

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0619494-0 A2**

(22) Data de Depósito: 22/11/2006

(43) Data da Publicação: 11/12/2012
(RPI 2188)



(51) *Int.Cl.:*

A61F 13/15

(54) Título: CONJUNTO PARA AFIXAÇÃO ADESIVA À PELE OU MUCOSA DE UM PACIENTE, SISTEMA PARA O MANUSEIO DE UMA PLURALIDADE DE ELEMENTOS REVESTIDOS DE ADESIVO E PLURALIDADE EMPILHADA DE COMPONENTES PARA A FABRICAÇÃO DE UM CONJUNTO PARA AFIXAÇÃO ADESIVA À PELE OU MUCOSA DE UM PACIENTE

(30) Prioridade Unionista: 07/12/2005 US 11/296604

(73) Titular(es): Mylan Technologies, INC

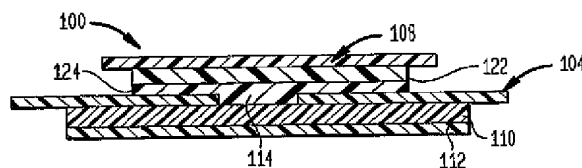
(72) Inventor(es): Brad L. Barnett, Kenneth J. Miller, Martin Fletcher

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006045255 de 22/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/067363de 14/06/2007

(57) Resumo: CONJUNTO PARA AFIXAÇÃO ADESIVA À PELE OU MUCOSA DE UM PACIENTE, SISTEMA PARA O MANUSEIO DE UMA PLURALIDADE DE ELEMENTOS REVESTIDOS DE ADESIVO E PLURALIDADE EMPILHADA DE COMPONENTES PARA A FABRICAÇÃO DE UM CONJUNTO PARA AFIXAÇÃO ADESIVA À PELE OU MUCOSA DE UM PACIENTE. Conjuntos (100) são apresentados para a afixação adesiva à pele ou mucosa de um paciente. O conjunto ou emplastro transdérmico inclui uma camada de apoio externa (112), uma primeira camada de adesivo (110) sobre a superfície interna da camada de apoio externa (112), uma camada de apoio interna (124) e um forro liberável intermediário (104) entre a primeira camada de adesivo (110) e a camada de apoio interna (134). O forro liberável intermediário (104) inclui uma superfície liberável sobre ambas as superfícies interna e externa.



“CONJUNTO PARA AFIXAÇÃO ADESIVA À PELE OU MUCOSA DE UM PACIENTE, SISTEMA PARA O MANUSEIO DE UMA PLURALIDADE DE ELEMENTOS REVESTIDOS DE ADESIVO E PLURALIDADE EMPILHADA DE COMPONENTES PARA A FABRICAÇÃO DE UM CONJUNTO PARA AFIXAÇÃO ADESIVA À

5 PELE OU MUCOSA DE UM PACIENTE”

REFERÊNCIA CRUZADA

O presente pedido reivindica o benefício do pedido US SN 11.296.604, depositado em 7 de dezembro de 2005, intitulado TWO-SIDED

10 NON-STICK RELEASE FILM, a exposição do qual é aqui incorporada a título de referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A presente invenção trata geralmente de um conjunto para afixação adesiva à mucosa de um paciente. Mais especificamente, a presente

15 invenção refere-se a curativos transdérmicos e bandagens para ferimentos, e a processos para sua manufatura. Ainda mais especificamente, a presente invenção refere-se a aperfeiçoamentos na manufatura de bandagens adesivas.

O uso de vários sistemas para aplicação adesiva à pele ou mucosa de um paciente ou hospedeiro tornou-se crescentemente importante.

20 Estes conjuntos podem ser na forma de bandagens para direta aplicação adesiva a pele, sem conter qualquer agente ativo, ou bandagens transdérmicas para administração transdérmica de vários agentes ativos ou sistemas de medicamentos em conjunção com a dita afixação. Em relação com os recursos genéricos para a preparação dos conjuntos em causa, verificou-se um aumento

25 na necessidade de facilitar o manuseio de conjuntos ou bandagens contendo adesivo, e para então manter os mesmos como unidades separáveis. Em relação com os sistemas de emplastros transdérmicos, surgiram problemas engendrados pelo uso de vários medicamentos em que a droga é empregada em mistura com um sistema baseado em adesivo para aplicação à epiderme,

com um sistema não baseado em adesivo com uma camada adesiva permeável a medicamento externa.

Sistemas transdérmicos monolíticos simples incorporam seus agentes ativos, isto é, medicamentos diretamente em uma única camada adesiva sensível à pressão. Estes sistemas têm a vantagem de serem delgados, elegantes, e relativamente fáceis de manufatura, porém têm de conciliar entre otimizar a matriz adesiva para administração do medicamento versus sua faculdade de aderir à epiderme. Além disso, estes sistemas ainda apresentam desafios em relação com seu grande manuseio de volume e manufatura.

O emplastro transdérmico de “disco duplo” utiliza um emplastro auxiliar maior sobre um emplastro administrador de agente ativo menor para aperfeiçoar ou assegurar a adesão à pele. As matrizes adesivas dos emplastos interno e externo podem ser independentemente otimizadas para missão de agente ativo e adesão, respectivamente. Quando os emplastos interno e externo são conjuntamente laminados para formar o sistema completo, suas matrizes adesivas entram em contato direto e principiam a se equilibrar, variações subordinadas a tempo ocorrem tais como a perda de agentes ativos do emplastro interno e o simultâneo acúmulo de agentes ativos no emplastro externo. Este fenômeno pode alterar o desempenho do emplastro transdérmico se qualquer dos componentes no emplastro interno, especialmente aqueles que são necessários para realizar ou sustentar administração de agente ativo, têm apreciável afinidade pela matriz adesiva do emplastro externo. Outrossim, este efeito se tornará mais profundo com o transcurso do tempo até equilíbrio ser alcançado.

Uma solução no prevenir o equilíbrio das duas matrizes adesivas é manter sua separação física, e não permitir os adesivos a entrar em contato direto entre si durante o armazenamento. Após a aplicação à pele, estas matrizes adesivas estarão em contato direto, porém o processo de equilíbrio, tipicamente dois a três anos, é lento comparado com o processo de

administração transdérmica, geralmente menor que ou igual a sete dias. Todavia, no emplastro transdérmico de disco duplo, a borda circunferente do emplastro interno contendo o agente ativo é exposta ao emplastro externo sobrejacente e sua matriz adesiva. Esta estrutura emplastro transdérmico de disco duplo permite a migração circunferente de agente ativo do emplastro interno para o interior da matriz adesiva do emplastro externo.

Uma solução para alguns destes problemas é exposta na Publicação de Patente US nº 2005/0037059, que é da propriedade da cessionária do presente pedido. Este pedido apresenta o uso de uma barreira física entre os emplastros durante o armazenamento para que a migração de agentes ativos seja inibida entre os emplastros interno e externo. De acordo com a presente exposição, os emplastros interno e externo são conjuntamente aderidos de uma maneira criando uma aba anular periférica em torno da parte externa do emplastro interno e um forro liberável descartável é interposto entre a aba anular e o material adesivo do emplastro externo. A aba externa, que contém o agente ativo é assim dito estar isolado da parte subjacente da parte externa pelo forro liberável que é removivelmente afixado ao adesivo sobre o emplastro externo. Este produto comprovou ser bastante proveitoso, porém persiste o desejo por um produto mais eficiente para segregar por completo a aba anular contendo o agente ativo da parte subjacente do emplastro externo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, estes e outros objetivos foram agora realizados pela descoberta de um conjunto para afixação adesiva à pele ou mucosa de um paciente. O conjunto compreendendo uma camada de apoio externa incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, uma primeira camada de adesivo disposta sobre a superfície interna da camada de apoio externa, uma camada de apoio interna, e um forro liberável intermediário disposto entre a primeira camada de adesivo e a câmara de

apoio interna, o forro liberável intermediário incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, tanto a superfície interna como a superfície externa do forro liberável intermediário incluindo uma superfície desprendível. De preferência, o forro liberável intermediário inclui pelo menos uma área aberta e a primeira camada adesiva inclui uma parte aderida à camada de apoio interna na pelo menos uma área aberta.

De acordo com uma modalidade do conjunto da presente invenção, o forro liberável intermediário compreende uma única folha dotada de superfícies liberáveis dispostas sobre ambos os lados da folha única.

