencial de pressão resultante da expansão volumétrica dos primeiros meios de expansão provocada pelo embebimento osmótico. As considerações implicadas na determinação das dimensões óptimas do orifício para qualquer dispositivo particular ou para qualquer fármaco particular são as mesmas que para os orifícios de dispositivos osmóticos da técnica anterior, sendo a escolha das dimensões apropriadas facilmente evidentes para os especialistas na matéria.

A parte do compartimento (18) envolvida pela segunda secção de parede (16) contém segundos meios de expansão (22) e uma segunda camada divisória impermeável (24), estando a segunda camada divisória (24) entre os segundos meios de expansão (22) e a segunda formulação do agente activo (30), e posicionada de modo a entrar em contacto com a extremidade ou crista (28) da extremidade aberta da primeira secção de parede (14).

Pelo menos a parte da primeira secção de parede (14) adja-

cente aos primeiros meios de expansão (35) tem de ser de uma composição semipermeável, visto que os meios de expansão são activados pela aspiração (absorção) de água. Analogamente, a segunda secção de parede (16) é de composição semipermeável. Quando a primeira secção de parede (14) for semipermeável junto da segunda formulação do agente (30), pode estar presente uma parede interior impermeável (44), entre a primeira secção de parede (14) e a formulação do agente (30), quando se desejar proteger o agente activo do fluido proveniente do ambiente. Uma tal parede impermeável adicional estará também presente entre a secção de parede (14) e a primeira formulação do agente activo (36) quando se desejar proteger o agente activo na formulação (36) do fluido proveniente do ambiente.

Na prática, quando os primeiros meios de expansão (35) forem embebidos com fluido, a força de accionamento de expansão dos meios (35) é transmitida por via da primeira camada de divisória (38) contra a primeira formulação de agente activo (36), começando então imediatamente a formulação do agente (36) a ser expelida de maneira controlada e contínua do compartimento interior (18), através da porta de saída (42), para o interior do ambiente de utilização, proporcionando uma dose inicial de agente activo. Ao mesmo tempo, os segundos meios de expansão (22) começam a expandir-se e a exercer uma força de accionamento, através da segunda camada divisória (24), contra a extremidade ou crista (28) da primeira secção de parede (14) para começar a separar de maneira deslizante a primeira secção de parede (14)

da segunda secção de parede (16). A segunda formulação do agente (30) é fornecida apenas ao ambiente de utilização no instante em que a primeira secção de parede (14) e a segunda secção de parede (16) se tenham separado uma da outra. Deste modo, a primeira formulação do agente (36) é fornecida de maneira contínua ao ambiente enquanto se fornece um impulso da segunda formulação do agente (30) num instante ulterior diferido. A formulação do primeiro agente (36) e a formulação do segundo agente (30) podem compreender o mesmo agente activo ou agentes activos diferentes ou podem compreender o mesmo agente activo em formas diferentes.

A fig. 11 ilustra, numa vista em corte transversal, um dispositivo (1) semelhante aos dispositivos descritos nas fig. 1 a 3 e tendo uma caixa (12) constituída por uma primeira secção de parede (14) e uma segunda secção de parede (16), um compartimento interior (18) envolvido e definido pela caixa (12), uma pluralidade de formas de doseamento (20), meios de expansão (22), uma camada divisória (24), meios de recepção (26) e a crista (28). A fig. 11 ilustra uma forma de realização alternativa da presente invenção na qual a primeira secção de parede (14) é constituída por duas metades longitudinais que contactam entre si numa junção longitudinal (48). Deve notar-se que, embora se representem, para fins de ilustração, duas partes longitudinais, a presente invenção não se limite a esse caso, podendo a segunda secção de parede (14) ser constituída por uma a quatro ou mais partes longitudinais. As duas metades longitudinais são mantidas unidas pela pressão exercida nas mesmas pela parte da extremida-

de aberta da segunda secção de parede (16) que se sobrepõe à extremidade aberta da primeira secção de parede (14). Quando as duas secções de parede forem separadas pela acção dos meios de expansão (22), as duas metades longitudinais da primeira secção de parede (14) libertam-se da pressão limitadora da segunda secção de parede (16) de modo que as duas metades longitudinais podem separar-se uma da outra para proporcionar uma exposição adicional da formulação do agente activo ao ambiente de utilização ou ajudar a libertação da formulação do agente activo para o ambiente de utilização.

Como está ilustrado nas fig. 12a e 12b, que são vistas em corte pela linha (A-A) do dispositivo (1) da fig. 11, as paredes longitudinais das duas metades da primeira secção de parede (14) podem ter uma forma tal que proporcionem um meio de interligação rígida (50) entre as duas metades na junta longitudinal (48). Os meios de interligação rígida (50) podem ser, por exemplo, uma crista de interligação rígida que corre continuamente ao longo do comprimento das paredes longitudinais das duas metades (fig. 12a) ou uma pluralidade de estruturas de interligação rígida côncavas e convexas situadas em pontos correspondentes ao longo das paredes longitudinais das duas metades (fig. 12b). Os meios de interligação rígida (50) proporcionam um mecanismo adicional para manter as duas metades longitudinais juntas enquanto o dispositivo (1) está na forma fechada.