De acordo com outra modalidade do conjunto da presente invenção, o forro liberável intermediário consiste e um laminado incluindo pelo menos um par de folhas mutuamente afixadas, cada uma do par de folhas incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, cada superfície interna do par de folhas sendo justapostas entre si e cada uma das superfícies externas do par de folhas incluindo a superfície liberável.

De acordo com outra modalidade do conjunto da presente invenção, o forro liberável intermediário compreende um material impermeável como agente ativo. De preferência, a camada liberável intermediária é removivelmente aderida tanto à primeira camada de adesivo como à camada de apoio interna.

De acordo com outra modalidade do conjunto da presente invenção, a primeira camada adesiva consiste de material adesivo sensível à pressão para aderir o conjunto à pele ou mucosa do paciente.

De acordo com outra modalidade do conjunto da presente invenção, pelo menos uma do par de folhas compreende uma folha transparente. De preferência, a outra do par de folhas consiste de uma folha opaca. Em uma modalidade preferencial, o conjunto inclui material impresso sobre a superfície interna da outra do par de folhas.

De acordo com a presente invenção, um sistema foi descoberto

para o manuseio de uma pluralidade de elementos revestidos de adesivo, o sistema compreendendo um primeiro material revestido de adesivo incluindo uma camada de apoio externa tendo uma superfície interna e uma superfície externa e uma primeira camada de adesivo disposta sobre a superfície interna da camada de apoio externa, um segundo elemento revestido de adesivo incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, a superfície interna do segundo elemento revestido de adesivo incluindo uma camada de apoio interna e um forro liberável intermediário disposto entre a primeira camada de adesivo e a camada de apoio interna do segundo elemento revestido de adesivo, a camada liberável intermediária incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, tanto a superfície interna como a superfície externa do forro liberável intermediário incluindo uma superfície liberável. Em uma modalidade preferencial, o forro liberável intermediário compreende uma única folha tendo a superfície liberável disposta sobre ambos os lados da única folha.

De acordo com uma modalidade do sistema da presente invenção, o forro liberável intermediário consiste em um laminado compreendendo pelo menos um par de folhas mutuamente afixadas, cada uma do par de folhas incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, as superfícies internas do par de folhas sendo mutuamente justapostas e cada uma das superfícies externas do par de folhas incluindo a superfície liberável.

De acordo com outra modalidade do sistema da presente invenção, os primeiro e segundo elementos revestidos de adesivo são adaptados para inclui um agente ativo para desprendimento da película ou mucosa de uma matriz (*hospedeiro*).

De acordo com outra modalidade do sistema da presente invenção, o forro liberável intermediário consiste de um material impermeável de agente ativo.

De acordo com outra modalidade do sistema da presente

invenção, o forro liberável intermediário é removivelmente aderido tanto à primeira camada de adesivo como à camada de forro interno do segundo elemento revestido de adesivo.

De acordo com outra modalidade do sistema da presente invenção, a primeira camada adesiva consiste em material adesivo sensível à pressão.

De acordo com outra modalidade do sistema da presente invenção, a superfície liberável da superfície interna do forro liberável intermediário tem uma primeira força de desprendimento, e a superfície liberável da superfície externa do forro liberável intermediário tem uma segunda força de desprendimento, e a primeira e a segunda força de desprendimento são mutuamente diferentes.

O conjunto da presente invenção assim não somente permite o manuseio de sistemas em múltiplas camadas, porém também inibe a migração de agentes ativos entre emplastos interno e externo mantendo uma barreira física entre os emplastos durante o armazenamento. Na vede, previne que o adesivo exposto na borda do sistema adesivo menor adira à película de desprendimento do sistema maior, e assim efetua este resultado de uma maneira mais eficiente que a precedentemente conhecida. Na aplicação do conjunto ou do dispositivo da presente invenção ao manuseio de unidades adesivas empilhadas, é claro que os conjuntos não estão limitados a emplastos transdérmicos ou na verdade a quaisquer sistemas em que agentes ativos estão sendo empregados à pele ou mucosa de um paciente. Assim, o presente sistema é suscetível de inibir amplamente a migração de qualquer componente do conjunto, incluindo tanto agentes ativos como não ativos e outros ingredientes orem também incluindo excipientes não ativos, facilitadores de penetração, plastificantes e similares, entre as camadas interna e externa de conjuntos contendo adesivo tais como esparadrapos.

Mais especificamente, em uma modalidade do conjunto ou

dispositivo da presente invenção reside na natureza de um sistema de duplo disco que inclui um agente ativo contendo emplastro interno permanentemente afixado a um emplastro externo adesivo através de uma abertura prevista em um forro de desprendimento para o emplastro externo. O

5 emplastro interno inclui uma camada de apoio impermeável de agente ativo, a camada de agente ativo contendo o agente ativo a ser administrado à pele ou mucosa de um paciente, que também pode ser uma camada matriz de adesivo e um forro liberável descartável. O emplastro externo inclui uma camada de apoio, camada de matriz adesiva que pode conter agentes ativos adicionais, e

10 um forro liberável descartável de preferência de material impermeável de agente ativo, e que inclui uma superfície liberável sobre ambas as suas superfícies interna e externa. A abertura no forro liberável do emplastro externo expõe uma parte da matriz adesiva de emplastro externa. A abertura é menor em dimensão que o emplastro interno de agente ativo, e proporciona

15 um ponto de ancoragem para o emplastro interno enquanto prevenindo contato entre os emplastos interno e externo anteriormente ao uso.

Em uma modalidade da presente invenção é descrito um conjunto para a liberação de um agente ativo para a pele ou mucosa de um usuário, o conjunto compreendendo uma camada externa dotada de

20 propriedades adesivas; uma camada interna tendo uma camada impermeável ao agente ativo, a camada interna tendo uma parte da mesma aderida à camada externa; e um forro liberável interposto entre uma parte da camada impermeável e uma parte da camada externa, quando então a remoção do forro liberável expõe a camada externa para aderir o conjunto à pele ou mucosa de

25 um usuário.

De acordo com a presente invenção, uma pluralidade empilhada de componentes foi elaborada para a manufatura de um conjunto para afixação adesiva à pele ou mucosa de um usuário, compreendendo uma primeira pluralidade de camadas de apoio externas incluindo uma superfície

interna e uma superfície externa, e uma primeira camada de adesivo disposta sobre a superfície interna da pluralidade de camadas de apoio externas, e uma segunda pluralidade de forros liberáveis intermediários incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, ambas as superfícies interna e externa da pluralidade de forros liberáveis intermediários incluindo uma superfície desprendível pela qual a primeira pluralidade de camada de forro externas e a segunda pluralidade de forros liberáveis intermediários podem ser conjuntamente empilhas sem aderir entre si. Em uma modalidade preferencial, o forro liberável intermediário compreende uma única folha tendo as superfícies liberáveis dispostas sobre ambos os lados da única folha.

De acordo com uma modalidade da pluralidade empilhada de componentes da presente invenção, o forro liberável intermediário consiste em um laminado incluindo pelo menos um par de folhas mutuamente afixadas, cada uma do par de folhas incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, as superfícies internas do par de folhas sendo justapostas entre si e cada uma das superfícies externas do par de folhas incluindo a superfície liberável.

De acordo com outra modalidade da pluralidade empilhada de componentes da presente invenção, a primeira camada adesiva compreende material adesivo sensível à pressão para aderir o conjunto à pele ou mucos do usuário. Em uma modalidade preferencial, pelo menos uma do par de folhas compreende uma folha transparente. De preferência, a outra do par de folhas consiste em uma folha opaca. Em uma modalidade preferencial, o conjunto inclui matéria impressa sobre a superfície da outra do par de folhas.

De acordo com a presente invenção, um processo também foi descoberto para produzir uma camada adesiva para uso na manufatura de um conjunto para afixação à pele ou mucosa de um usuário, o processo compreendendo revestir uma camada adesiva sobre um forro liberável tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície, tanto a primeira como a

segunda superfície incluindo uma superfície liberável, laminar uma camada de apoio sobre a primeira superfície do forro liberável, temporariamente remover o forro liberável da camada adesiva, estampar o forro liberável, e juntar novamente o forro liberável com a camada adesiva. De preferência, a etapa de recorte por matriz compreende fender o forro liberável em uma pluralidade de partes de forro liberáveis. Em uma modalidade preferencial, o recorte por matriz inclui puncionar uma abertura no forro liberável.

De acordo com uma modalidade do processo da presente invenção, o processo inclui a secagem do forro liberável revestido.

De acordo com outra modalidade do processo da presente invenção, o processo inclui remover detritos da camada adesiva.

De acordo com outra modalidade do processo da presente invenção, o processo inclui enrolar o forro desprendido religado e a camada de apoio sobre um rolo.

15 DESCRIÇÃO SUCINTA DOS DESENHOS

A matéria-objeto considerada como a invenção é particularmente destacada e distintamente reivindicada na parte conclusiva do relatório descritivo. A invenção, todavia, tanto quanto à organização como ao processo de operação, juntamente com aspectos característicos e vantagens da mesma pode ser mais bem entendida pela consulta à seguinte descrição detalhada, quando examinada em conjunção com os desenhos apensos, de acordo com os quais:

A fig. 1 é uma vista explodida desmontada em perspectiva dos componentes de um conjunto para a liberação de um agente ativo para aplicação à pele ou mucos de um usuário de acordo com uma modalidade da presente invenção;

A fig. 2 é uma vista em seção transversal montada do conjunto mostrado na fig. 1;

A fig. 3 é uma vista superior em planta do conjunto mostrado

na fig. 1;

A fig. 3A é uma vista superior em planta de outra modalidade de uma parte do conjunto mostrado na fig. 1;

A fig. 4 é uma vista em corte transversal da aplicação do conjunto mostrado na fig. 2 adere à pele ou mucosa de um usuário;

A fig. 5 é uma vista explodida desmontada em perspectiva dos componentes de um conjunto para a liberação de um agente ativo para aplicação à pele ou mucosa de um usuário de acordo com outra modalidade da presente invenção;

A fig. 6 é uma vista em corte transversal montada do conjunto mostrado na fig. 5;

A fig. 7 é uma vista superior em planta do conjunto mostrado na fig. 6;

As figs. 8-10 são ilustrações esquemáticas de uma modalidade de um processo de formação de conjuntos de acordo com a presente invenção;

A fig. 11 é uma vista explodida desmontada em perspectiva dos componentes para um sistema para a manufatura de uma multiplicidade de conjuntos contendo adesivo;

20 DESCRIÇÃO DETALHADA

Na descrição das modalidades preferenciais da invenção ilustrada nos desenhos, terminologia específica será usada para maior clareza. Todavia, a invenção não é proposta para estar limitada aos termos específicos assim selecionados, e deve ser entendido que cada termo específico inclui todos os equivalentes técnicos que operam de uma maneira similar para a realização de uma finalidade similar.

Reportando-se a seguir aos desenhos, nos quais numerais de referência idênticos representam elementos idênticos, na fig. 1 são mostrados os componentes desmontados de um conjunto para a administração de um ou

mais agentes ativos à pele ou mucosa de um usuário de acordo com uma modalidade da presente invenção. O conjunto 100 geralmente inclui um emplastro externo 102, uma camada liberável de emplastro externo 104, um emplastro interno 106 e uma camada liberável de emplastro interno 108. Os
5 emplastos externo e interno 102, 106 e camadas liberáveis 104, 108, que são tipicamente camadas planares, são montadas entre si para formar uma estrutura compósita laminada da natureza de um conjunto de disco duplo conforme a se descrito adiante.

O emplastro externo 102 inclui uma camada adesiva flexível
10 110 e uma camada de apoio protetora 112 aderida à mesma. A camada adesiva 110 assegura a adesão primária do conjunto 100 à pele ou mucosa de um usuário. De preferência, a camada adesiva 110 é de um adesivo sensível à pressão apropriado para contato com a pele ou mucosa de um usuário, *e.g.* dermatologicamente aceitável. Opcionalmente, a camada adesiva pode ser
15 mesclada com um agente ativo ou outra droga a ser administrada a um paciente. Naquele caso, a camada adesiva 110 será formada de material permeável à agente ativo para permitir a administração do agente ativo.

A camada de forro 112 de preferência é uma folha delgada que é co-extensiva com a superfície inferior da camada adesiva 110. Devido à
20 área de pele à qual o conjunto 100 deve ser afixado, a camada de forro 112 pode ser cor de carne por razões cosméticas ou portar marcas identificadoras. A camada de forro 112 normalmente oferece apoio e uma cobertura protetora para o conjunto 10. A camada de forro 112 pode ser formada de uma folha de material permeável ou impermeável ao agente ativo. De preferência, a camada
25 de forro 112 será formada de material impermeável ao agente ativo quando um agente ativo estiver presente na camada adesiva 110.

A camada liberável de emplastro externo 104 cobre a superfície superior da camada adesiva 110 anteriormente ao uso do conjunto 100 tanto para proteger a camada adesiva contra desativação por poeira

ambiente ou outros contaminantes e oferecer uma barreira antimigração de agente ativo conforme a ser descrito, tanto com relação à camada adesiva 110 como com relação à camada de agente ativo flexível 122 e/ou a camada adesiva 126 do emplastro interno 106. A camada liberável 104 tem uma área de superfície e formato suficientes para se estender pelo menos para as bordas periféricas da camada adesiva 110. Uma abertura 114 dentro da camada liberável 104 expõe uma parte da superfície superior da camada adesiva 110 do emplastro externo subjacente 102. A camada liberável 104 pode ser formada como uma única folha de material, de múltiplas seções 116, 118 que são separadas por uma ou mais fendas 120. De preferência, a camada liberável 104 é formada de uma folha de material impermeável ao agente ativo desse modo proporcionando uma barreira de migração com respeito aos agentes ativos tanto no emplastro interno 104 como no emplastro externo 102.

O emplastro interno 106 inclui uma camada de agente ativo flexível 122 e uma camada de forro impermeável a agente ativo co-extensiva 124 aderida à sua superfície inferior. A camada de agente ativo 122 pode ser formada de uma matriz polimérica termoplástica que é misturada com o agente ativo ou componentes de droga, e opcionalmente, um intensificador de agente ativo. A matriz polimérica para a camada de agente ativo 122 de preferência tem propriedades adesivas sensíveis à pressão, ou na alternativa, a camada de agente ativo pode ser revestida com uma camada adesiva permeável a agente ativo 16 é mostrada em contorno descontínuo.

A camada liberável de emplastro interno 108 pode ser formada como uma folha similar como a camada liberável 104 de uma ou mais seções 128, 130 separadas por uma fenda 132. A camada liberável 108 tem uma área de superfície e forma para pelo menos se estender para o perímetro da superfície superior da camada de agente ativo 122. A camada liberável 108 cobre a superfície superior da camada de agente ativo 122 anteriormente ao uso do conjunto 100 para prevenir a liberação do agente ativo. Quando a

camada de agente ativo 122 tem propriedades adesivas sensíveis à pressão, ou é coberta com uma camada adesiva permeável a agente ativo, a camada liberável 108 oferece proteção contra desativação por poeira ambiente ou outros contaminantes.

5 O conjunto 100 é mostrado na relação montada nas figs. 2 e 3 da natureza na natureza de um conjunto compósito laminado de camadas geralmente planares. O forro liberável 104 inclui superfícies liberáveis 115 e 117, respectivamente, e é assim removivelmente aderido em contato co-extensivo com a superfície superior de camada adesiva 110 do emplastro
10 externo 102, e a superfície externa de camada de apoio 124 permeável a agente ativo 124, e assim também com respeito a qualquer agente ativo e/ou adesivo, e/ou qualquer outro ingrediente da camada de agente ativo 122 e/ou camada adesiva 126.

No caso onde o forro liberável 104 inclui uma única folha de
15 material, revestimentos liberáveis tem de ser aplicados a ambos os lados do forro liberável 104. Os revestimentos liberáveis empregados geralmente compreendem revestimentos de silicone, teflon outros ditos revestimentos apropriados que são convencionais na preparação de camadas liberáveis. Estes podem incluir, por exemplo, revestimentos de fluorocarbono e
20 fluorossilicone que são compatíveis com adesivos baseados em silicone.