Para o fornecimento apropriado do agente activo, pode ser desejável, em certos casos, que o dispositivo distribuidor

forneça agente activo para um ambiente de utilização particular. Assim, pode ser necessário que o dispositivo se mantenha num ambiente de utilização particular até ao instante em que a formulação do agente tenha sido fornecida ou, em alternativa, que o dispositivo passe através de um ambiente particular para outro, antes de fornecer a formulação do agente. Nesses casos, incluem-se elementos adicionais no dispositivo, ou concebe-se o dispositivo de modo tal que proporcione esse modo particular de fornecimento. Por exemplo, quando o ambiente de utilização for a pança de um animal ruminante, pode incluir-se um elemento de densidade no dispositivo distribuidor, de modo que o dispositivo seja pesado para se manter no interior da pança durante o período de distribuição. São conhecidos elementos de densidade na técnica, discutidos, por exemplo, na patente de invenção US 4 874 388. Quando o ambiente de utilização for o estômago humano, pode ser desejável, por exemplo, que o dispositivo tenha uma densidade reduzida ou inclua ar na parte do compartimento interior do dispositivo que contém também a formulação do agente. Deste modo, o dispositivo flutuará na superfície do conteúdo do estômago e manter-se-á no estômago até que o dispositivo se abra e liberte a formulação. Quando for desejável, por outro lado, diferir a libertação do agente activo que, por exemplo, é inactivado pelo conteúdo do estômago ou possa provocar náusea ou derramamento de sangue por irritação da mucosa gástrica de modo que o fornecimento no estômago não seja desejado, pode aplicar-se um revestimento entérico em pelo menos a parte da caixa do

dispositivo distribuidor constituída pela membrana semipermeável. Os revestimentos entéricos ficarão intactos no estômago mas dissolver-se-ão rapidamente logo que cheguem ao intestino delgado, permitindo depois disso a aspiração do fluido para activar o dispositivo distribuidor. Os revestimentos entéricos são bem conhecidos na técnica e descritos, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA.

O tempo de atraso total antes da separação do dispositivo distribuidor e o fornecimento da formulação do agente activo podem ser controlados por diversos meios. Por exemplo, a velocidade de embebimento do fluido nos meios de expansão pode ser controlada pela escolha particular da membrana semipermeável. A velocidade da expansão dos meios de expansão pode ser controlada pela escolha da composição dos meios de expansão. A distância de sobreposição entre as partes das extremidades abertas das primeira e segunda porções de parede pode determinar o tempo necessário para que as duas secções se separem. Podem usar-se combinações destes meios. Tais meios de controlo são conhecidos na técnica e podem ser determinados sem experimentação indevida.

A descrição anterior foi dada apenas para facilitar a compreensão. Não devem ver-se nela limitações desnecessárias, podendo os especialistas na matéria introduzir na mesma modificações evidentes.

Os exemplos seguintes são ilustrativos da presente invenção. Não são dados como limitações dos objectivos da presente invenção. Serão evidentes para um especialista na matéria varian-

tes destes exemplos e exemplos equivalentes, à luz da presente descrição, dos desenhos e das reivindicações.

EXEMPLO 1

Preparou-se um dispositivo distribuidor segundo a presente invenção da seguinte maneira.

A parte de motor osmótico do dispositivo é um comprimido de duas camadas, constituído por uma formulação polimérica osmótica de 150 mg (meios de expansão) e uma barrèira de 50 mg à base de cera.

A formulação polimérica osmótica tem uma composição de 60 %, em peso, de óxido de polietileno (Polyox® 303, Union Carbide), 29 %, em peso, de cloreto de sódio, 5 %, em peso, de ácido poliacrílico (Carbomer® 934P, B.F. Goodrich), 5 %, em peso, de hidroxipropilmetilcelulose E-5 e 1 %, em peso, de óxido férrico. Durante a preparação, crivaram-se cada um dos componentes anteriores através de um crivo de 40 mesh e juntaram-se os componentes calibrados a um vaso misturador nas proporções apropriadas. Os componentes secos foram misturados completamente durante 10 minutos; depois adicionou-se lentamente etanol SDA 3A, enquanto se misturava, e até se formar uma massa húmida. Passou-se depois a massa húmida através de um crivo de 20 mesh e deixaram-se secar ao ar os grânulos húmidos durante 18 horas. Depois de secarem passaram-se mais uma vez os grânulos pelo crivo de 20 mesh.

A barreira de cera tem uma composição de 95 %, em peso, de cera microcristalina (MF-2JH Durawax ®, Astor Wax Corp.) e 5 %, em peso, de gelatina (tipo A 275-300 em barra). Durante a preparação, cada componente foi passado por um crivo de 40 mesh antes de ser adicionado a um vaso misturador, nas proporções ponderais correctas. Misturaram-se completamente os materiais secos durante 10 minutos; depois adicionou-se lentamente água purificada à mistura, continuando a agitação. Depois de se formar uma massa húmida, passou-se a mistura por um crivo de 20 mesh e secaram-se os grânulos num forno a 40° C durante 24 horas. Depois de os grânulos terem secado, passaram-se por um crivo de 20 mesh.