A abertura 114 na camada liberável 104 expõe uma parte da superfície superior da camada adesiva subjacente 110. O emplastro interno 106 é aderido ao emplastro externo 102 ligando a camada de apoio impermeável 124 com a camada adesiva 110 exposta no interior da abertura
25 114. A área da superfície da abertura 114 é menor que a área superficial do emplastro interno 106. Isto resulta no emplastro interno 106 ter uma parte anular da natureza de uma aba circundando a abertura 114, que não está ligada com a camada adesiva 110 como um resultado de uma parte interposta do forro liberável 104. De forma idêntica, as bordas periféricas da camada de

agente ativo 122 e/ou da camada adesiva 126 são separadas da camada adesiva 110 por uma parte do forro liberável 104. A presença de uma superfície liberável 115 sobre a mesma assim também previne este agente ativo, adesivo ou outro material de aderir à superfície da camada liberável 104. A camada de apoio impermeável 124 e da camada liberável impermeável 14 por conseguinte não somente isola a camada de agente ativo 122 para inibir a migração de um agente ativo da camada de agente ativo para a camada adesiva 110 durante o armazenamento do conjunto 100 anterior ao uso, porém também previne qualquer adesivo da camada adesiva 126 de migrar da borda de emplastro interno 106 para aderir à superfície previamente não revestida de camada liberável 104 de maneira a interferir com a remoção do forro liberável anteriormente ao uso.

O conjunto 100 está preparado para aplicação à pele ou mucosa de um usuário removendo as camadas liberáveis 104, 108. Para facilitar a remoção da camada liberável 104, de preferência pelo menos uma parte da camada liberável se estende além da periferia da camada adesiva subjacente 110. A parte estendida pode ser da natureza de uma lingueta ou parte anular circunscrevendo o inteiro perímetro ou parte da camada adesiva 110 como mostrado na fig. 3. Desta maneira, cada seção 116, 118 da camada liberável 104 pode ser removida para expor a superfície superior da camada adesiva 110 circundando o emplastro interno 106 contendo o agente ativo. À parte de superfície exposta da camada adesiva 110 terá área superficial suficiente para proporcionar adesão do conjunto 200 à pele ou mucosa de um usuário durante o uso. A remoção das seções 116, 118 é empreendida individualmente como um resultado de sua separação pela fenda 120. Isto habilita a remoção das seções 116, 118 a despeito de uma parte das seções circundando a abertura 114 ser interposta entre a camada adesiva 110 e a camada de forro impermeável 124 do emplastro interno 106. De forma extremamente significativa, a presença de superfícies liberáveis 115 e 117

sobre ambos os lados do forro liberável 104 permite esta operação a se processar continuamente, e sem aderência a qualquer lado da mesma, ou contato dos dedos do usuário com um ou outro adesivo.

De maneira idêntica, a camada liberável 108, que neste caso
5 requer uma superfície liberável sobre somente um de seus lados, isto é, o lado que confronta a camada adesiva 126 e/ou a camada de agente ativo 122, é removido da superfície superior da camada do agente ativo 122 agarrando uma parte estendida das seções 128, 130. Por conseguinte, é possível, e em alguns casos desejável, para as seções individuais 128 e 130 da camada
10 liberável 108 ter partes estendidas que se estendem além do perímetro do emplastro interno 106. Por exemplo, referência é feita à figura 3A da mesma na qual as seções 128 e 130 da camada liberável de emplastro interna 108 incluem uma circunferência externa que é maior que a circunferência do emplastro interno 106 e além disso inclui seções em forma de lingueta
15 estendidas 130a e 128a, de preferência em ambas as extremidades da camada liberável 108. Desta maneira, de preferência após a camada liberável de emplastro externa 104 ter sido removida, a camada liberável de emplastro interna 108 pode ser removida agarrando as linguetas 130a e 128a para assim remover as suas partes 128 e 130. O conjunto 100 é aderido à pele ou mucosa
20 de um usuário 134 como mostrado na fig. 4 com a camada de agente ativo 122 em contato com o usuário. O usuário ao qual um agente ativo é administrado por intermédio do conjunto inventivo pode ser qualquer usuário sobre o qual uma droga ou outro agente ativo tem o efeito desejado O usuário pode ser, por exemplo, um mamífero tal como um ser humano, ou, quanto a
25 isto, qualquer animal de sangue quente ou de sangue frio. A vantagem de administrar o agente ativo pode ser terapêutica ou experimental. O conjunto 100 da presente invenção também pode ser usado para qualquer outra finalidade vantajosa.

As seções estendidas da camada liberável 108 podem ser

conforme descritas acima com respeito à fig. 3A ou como descrito com respeito à camada liberável 104. Todavia, deve ser entendido que não é requerido que as camadas liberáveis 104, 108 se estendam além da periferia de sua camada adesiva subjacente 110 e camada de agente ativo 122, respectivamente. A extensão das camadas liberáveis 104, 108 meramente facilita a remoção das camadas liberáveis pelo usuário anteriormente à aplicação do conjunto 100.

Os componentes individuais do conjunto 100 foram ilustrados como sendo retangulares em forma meramente para fins ilustrativos. Deve ser entendido que o conjunto 100 e seus componentes podem ter qualquer outro formato, tal como quadrado, circular, oval e semelhante. Por exemplo, o emplastro externo 102 pode ter uma forma quadrada, enquanto o emplastro interno 106 pode ser circular. Além disso, não constitui um requisito da presente invenção que a abertura 114 seja retangular, e pode ser na forma de um polígono, tal como uma forma hexagonal por exemplo, ou pode ser formada como uma pluralidade de aberturas não contíguas dentro da camada liberável 104. A abertura 114 desempenha uma função de habilitar a ligação do emplastro interno 106 com o emplastro externo 102 na montagem do conjunto 100. Além disso, a área superficial da abertura 114 em relação à área de superfície do emplastro interno 108 define a extensão da parte circunferente do emplastro interno que é separada da camada adesiva 110 pela camada liberável interposta 104. Conseqüentemente, a dimensão, forma e localização da abertura 114 podem ser personalizadas para acomodar a migração de um agente ativo baseada, por exemplo, sobre a taxa de migração do agente ativo dentro da camada de agente ativo 122. Além disso, a dimensão da abertura 114 também pode ser empregada para efetuar a migração de um agente ativo entre as camadas adesivas; isto é, da camada adesiva 110 através da abertura 114 para o interior da camada de adesivo 126;

Reportando-se as figs. 5-7, é apresentada outra modalidade de

um conjunto 136 adaptado para a administração de um agente ativo à pele ou mucosa de um usuário. O conjunto 116 difere em um aspecto do conjunto 10 na forma de suas partes componentes. Sob este aspecto, o conjunto 100 inclui um emplastro externo circular 138, uma camada de emplastro externo quadrado ou retangular 140, um emplastro interno circular 142 e uma camada liberável de emplastro interna 144.

O emplastro externo 138 inclui uma camada adesiva 146 e uma camada de apoio externa co-extensiva 148. A camada adesiva 146 pode ser da natureza de um adesivo sensível à pressão, e opcionalmente misturado com um agente ativo ou outra droga a ser administrada a um hospedeiro. Neste caso, a camada de apoio 148 será da natureza de uma folha de material impermeável ao agente ativo.

A camada liberável 140, como a camada liberável 104, de preferência é formada de uma folha de material impermeável ao agente ativo que é removivelmente aderida a ambas a superfície superior da camada adesiva 146 do emplastro externo 138 e à borda exposta da camada de agente ativo 154 (ou, alternadamente à camada adesiva 126) do emplastro interno 142, por intermédio de ter superfícies liberáveis 153 e 155, respectivamente sobre ambos os lados da camada liberável 140. A camada liberável 140 inclui uma abertura 50 que expõe uma parte da superfície superior da camada adesiva 146 através da qual o emplastro interno 142 é aderido. A remoção da camada liberável 140 é facilitada 152 se estendendo de uma borda externa da camada liberável para a abertura 150.

O emplastro interno 142 inclui uma camada de agente ativo 154 que pode ser uma mistura de materiais poliméricos juntamente com o agente ativo ou outros ingredientes de modo a possuir propriedades adesivas sensíveis a pressão para aderir (pelo menos em parte) o conjunto 136 à pele ou mucosa de um hospedeiro. Isto é, faculdade total do conjunto 136 aderir confiavelmente à pele ou mucosa do hospedeiro pode depender de ambos, do

emplastro interno 142 e do emplastro externo 138 e dos seus adesivos. A superfície superior da camada de agente ativo 154 pode ser revestida com uma camada adesiva 126 permeável ao agente ativo, porém conforme é o caso com a camada adesiva 126 mostrada e exposta com respeito à fig. 2, a camada
5 pode ser eliminada, e é opcional. É também contemplado, ainda que não mostrado, que o emplastro 142 pode incluir uma camada de polímero controlador de taxa para proporcionar um meio para controlar a taxa à qual o agente ativo é liberado pela superfície do emplastro interno 142 para a pele ou mucosa do receptor. A camada de polímero reguladora de taxa pode ser
10 aderida à superfície da camada de agente ativo 154 usando qualquer adesivo permeável ao agente ativo apropriado tal como aquele usado para a camada de agente ativo 154 ou camada de adesivo 126.

O emplastro interno 142 adicionalmente inclui uma camada de apoio impermeável ao agente ativo 156 aderida à superfície inferior da
15 camada de agente ativo 154. A camada de apoio impermeável 156 pode ser aderida usando as propriedades adesivas sensíveis à pressão da camada de agente ativo 154, ou por uma camada, não mostrada, de adesivo de preferência impermeável ao agente adesivo. A camada liberável 144, similar à camada liberável 108, é removivelmente aderida à camada de agente ativo
20 154 ou, alternadamente, a camada adesiva 126 do emplastro interno 142 para prevenir a liberação do agente ativo e para proteger e prevenir a contaminação para as propriedades adesivas do emplastro interior anteriormente à aplicação ao hospedeiro e iniciação de terapia. Pode ser assim visto que a camada liberável 144 requer somente uma única superfície liberável correspondente à
25 superfície liberável 153 ou à superfície liberável 155 sobre ambos os lados da camada liberável 140. O lado oposto da camada liberável 144 em relação àquele que está em contato quer com a camada de agente ativo 154 ou a camada adesiva 126 do emplastro interno 142 assim não requer uma superfície liberável uma vez que não estará em contato com qualquer

superfície da qual necessita ser liberada.

Uma parte da camada liberável 140 é interposta entre uma parte da superfície inferior do emplastro interno 142 e a superfície superior da camada adesiva 146 do emplastro externo 138. O emplastro interno 142, 5 camada liberável 140, e emplastro externo 138 são alinhadas e mutuamente superpostas de modo a formar um conjunto no qual uma parte anular da camada liberável 140 é interposta entre a borda externa do emplastro interno 142 e a borda interna da abertura de camada liberável 150. Esta região anular separando a borda externa de emplastro interno 142 e a borda interna da 10 abertura 150 isola a camada de agente ativo 154 da camada de adesivo 146 para prevenir a migração de quaisquer agentes ativos entre eles. De maneira similar, a presença de superfície liberável 153 na superfície superior da camada liberável 140 previne qualquer adesivo proveniente da camada adesiva 136, e mais especificamente das bordas expostas da camada adesiva 15 126, de adesivamente afixar o emplastro interno 142 à superfície 153 da camada liberável 140. Mediante a remoção da camada liberável 140, uma parte anular da superfície superior da camada adesiva 146 é exposta circundando o perímetro do emplastro interno 142. A camada adesiva 146 oferece adesão suficiente para aderir o conjunto 136 à pele ou mucosa de um 20 receptor. A adesão do conjunto 136 pode opcionalmente ser otimizada pelo emplastro interno 142 ter quer propriedades de adesão sensíveis à pressão ou a incorporação de uma camada adesiva permeável ao agente ativo 126.

Como previamente descrito, o agente ou droga ativa está contida dentro da camada de agente ativo 122, 154, e opcionalmente na 25 camada adesiva 110, 146. O agente ativo pode ser, por exemplo, de drogas sistêmicas ou drogas tópicas. Agentes ativos individuais ou misturas dos mesmos, se desejado, podem ser empregados. Qualquer droga que passe através da pele ou mucosa de um receptor pode ser empregada para administração interna no conjunto da invenção contanto que a droga passe

através das camadas ou camada adesiva permeável presente. O agente ativo e o polímero de matriz termoplástica podem ser fundidos-mesclados em uma extrusora e então convertidos em a camada de agente ativo 122, 154 ou camada adesiva 110, 146 por extrusão. Outros processos conhecidos para
5 incorporação do agente ativo tal como mistura por solvente são contemplados.

Entre as drogas sistêmicas próprias para administração pelos conjuntos da presente invenção se incluem agentes psicoativos tais como nicotina, cafeína, mesocarbono, mefexamida, canabinóis tal como THC, e semelhantes, sedativos, tais como diazepam, mepiridina, uldazepam,
10 tibamato, metaclozepam, tetrabarbital e semelhantes, antidepressantes, tais como amitriptilina, imipramina desipramina, nialamina, malitracen, isocarboxazida, e semelhantes, anticonvulsantes tais como fenobarbital, carbazipina, metauximida, 2-etil-2-fenilmalomina (PEMA), fenitoína e semelhantes, esteróides tal como progesterona, testoesterona, pregnanodiol,
15 progestina, estradiol, esteróides anabólicos e semelhantes, analgésicos narcóticos tal como codeína, morfina, fentanil, analorina, demeral e semelhantes, e analgésicos tais como acetaminofen, aspirina, e semelhantes, agentes antimicrobianos tais como sulconazol, sicanina, sulfadizina de prata, bentiácido, e semelhantes, tranqüilizantes tais como alprozolam,
20 meprobamato e semelhantes, agentes antineoplásticos tais com sulfosfamida, rufocromomomicina e semelhantes, e agentes antibióticos tais como tetraciclina, penicilina, estreptozcina e semelhantes.

A quantidade de agente ativo presente é aquela quantidade suficiente para proporcionar uma taxa de dosagem farmacologicamente ou
25 fisiologicamente efetiva do agente ativo para um hospedeiro é necessária do mesmo. Esta quantidade pode ser facilmente determinada por aqueles versados na técnica sem indevida experimentação como mostrados nos exemplos expostos abaixo.

O conjunto 100, 136 da presente invenção opcionalmente

inclui uma camada de polímero controladora de taxa. Os polímeros apropriados para uso como as camadas de polímero controladoras de taxa são convencionais na técnica e dispensam ser expostos em detalhe aqui. Entre alguns materiais preferenciais se incluem, por exemplo, polietileno, polipropileno, copolímero etileno/acetato de vinila (EVA), copoliésteres (e.g., 5 HYTREL) e poliuretanas.

A taxa de permeação do agente ativo através da camada de polímero controladora de taxa depende de fatores tais como a afinidade do agente ativo pela camada de polímero, dimensão molecular do agente ativo, 10 estrutura polimérica da camada portadora e espessura da camada. Por conseguinte, o material polimérico controlador da taxa e sua espessura dependem do agente ativo usado e da taxa de permeação desejada. A seleção de uma camada de polímero e de sua espessura proporciona um meio, se desejado, para controlar a taxa de dosagem para a pele ou mucosa.

15 Outrossim, um agente otimizador para promover a penetração do agente ativo através da pele pode ser incluído quer nas camadas de agente ativo 122, 154, camadas de polímero controladoras de taxa ou camadas adesivas permeáveis ao agente ativo, caso presentes. O agente otimizador pode ser incorporado a estas camadas pela mistura por solvente ou, mais 20 preferivelmente, pela mistura por fusão pelo mesmo processo utilizado para incorporar o agente ativo quer às camadas de agente ativo 122, 154 quer às camadas de adesivo 110, 146, cujas camadas de adesivo também podem incluir um otimizador.

Entre os otimizadores apropriados se incluem aqueles descritos 25 na patente US nº 4 573 996, tais como os seguintes otimizadores: monovalentes, álcoois alifáticos e cicloalifáticos saturados e não saturados tendo de 6 a 12 átomos de carbono tal como ciclo-hexanol, álcool laurílico e similares, hidrocarbonetos alifáticos e cicloalifáticos tais como óleos minerais; aldeídos cicloalifáticos e aromáticos e cetonas tal como ciclo-

hexanona; N,N-diacetamidas (alquil inferior) tal como N,N-dietil acetamida, N,N-dimetil acetamida. N-(2-hidroxietil) acetamida, e semelhantes, ésteres alifáticos e cicloalifáticos tal como isopropil miristato e lauridina; N,N-di (alquil inferior) sulfóxidos tal como sulfóxido de decilmetila; óleos
5 essenciais; hidrocarbonetos alifáticos e cicloalifáticos nitrados tal como N-metil-2-pirrolidona, Azona; salicilatos, polialquilenos glicol silicatos; ácidos alifáticos tais como ácido oléico e ácido láurico, terpenos tal como cineol, agentes tensoativos tal como lauril sulfato de sódio, siloxanos tal como siloxano de hexametil; misturas dos materiais acima; e semelhantes.