Comprimiram-se a formulação osmótica e a barreira de cera numa prensa hidráulica ou rotativa para formar um comprimido cilíndrico de duas camadas. A fase osmótica do comprimido era convexa, para se adaptar à forma do dispositivo distribuidor, enquanto a face de barreira do comprimido era plana. A formação do comprimido foi conduzida de modo a produzir uma interface nítida e distinta entre as duas camadas.

Para preparar a parte do vaso (primeira secção de parede) do dispositivo, misturaram-se mutuamente 70 %, em peso, de acetato de celulose 320 e 30 %, em peso, de polipropileno-glicol, e introduziram-se na tremonha de um extrusor de parafuso. A mistura polimérica foi aquecida a 127° C enquanto era extrudida através do cilindro aquecido da extrusora, para o interior de um molde para o vaso. Deixou-se arrefecer a mistura polimérica depois da injecção no molde, após o que se retirou o vaso do mol-

de aberto.

A parte de tampa (segunda secção de parede) do dispositivo foi preparada da mesma maneira que o vaso, sendo a composição da tampa 70 %, em peso, de acetato de celulose 320 e 30 %, em peso, de polipropileno-glicol. A mistura polimérica aquecida foi injectada num molde para a tampa, deixou-se arrefecer e ejectou-se a tampa pronta.

Para montar o dispositivo distribuidor, colocou-se a formulação do agente activo desejado no vaso completo, por meio de mecanismos de enchimento manuais ou automáticos. Coloca-se o comprimido de duas camadas que constitui o motor osmótico numa tampa pronta, com a camada osmótica convexa voltada para a extremidade fechada da tampa e a camada de barreira exposta para a abertura da tampa. Ajusta-se a extremidade aberta do vaso cheio no interior da extremidade aberta da tampa e comprimem-se conjuntamente as duas peças até que a tampa, o comprimido osmótico de duas camadas e o vaso, se ajustem estreitamente.

EXEMPLO 2

Preparou-se um dispositivo distribuidor como no Exemplo 1, excepto que a formulação polimérica osmótica tinha 130 mg. Revestiu-se depois o dispositivo montado com cerca de 20 mg de um revestimento entérico de copolímero de ácido metacrílico (Eudragit® L 100-55, Röhm Pharma).

EXEMPLO 3

Preparou-se um dispositivo distribuidor segundo a presente invenção da seguinte maneira.

Formou-se a tampa (a segunda secção de parede) revestindo uma cápsula de gelatina com uma membrana à base de acetato de celulose, da seguinte maneira. Pulverizou-se uma solução de revestimento constituída por 5%, em peso, de acetato de celulose 398 e polietileno-glicol 3350 (numa relação de pesos de 95/5) em uma solução de acetona/etanol (numa relação de pesos de 90/10) sobre uma cápsula de gelatina transparente de dimensão "0", num aparelho de revestimento de Wurster. Revestiu-se a cápsula até uma espessura da membrana de 0,08 a 0,10 mm (0,003" a 0,004"). Secou-se depois a cápsula num forno a 50° C para retirar o dissolvente residual, após o que se separaram as duas partes da cápsula com a respectiva membrana de cobertura intacta. Reteve-se o curto segmento da cápsula revestida como a tampa pretendida, enquanto o segmento comprido foi rejeitado.

O vaso (primeira secção de parede) foi formado por maquinagem de um recipiente cilíndrico com uma extremidade aberta de polímero de policarbonato. As dimensões da peça maquinada foram tais que a extremidade aberta do vaso se ajusta com aperto moderado no interior da tampa de gelatina revestida.

Para montar o dispositivo, seguindo o processo do Exemplo 1, colocou-se o comprimido de duas camadas a formar o motor osmótico do Exemplo 1 na parte de tampa, colocou-se o agente acti-

vo desejado na parte de vaso, a extremidade aberta da parte do vaso foi ajustada na extremidade aberta da parte de tampa e comprimiram-se conjuntamente as duas peças para se obter um ajuste apertado.

Preparou-se um outro dispositivo seguindo os processos atrás descritos, excepto que durante o fabrico da parte de tampa a cápsula de gelatina foi revestida com uma membrana de acetato de celulose/polietileno glicol com 0,2 a 0,23 mm (0,008" a 0,009") de espessura.

EXEMPLO 4

Prepararam-se dispositivos distribuidores como no Exemplo 3, excepto que a relação de pesos de acetato de celulose e polietileno-glicol na membrana que cobre a tampa foi de 80/20.