10 A camada de apoio 124, 156 de preferência é produzida de um material ou combinação de materiais que é substancialmente impermeável à camada ou camadas com as quais pode estar em contato, *e.g.* com as camadas de agente ativo 122, 154, a camada adesiva 110, 146 e os agentes ativos ou ingredientes contidos nos mesmos, os adesivos, etc. Sob este aspecto, um
15 objetivo primário é prevenir a migração ou infiltração dos agentes ou ingredientes ativos através da camada de apoio 124, 156 do emplastro interno 106, 142 para o interior da camada adesiva subjacente 110, 146. A camada de apoio 112, 148 também pode ser produzida de um material similar sendo impermeável aos agentes ativos, particularmente quando os agentes ativos
20 estão também presentes no interior da camada adesiva 110, 146. A camada de apoio 112, 148 não é requerida a ser impermeável aos agentes adesivos, particularmente quando inexistem agentes ativos na camada adesiva 110, 146. Assim, não é necessário em todos os casos que a câmara de apoio 112, 148 seja impermeável aos agentes ativos.

25 Por impermeável, entende-se que os outros componentes em contato com a camada de apoio ou componente em consideração não permeiem apreciavelmente através da dita camada ou componente durante o período normal de uso e armazenamento do conjunto. Entre alguns materiais apropriados para a camada de apoio se incluem, por exemplo, celofane,

acetato de celulose, celulose etílico, copolímeros de cloreto de vinil-acetato vinílico, copolímeros de acetato de etileno vinílico, politereftalato de etileno, cloreto de polivinila, nylon, polietileno, polipropileno e policloreto de vinilideno (e.g. SARAN) ou combinações/laminados dos mesmos.

5 O conjunto 100, 116 inclui um forro liberável afixado ao conjunto tal com nas superfícies para ser aderido à pele ou mucosa de um receptor. O forro liberável pode ser produzido dos mesmos materiais próprios para uso na camada de apoio contanto que sejam impermeáveis ao agente ativo. De forma mais importante, o forro liberável 104, 140 tem de incluir
10 superfícies liberáveis sobre ambas as suas faces. Estes forros liberáveis são assim tornados liberáveis ou desprendíveis da camada adesiva ou camadas de agente ativo, por exemplo, por tratamento convencional com silicone, Teflon ou outro revestimento apropriado sobre a sua superfície. A aplicação dos ditos revestimentos sobre ambas as superfícies destes forros liberáveis 104, 140
15 assim não somente efetua a finalidade de fácil desprendimento da superfície das camadas adesivas 110, 146 sobre os emplastos externos, porém eles também permitem o desprendimento de qualquer adesivo ou de outros ditos materiais presentes sobre os emplastos internos 106, 142, tal como estarão presentes ao longo de suas superfícies ou bordas externa. A remoção do
20 conjunto 100, 136 do forro liberável também pode ser assegurado pelo tratamento mecânico da câmara protetora, e.g., pela estampagem em relevo do forro protetor.

Embora os forros liberáveis entre os emplastos interno e externo usados na presente invenção tenham de incluir superfícies liberáveis
25 sobre ambas as suas faces, isto pode ser efetuado em um número de maneiras. Como exposto acima, na modalidade em que uma única folha de material é empregada, um revestimento liberável é aplicado a ambas as superfícies daquela folha. O revestimento liberável pode ser aplicado a uma única folha, ou um forro liberável convencional tendo superfícies liberáveis sobre uma

superfície do mesmo pode ser modificado para incluir uma segunda superfície liberável sobre o seu lado oposto. Na alternativa, todavia, os forros liberáveis 104, 140 da presente invenção podem ser produzidos de um laminado de duas ou mais folhas. Na modalidade em que, por exemplo, duas folhas são usadas, 5 dois filmes de forro liberáveis unilaterais convencionais separados podem ser conjuntamente afixados, assim produzindo uma folha laminada com revestimentos liberáveis sobre uma e outra superfície. Além disso duas folhas não revestidas podem ser conjuntamente afixadas e a seguir superfícies liberáveis produzidas sobre ambas as suas superfícies externa após a dita 10 afixação. A totalidade do acima confere flexibilidade adicional ao fabricante que pode aplicar diversos filmes liberáveis ou filmes liberáveis manufaturados sob medida a uma ou ambas as superfícies simultaneamente, em operações separadas, ou semelhantes.

No caso de um forro liberável de uma única ou de múltiplas 15 folhas 104, 140, em uma modalidade preferencial da presente invenção é possível ter os mesmos ou revestimentos liberáveis distintos aplicados aos dois lados do forro propriamente dito. É assim possível seletivamente alterar as características liberáveis de um ou de ambos os lados do forro liberável para finalidades específicas. Por exemplo, ao laminar um adesivo revestido a 20 si próprio, seria possível predizer cuja ligação tem uma forma de desprendimento mais leve ou mais pesada para sua remoção do mesmo, poder-se-ia, por exemplo, isolar um filme secado ou aplicar um filme secado a um novo substrato ao construir um laminado em multicamadas de materiais dissimilares ou a construção de múltiplas camadas de um adesivo comum. Por 25 conseguinte, no quantificar forças de desprendimento específicas ou diferenciar entre as forças de desprendimento sobre os dois lados do forro liberável 104, 140, se poderia convencionalmente utilizar uma fita adesiva standard e conceber uma medição standard baseada sobre a força requerida para despegar aquela fita do forro liberável. Por outro lado, a força de

despegar requerida para separar as camadas do produto acabado poderia ser diretamente quantificada e tabulada se isto fosse desejável.

Em uma modalidade específica da presente invenção na qual uma construção laminada é empregada, uma camada no laminado poderia ser
5 um filme liberável unilateral comercialmente disponível, que tem uma clara configuração. Este, por sua vez afixado a um segundo laminado que é também possivelmente um filme comercialmente disponível (com ou sem um revestimento liberável), porém neste caso é um a filme liberável colorido ou opaco. Em uma modalidade específica, por exemplo, o segundo ou filme
10 liberável opaco pode ser impresso sobre a sua superfície não liberável (antes ou após a aplicação de um agente liberável se necessário. Desta maneira, o produto resultante é um filme liberável bilateral impresso no qual a parte impressa é visível através do revestimento liberável sobre o primeiro filme liberável unilateral transparente exposto acima.

15 Exemplos de materiais adesivos sensíveis à pressão apropriados para uso na presente invenção como um adesivo impermeável ao agente ativo incluem alguns adesivos de borracha natural e sintética e adesivos de borracha sintética e adesivos de laminação reticuláveis. Entre exemplos de adesivos de borracha natural apropriados se inclui o R-1072 da
20 B.F. Goodrich Co., nº-735 da C.L. Hathaway, e nº-735 da C.L. Hathaway e nº 5702 da Evans St. Clair. Entre exemplos de adesivos de borracha sintética se incluem Jowatherem 270 da Jowat Corp. e 70-9416 da National Starch. Outros adesivos laminadores apropriados se incluem os adesivos de silicone laminadores da Dow Corning e os adesivos laminadores da série 7900 Tycel
25 da Lord Corporation. Também contemplados são os copolímeros acrílicos tais como aqueles disponíveis da National Starch and Chemical Co. de Bridgewater, New Jersey sob as marcas DURO-TAK 87-2516 e DURO-TAK 87-2287. Os adesivos mais impermeáveis a maioria dos ingredientes ativos são adesivos de laminar reticuláveis que são bem conhecidos daqueles

versados na técnica.

As camadas adesivas permeáveis ao agente ativo são de preferência um adesivo sensível à pressão. Qualquer um dos adesivos sensíveis à pressão bem conhecidos, dermatologicamente aceitáveis que
5 permite a migração de droga através dos mesmos podem ser usados na presente invenção. Alguns adesivos permeáveis apropriados incluem resinas acrílicas ou metacrílicas tais como polímeros de álcool ésteres de ácidos acrílicos ou metacrílicos e álcool tais como n-butanol, isopentanol, 2-metilpentanol, 2-etil-butanol, isooctanol, n-decanol, ou n-dodecanol, 10 isoladamente ou copolimerizado com monômeros etilenicamente insaturados tal como ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamidas, N-alcoximetil acrilamidas, N-alcoximetil acrilamidas, N-t-butil acrilamida, ácido itacônico, acetato vinílico, ácidos alquil maleâmicos N-ramificados nos quais o grupo alquila tem 10-26 átomos de carbono, glicol diacrilatos, ou 15 misturas destes monômeros; elastômeros de poliuretana; polímeros de vinila tais como álcool polivinílico, éteres polivinílicos, polivinil pirrolidona, e acetato polivinílico, resinas de formaldeído de uréia, resinas de fenol formaldeído, resinas de formaldeído de resorcinol; derivados de celulose tais como etilcelulose, metilcelulose, nitrocelulose, butirato de acetato de celulose e carboximetilcelulose; e gomas naturais tais como guar, acácia, pectina, 20 amido, déstria, gelatina, caseína, etc.