EXEMPLO 5

Montaram-se nove dispositivos do Exemplo 1, mas não contendo qualquer formulação de agente activo, e colocaram-se em fluido intestinal artificial (USP XIX, fluido intestinal simulado, TS; aqui modificado por não incluir enzimas) num banho agitador a 37° C. Juntaram-se também bolas de mármore ao fluido para provocar abrasão com os dispositivos, simulando o ambiente intestinal. Observaram-se os dispositivos para determinar quando se separavam uma da outra as porções da tampa e do vaso. O

ponto médio de libertação resultante para os dispositivos foi de 3,84 horas (SD = 0,18 h).

EXEMPLO 6

Montaram-se dois dispositivos com revestimento entérico do Exemplo 2, mas não contendo qualquer formulação do agente activo e colocaram-se num fluido gástrico artificial (USP XIX, fluido gástrico, simulado, TS; aqui modificado por não incluir enzimas) durante 2 horas, após o que foram removidos do fluido gástrico e colocados em fluido intestinal artificial. Observaram-se os dispositivos no fluido intestinal para determinar quando se separavam a tampa e o vaso. O tempo médio de libertação foi para os dois dispositivos de 6,33 horas.

EXEMPLO 7

Colocaram-se quatro dispositivos do Exemplo 3 com uma espessura da membrana da tampa de 0,08 a 0,10 mm (0,003" a 0,004") e contendo peletes de cardizem como formulação de agente activo em fluido intestinal artificial e foram observados para determinar a sua separação. Os dispositivos separaram-se e as peletes de cardizem foram libertadas para o ambiente fluido num tempo médio de cerca de 1,4 h depois da colocação no fluido.

Do mesmo modo, colocaram-se três dispositivos do Exemplo 3 com uma membrana da tampa com a espessura de 0,2 a 0,23 mm

(0,008" a 0,009") e contendo peletes de cardizem num ambiente de fluido intestinal artificial. Os dispositivos separaram-se e as peletes de cardizem foram libertadas num tempo de, em média, 7,1 h após a colocação.

EXEMPLO 8

Colocaram-se cinco dispositivos do Exemplo 3 com uma membrana da tampa de 0,2 a 0,23 mm (0,008" a 0,009") e contendo grânulos de cimetidina como formulação de agente activo em fluido intestinal artificial e observou-se a sua separação. Os dispositivos separaram-se e os grânulos de cimetidina libertaram-se para o ambiente fluido num tempo médio de cerca de 6,4 h depois da colocação no fluido.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Dispositivo distribuidor que embebe um fluido para a descarga inicial retardada de um agente activo para um ambiente fluido de utilização, caracterizado por compreender:

a) uma caixa que possui uma primeira secção de parede e uma segunda secção de parede, dispostas uma em relação à outra deslizantes telescopicamente, tendo a primeira secção de parede uma extremidade aberta adaptada para se ajustar no interior da segunda secção de parede e compreendendo a segunda secção de parede, em pelo menos uma parte, uma composição semipermeável, mantendo a referida caixa a sua integridade no ambiente de utilização;

b) um compartimento interior envolvido e definido pelas primeira e segunda secções de parede da caixa;

c) pelo menos uma formulação de um agente activo, numa parte do compartimento definido pela primeira secção de parede;

d) meios de expansão numa parte do compartimento definida pela segunda secção de parede, para separar as primeira e segunda secções de parede ca caixa depois da exposição ao ambiente de utilização; e

e) uma camada divisória entre os meios de expansão e a extremidade aberta da primeira secção de parede, havendo um gradiente de pressão desprezável entre o ambiente e a parte do compartimento definida pela primeira secção de parede.

2.- Dispositivo distribuidor que embebe um fluido para a descarga inicial retardada de um ou dois agentes activos para um ambiente fluido de utilização, caracterizado por compreender:

a) uma caixa que tem uma primeira secção de parede e duas segundas secções de parede, estando a primeira secção de parede disposta de maneira deslizante telescopicamente em cada uma das segundas secções de parede, tendo a primeira secção de parede uma parede divisória interna impermeável e duas extremidades abertas opostas adaptadas para se ajustar no interior de uma segunda secção de parede e compreendendo as segundas sec

ções de parede, em pelo menos uma parte, uma composição semipermeável, mantendo a referida caixa a sua integridade no ambiente de utilização;

b) dois compartimentos interiores envolvidos e definidos pelas primeira e segundas secções de parede e a parede divisória interior da caixa;

c) pelo menos uma formulação de um agente activo numa parte de cada compartimento interior definido pela primeira secção de parede;

d) meios expansivos numa parte de cada um dos compartimentos interiores definidos pelas segundas secções de parede, para afastar a primeira e as segundas secções de parede da caixa depois da exposição ao ambiente de utilização; e

e) duas camadas divisórias, estando uma camada divisória entre os meios de expansão em cada uma das segundas secções de parede e as extremidades abertas da primeira secção de parede, havendo um gradiente de pressão desprezável entre o ambiente e a parte de cada um dos compartimentos definidos pela primeira secção de parede.

3.- Dispositivo distribuidor de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por a primeira secção de parede ser constituída por uma composição substancialmente impermeável.

...

4.

4.- Dispositivo distribuidor de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por a formulação do agente activo compreender uma composição líquida, sólida, semi-sólida ou sensível ao calor, ou uma pluralidade de formas de doseamento.