Entre outros adesivos sensíveis a pressão apropriados se incluem adesivos sensíveis à pressa de poliisobutileno, adesivos sensíveis à pressão de borracha e adesivos sensíveis à pressão de silicone. Os adesivos 25 também podem ser compostos com agentes de pegajosidade e estabilizantes como bem conhecido da técnica.

Adesivos que apresentam preferência por sua permeabilidade ao agente ativo incluem adesivos de copolímero acrílico tal como o AS-351 JSX da Avery Chemical Company, de preferência a um peso de revestimento

entre 75 e 125 g/m². Este adesivo sensível à pressão é um polímero reticulável que proporciona um filme permanentemente pegajoso.

Entre outros ditos adesivos que também podem ser usados para estas finalidades se inclui um adesivo sensível à pressão acrílico vendido pela
5 National Starch and Chemical Company sob a designação DURO-TAK 80-1054. Este adesivo tem um teor de sólidos de 47,5%, uma viscosidade de 3000 cps, e plasticidade (Williams) de 2,9 mm. É geralmente usado com um sistema de solvente que inclui etil acetato, heptano, álcool isopropílico e tolueno. Outro dito adesivo é vendido pelo Grupo UCB sob a designação de
10 GELVA Multipolymer Emulsion 2484, e compreende um adesivo sensível à pressão de emulsão acrílica aquosa estável tendo um teor de sólidos de 59% e uma viscosidade de 1.500 a 2.300 cps. Entre exemplos de outros adesivos acrílicos se incluem GELVA 788 e 733 da UCB, OS-41 da C.L. Hathaway, Vr00833 da H.B. Fuller, Adcot 73A207A da Morton Chemical, nºs. 80-2404,
15 80-1054, 72-9056 e 72-9399 da National Starch, nºs. E-2015, E-2067 e E-1960 da Rohm & Haas, M-6112 da Uniroyal, Inc. e Daratak 74 L da W.R. Grace. Entre adesivos de borracha apropriados se incluem Duro-Tak 36-6172 da National Starch e Morstik 118 da Morton Chemical. Um exemplo de um adesivo de silicone apropriado é o 7-4502 da Dow Corning.

20 A largura (isto é, área superficial) e espessura da camada adesiva permeável para contato com a pele ou mucosa é que a largura e espessura que asseguram suficiente permeabilidade ao agente ativo ou otimizador de agente ativo, adequadamente aderem à pele ou mucosa, e apresentam uma área de superfície adequada para permitir a taxa de dosagem
25 desejada para a pele ou mucosa. Estas larguras e espessuras são convencionais na técnica e por conseguinte dispensam ser expostas em detalhe aqui.

As camadas de agente ativo 122, 154 de preferência são camadas portadoras de agente ativo polimérico. Assim, essencialmente, estas camadas portadoras de agente ativo monolíticas são misturadas por

intermédio de fusão mescla com o agente ativo ou componente de droga ou otimizador de agente ativo ou ambas, e basicamente compreendem uma matriz polimérica termoplástica. Todavia, camadas portadoras de matriz polimérica monolítica que misturam o agente ativo com um polímero matriz em um solvente comum e a seguir evaporam o solvente para formar um filme plástico são contempladas. Como é facilmente entendido por aqueles versados na técnica, a etapa de fusão-mistura requer o uso de um polímero termoplástico, isto é, aquele que amolece e se funde quando exposto a calor e a seguir retorna à sua condição original quando resfriado. Entre os polímeros matriz termoplásticos apropriados estão as poliuretanais termoplásticas, inclusive as poliuretanais poliéter. Estas incluem composições de poliuretana comerciais tal como a PELLETHANE da Dow Chemical, inclusive a sua qualidade 2363-80 AE; Q-THANE da E.J. Quin's; ESTANE da B.F. Goodrich; EXIN da Mobay Chemical Company, e outras.

Polímeros de matriz termoplástica apropriados também incluem vários poliésteres, tais como os copolímeros de vários poliésteres, tais como os copolímeros de vários poliésteres cíclicos inclusive o HYTREL da DuPont, inclusive sua qualidade 4056, e o LOMOD da General Electric, ambos os quais de pré-polímeros de poliéter e politereftalato de butileno e politereftalato de poliisobutileno, respectivamente, assim como o PCCE da Eastman Chemical. Outros polímeros apropriados incluem copolímeros de ácido acrílico e etileno metacrílico. Por exemplo, etileno ácido metacrílico tendo a designação comercial NUCREL 699 é particularmente apropriado como um polímero de matriz termoplástica.

As várias camadas do conjunto 100, 136 da presente invenção podem ser combinadas para formar um laminado por processos convencionais na técnica. Um processo deste tipo inclui combinar o agente ativo e um polímero de matriz termoplástica por fusão-mistura de dois componentes formando as camadas de polímero por extrusão. Outro processo conhecido é

designado de um processo de solvente-mistura que forma uma mistura que é revestida sobre um substrato tal como um forro liberável e subseqüentemente secada. O processo de fusão-mistura é descrito em maior detalhe na patente US nº 6.010.715, a exposição da qual é aqui incorporada a título de
5 referência.

Existem também vários materiais conhecidos para uso na construção do conjunto 100, 136 da presente invenção para as camadas de apoio, camadas liberáveis, camadas adesivas, camadas de agente ativo, camadas de adesivo sensíveis à pressão, camadas de adesivo permeáveis a
10 agente ativo, camadas de adesivo impermeáveis a agente ativo, etc. Materiais apropriados são expostos nas patentes US SN 5 064 422; 5 123 900; 5 503 844 e 5 948 433; as exposições dos quais são aqui incorporadas a título de referência.

Reportando-se às figs. 8-10, é ilustrado um exemplo de um
15 processo de manufaturar o conjunto 100, 136 através de um processo de solvente-mistura. Com referência ao conjunto 100, a camada de agente ativo 122 é formada pela mistura de materiais poliméricos solvidos tais como aqueles dotados de propriedades adesivas sensíveis à pressão em conjunção com o agente ativo a ser administrado à pele ou mucosa de um paciente. A
20 mistura polimérica de agente ativo é revestida sobre um forro liberável, secada, laminada com um camada de forro impermeável ao agente ativo, e enrolada em um rolo de administração contínua 160. O forro liberável é separado da camada de agente ativo e retro-fendida para formar a fenda 132 enquanto a camada de agente ativo é cortada a cunho na dimensão e forma
25 desejada do emplastro interno 106. O forro liberável e a camada de agente ativo são religadas, sucedida pela remoção da camada de agente estranha.

Em um processo de mistura por solvente similar como mostrado na fig. 9, os materiais de matriz adesiva sensíveis à pressão formadores da camada adesiva 110 são revestidos sobre um forro liberável

que possui características de liberação sobre ambos os seus lados, secado, laminado com uma camada de apoio, e enrolado para formar um rolo administrador 162. O forro liberável é removido da camada adesiva, recortado a cunho para formar a abertura 114 e retro fendido para formar a fenda 120. O
5 forro liberável é religado com a camada adesiva, sucedido pela remoção da camada adesiva de refugo.

Reportando-se à fig. 10, a camada de agente ativo suportada 122 é alinhada em relação sobrejacente e em coincidência com a camada adesiva suportada 110, e aderida à mesma através da abertura no forro
10 liberável em um processo contínuo. O forro liberável para a camada de agente ativo é recortada na dimensão e forma apropriada, sucedida por um processo de guilhotina para seccionar a camada liberável de emplastro externa para formar o conjunto acabado 100.

Deve ser entendido que a descrição acima de um processo de
15 fabricar o conjunto 100, 136, conforme descrito com referência às figs. 8-10, é meramente a título de um exemplo ilustrativo. Sob este aspecto, é contemplado que outros processos para a manufatura do conjunto 100, 136 são contemplados, e conseguinte, o processo descrito não deve ser interpretado como qualquer limitação sobre o âmbito da presente invenção.