5.- Dispositivo distribuidor de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a formulação do agente activo em cada um dos compartimentos interiores compreender o mesmo agente activo.

6.- Dispositivo distribuidor de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a formulação do agente activo em cada um dos compartimentos internos compreender um agente activo diferente dos outros.

7.- Dispositivo distribuidor de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a composição dos meios expansivos em cada um dos compartimentos interiores ser diferente da dos outros.

8.- Dispositivo distribuidor de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por compreender ainda meios para proporcionar uma dose inicial de agente activo.

...

9.- Processo para retardar a descarga inicial de um agente activo para um ambiente fluido de utilização, caracterizado por compreender as fases de:

a) colocar um dispositivo distribuidor no interior do ambiente de utilização, compreendendo o dispositivo distribuidor:

I) uma caixa com uma primeira secção de parede e uma segunda secção de parede dispostas de maneira deslizante telescopicamente uma em relação à outra, tendo a primeira secção de parede uma extremidade aberta adaptada para se ajustar no interior da segunda secção de parede e compreendendo a segunda secção de parede, em pelo menos uma parte uma composição semipermeável, mantendo a caixa a sua integridade no ambiente de utilização;

II) um compartimento interior envolvido e definido pelas primeira e segunda secções de parede da caixa;

III) pelo menos uma formulação de um agente activo numa parte do compartimento definida pela primeira secção de parede;

IV) meios expansivos numa parte do compartimento definido pela segunda secção de parede, para afastar as primeira e segunda secções da caixa depois da exposição ao ambiente de utilização; e

V) uma camada divisória entre os meios expansivos e a extremidade aberta da primeira secção de parede;

b) permitir o embebimento de fluido através de pelo menos uma parte da segunda secção de parede da caixa do dispositivo distribuidor para fazer com que os meios expansivos se expandam e exerçam uma pressão nas primeira e segunda secções ligadas de maneira deslizante, criando no entanto um gradiente de pressão nulo ou reduzido entre o ambiente de utilização e a parte do compartimento definida pela primeira secção de parede; e

c) descarregar o agente activo do dispositivo distribuidor devido ao aumento de volume dos meios expansivos, empurrando e separando assim as primeira e segunda partes de parede da caixa do dispositivo e expondo a formulação do agente activo ao ambiente.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a primeira secção de parede ser constituída por uma composição substancialmente impermeável.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a formulação do agente activo compreender uma composição líquida sólida, semi-sólida ou sensível ao calor ou uma pluralidade de formas de doseamento.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado ainda por compreender meios para proporcionar uma

dose inicial do agente activo.

13.- Dispositivo distribuidor que embebe um fluido para a descarga imediata e contínua de um primeiro agente activo juntamente com a descarga retardada, por impulsos, de um segundo agente activo para um ambiente de utilização, caracterizado por compreender:

a) uma caixa com uma primeira secção de parede e uma segunda secção de parede dispostas de maneira deslizante telescopicamente uma na outra, tendo a primeira secção de parede uma extremidade aberta adaptada para se ajustar no interior da segunda secção de parede, compreendendo a primeira e a segunda secções de parede em pelo menos uma parte uma composição semipermeável, mantendo a referida caixa a sua integridade no ambiente de utilização;

b) um compartimento interior envolvido e definido pelas primeira e segunda secções de parede da caixa;

c) meios de saída na primeira secção de parede opostos à extremidade aberta da primeira secção de parede;

d) uma primeira formulação de um agente activo numa parte do compartimento definido pela primeira secção de parede e adjacente aos meios de saída;

e) um primeiro meio expansivo numa parte do compartimento definido pela primeira secção de parede;

f) uma segunda formulação de um agente activo numa

parte do compartimento definido pela primeira secção de parede e adjacente à extremidade aberta da primeira secção de parede;

g) uma camada impermeável de barreira entre a segunda formulação de um agente activo e a primeira camada divisória;

h) um segundo meio expansivo numa parte do compartimento definido pela segunda secção de parede, para separar e afastar as primeira e segunda secções de parede da caixa depois da exposição ao ambiente de utilização; e

i) uma segunda camada divisória entre o meio expansivo e a extremidade aberta da primeira secção de parede, havendo um gradiente de pressão desprezável entre o ambiente de utilização e a parte do compartimento definida pela primeira secção de parede.

14.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por compreender ainda uma camada divisória entre a primeira formulação do agente activo e o primeiro meio expansivo.

15.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a primeira formulação do agente activo e a segunda formulação do agente activo serem constituídas pelo mesmo agente activo.

...

16.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a primeira formulação do agente activo e a segunda formulação do agente activo terem agentes activos diferentes.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

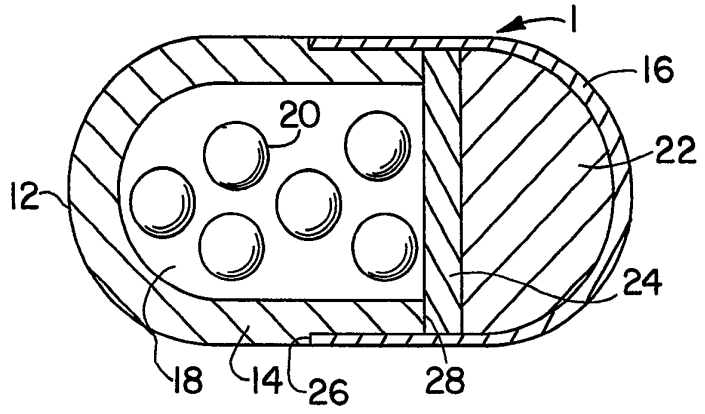


FIG. 1

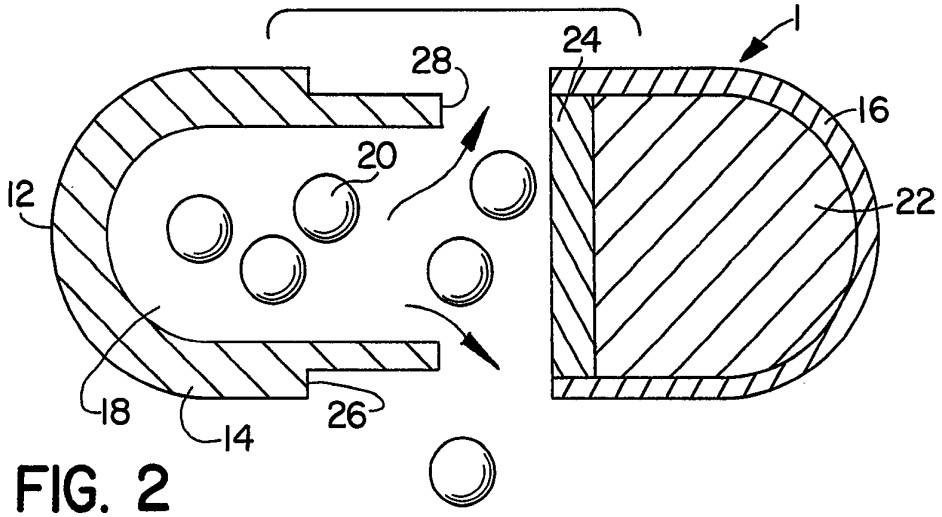


FIG. 2

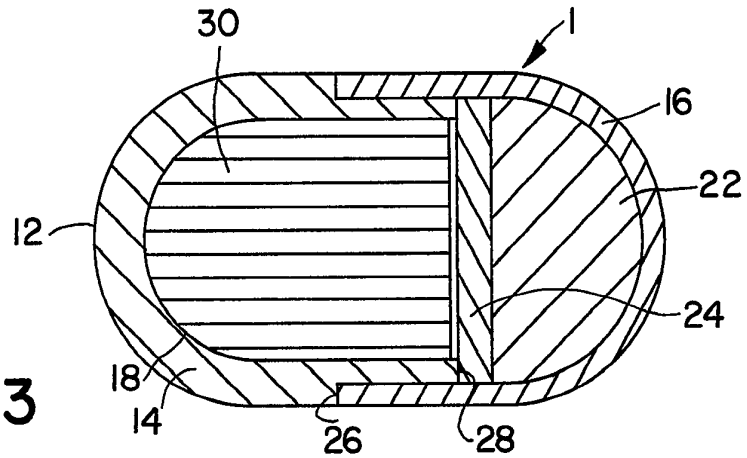


FIG. 3

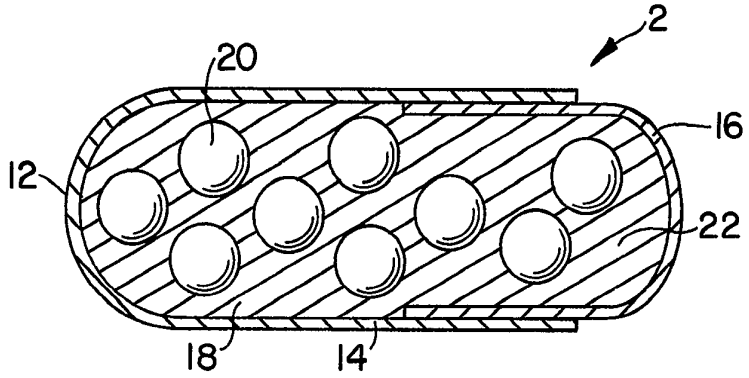


FIG. 4

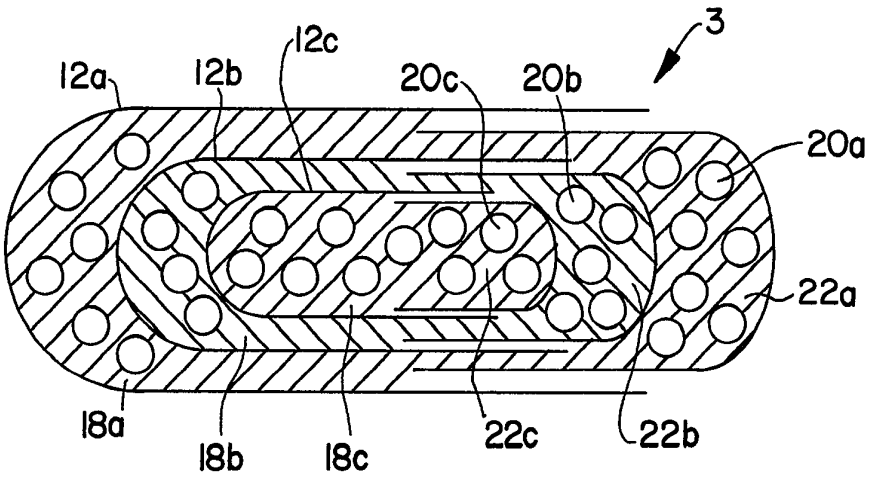
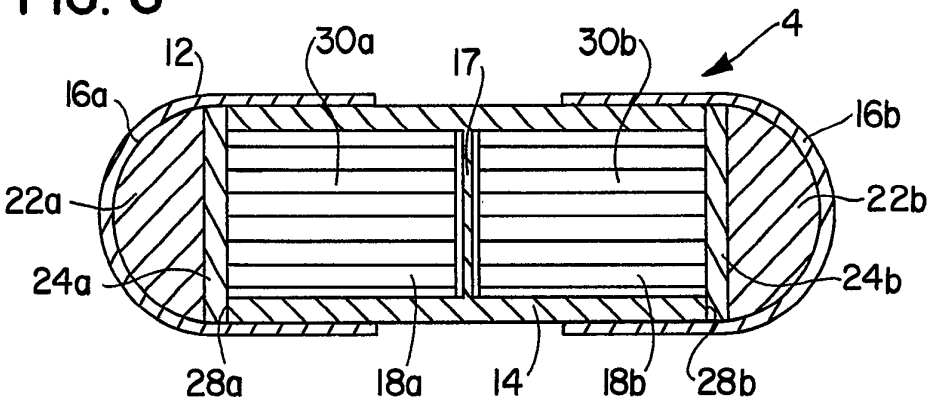


FIG. 5

FIG. 6



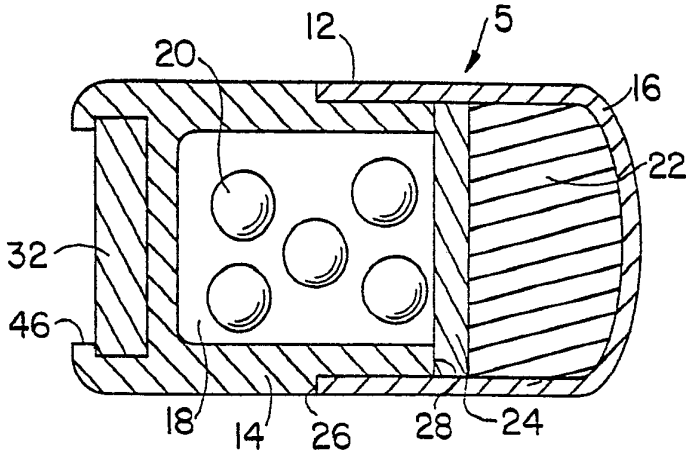


FIG. 7

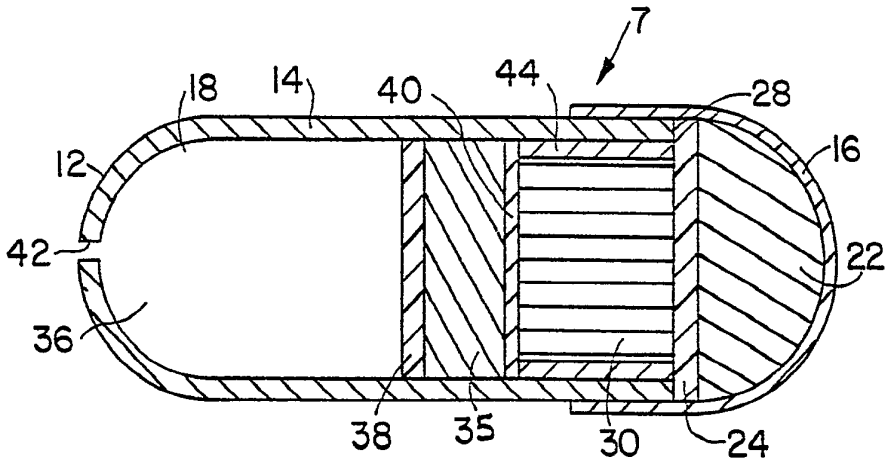


FIG. 9

FIG. 10

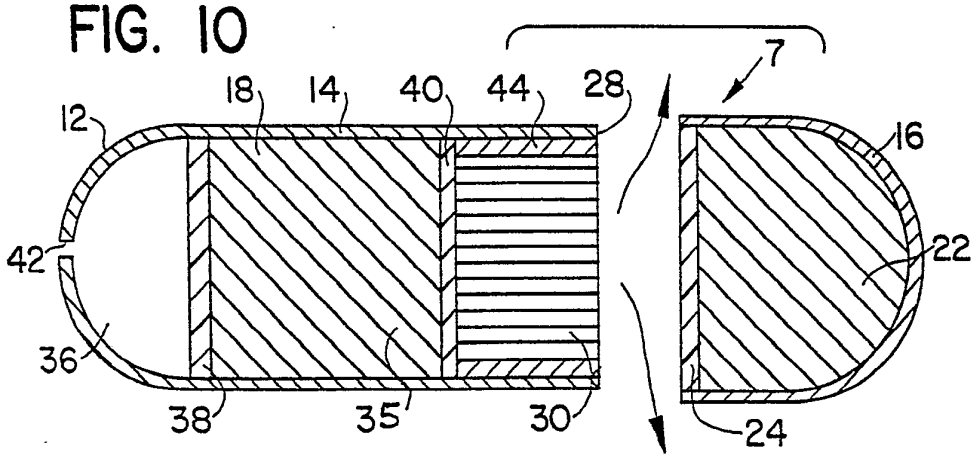


FIG. 8

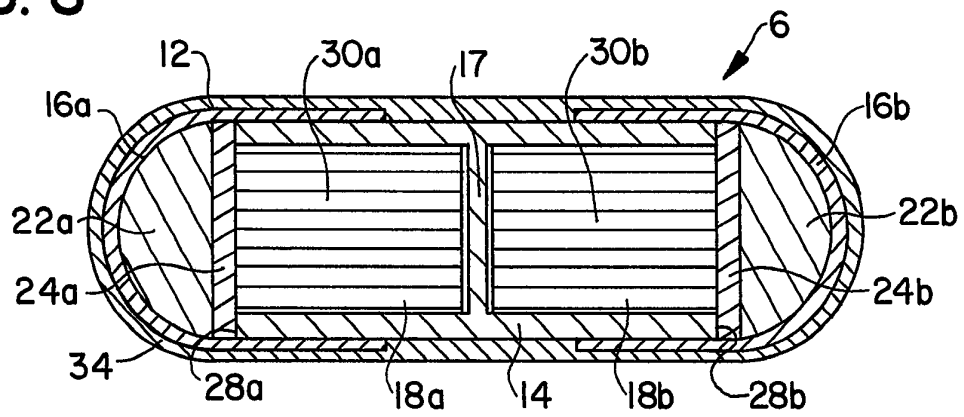
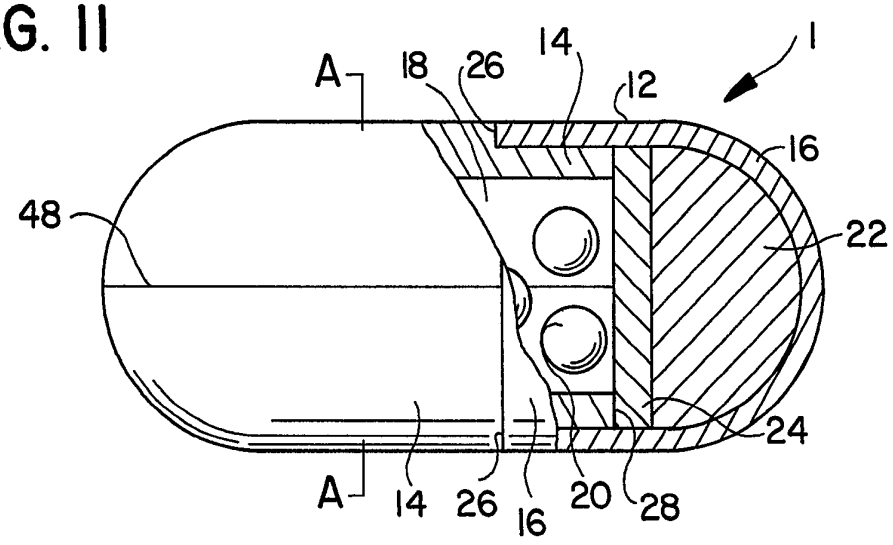


FIG. 11



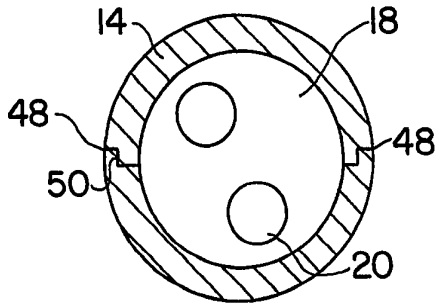


FIG. 12a

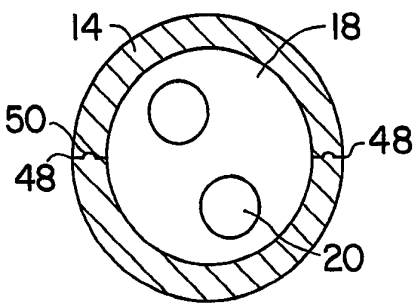


FIG. 12b