20 A presente invenção também encontra significativa utilidade em relação com a aplicação mais genérica ao manuseio de unidades adesivas empilhadas. Referência é feita, por exemplo, à fig. 11 que mostra duas de uma potencial multiplicidade de unidades adesivas, cada uma das quais compreende uma tira contendo adesivo 162, que é constituída de uma camada
25 de apoio 172 sobre a qual é depositada uma camada adesiva 170. Sobre a superfície adesiva de cada uma destas camadas é então aplicada uma camada liberável 164. Cada uma destas camadas adesivas 164 assim inclui uma única folha de material, um laminado de material, ou múltiplas seções 166, 168, que podem ser separadas por uma ou mais fendas 180. Quando estas unidades

estão em uma configuração empilhada, tal como durante sua manufatura, a superfície inferior 167 de cada uma das camadas liberáveis 164 está em contato com a superfície superior da camada adesiva 170 sobre cada uma das camadas revestidas de adesivo 162. A superfície superior de cada uma destas camadas liberáveis 164, todavia, de acordo com a presente invenção, também inclui revestimentos liberáveis sobre ambas as partes 166 e 168 da mesma. Esta camada estará em contato com a camada de apoio 172 sobre o emplastro contendo adesivo, porém qualquer um do adesivo 170 que passe em torno da borda da unidade e entre em contato com as superfícies superiores 166 e 168 da camada liberável 164 não aderirá agora àquela superfície, que interromperia o processo de manufatura se fosse permitido ocorrer. Desta maneira, é possível prevenir qualquer aderência indevida das unidades individuais a qualquer superfície do forro liberável. Além disso, selecionando cuidadosamente o grau de desprendimento sobre as superfícies superior e inferior 167 e 168, de camadas liberáveis 164, pode ser claramente controlado como as unidades se separam uma da outra, quanta força é requerida, etc.

Outro exemplo da unidade da presente invenção pode ser lustrado elo considerar a etapa de manufatura do sistema transdérmico intermediário do recorte por matriz anteriormente à embalagem ou acondicionamento. Quando há conveniência em recorte a cunho de sistemas individuais, porém deseja-se acondicionar aqueles sistemas em uma operação separada, os sistemas de recorte a cunho podem ser re-enrolados sobre o forro liberável contínuo após remover a camada adesiva de descarte. Quando existe uma tendência para o adesivo entrar em contato com o dorso do forro liberável contínuo da folha adjacente em um rolo, os sistemas podem sofrer distorção ou ser danificados quando o rolo é desenrolado durante as etapas de processamento subseqüentes. Uma camada de desprendimento conforme descrita com o agente liberável sobre ambos os lados prevenirá que folhas adjacentes do rolo adiram entre si.

Embora a invenção aqui tenha sido descrita com referência a modalidades específicas, deverá ser entendido que estas modalidades são meramente ilustrativas da presente invenção. Por conseguinte, deverá ser entendido que numerosas modificações podem ser introduzidas nas modalidades ilustrativas e que outros conjuntos podem ser elaborados sem se afastar do espírito e âmbito da presente invenção conforme definida pelas reivindicações apenas.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A presente invenção proporciona sistemas de emplastro transdérmicos para uso na aplicação de agentes ativos a um paciente ou hospedeiro no qual emplastos interno e externo são munidos de agente ativo no emplastro externo e em que a aba anular contendo o agente ativo é completamente segregada da parte subjacente do emplastro. Um sistema muito mais eficiente para aplicação da totalidade do agente ativo é desta maneira produzido.

REIVINDICAÇÕES

1. Conjunto para afixação adesiva à pele ou mucosa de um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende uma camada de apoio externa incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, uma
5 primeira camada de adesivo disposta sobre a superfície interna da camada de apoio externa, uma camada de apoio interna, e um forro liberável intermediário disposto entre a primeira camada de adesivo e a camada de apoio interna, o forro liberável intermediário incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, ambas a dita superfície interna e a dita superfície
10 externa do forro liberável intermediário incluindo uma superfície liberável.

2. Conjunto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o forro liberável intermediário compreende pelo menos uma área aberta e no qual a primeira camada adesiva inclui uma parte aderida à camada de apoio interna na dita pelo menos uma área aberta.

15 3. Conjunto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o forro liberável intermediário compreende um laminado incluindo pelo menos um par de folhas mutuamente afixadas, cada uma do par de folhas incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, as superfícies internas do par de folhas sendo justapostas entre si e cada uma das
20 superfícies externas do par de folhas incluindo a superfície liberável.

4. Conjunto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o forro liberável intermediário compreende um material impermeável a agente ativo.

5. Conjunto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado
25 pelo fato de que o forro liberável intermediário é removivelmente aderido tanto à primeira camada de adesivo como à camada de forro interna.

6. Conjunto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a primeira camada de adesivo compreende material adesivo sensível à pressão para aderir o conjunto à pele ou mucosa do paciente.

7. Sistema para o manuseio de uma pluralidade de elementos revestidos de adesivo, caracterizado pelo fato de que compreende um primeiro elemento revestido de adesivo incluindo uma camada de apoio externa tendo uma superfície interna e uma superfície externa, e uma primeira
5 camada de adesivo disposta sobre a superfície interna da camada de apoio externa, um segundo elemento revestido de adesivo incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, a superfície interna do segundo elemento revestido de adesivo incluindo uma camada de apoio interna, e um forro liberável intermediário disposto entre a primeira camada de adesivo e a
10 camada de apoio interna do segundo elemento revestido de adesivo, o forro liberável intermediário incluindo uma superfície interna e uma superfície externa, ambas a superfície interna e a superfície externa da camada liberável intermediária incluindo uma superfície liberável.

8. Sistema de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo
15 fato de que o forro liberável intermediário compreende uma única folha dotada da superfície liberável disposta sobre ambos os lados da única folha.

9. Sistema de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o forro liberável intermediário compreende pelo menos um par de folhas afixadas entre si, cada uma do par de folhas incluindo uma superfície
20 interna e uma superfície externa, as superfícies internas do par de folhas sendo justapostas entre si, e cada uma das superfícies externas do par de folhas incluindo a superfície liberável.

10. Sistema de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de pelo menos um dos ditos primeiro e segundo elementos
25 revestidos de adesivo é adaptado para incluir um agente ativo para desprendimento à pele ou mucosa de um paciente.

11. Sistema de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a superfície liberável sobre a superfície interna do forro liberável intermediário tem uma primeira força de desprendimento, e a

superfície liberável sobre a superfície externa de forro liberável intermediário tem uma segunda força de desprendimento, e as primeira e segunda forças de desprendimento são mutuamente diferentes.

12. Pluralidade empilhada de componentes para a fabricação
5 de um conjunto para afixação adesiva à pele ou mucosa de um paciente,
caracterizada pelo fato de que compreende uma primeira pluralidade de
camadas de forro externas incluindo uma superfície interna e uma superfície
externa, e uma primeira camada de adesivo disposta sobre a superfície interna
da pluralidade de camadas de apoio externas, e uma segunda pluralidade de
10 forros liberáveis intermediários incluindo uma superfície interna e uma
superfície externa, ambas as superfícies interna e externa da pluralidade de
forros liberáveis intermediários incluindo uma superfície liberável, pelo que a
primeira pluralidade de camadas de apoio externas e a segunda pluralidade de
forros liberáveis intermediários podem ser conjuntamente superpostas sem
15 aderirem entre si.

13. Pluralidade empilhada de componentes de acordo com a
reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o forro liberável
intermediário compreende uma única folha tendo as superfícies liberáveis
dispostas sobre ambos os lados da única folha.

20 14. Pluralidade empilhada de componentes de acordo com a
reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o forro liberável
intermediário compreende um laminado incluindo pelo menos um par de
folhas mutuamente afixadas, cada uma do par de folhas incluindo uma
superfície interna e uma superfície externa, as superfícies internas do par de
25 folhas sendo justapostas entre si e cada uma das superfícies externas do par de
folhas incluindo a superfície liberável.

15. Pluralidade empilhada de componentes de acordo com a
reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a primeira camada de adesivo
compreende material adesivo sensível à pressão para aderir o conjunto à pele
30 ou mucosa do paciente.

1/6

FIG. 1

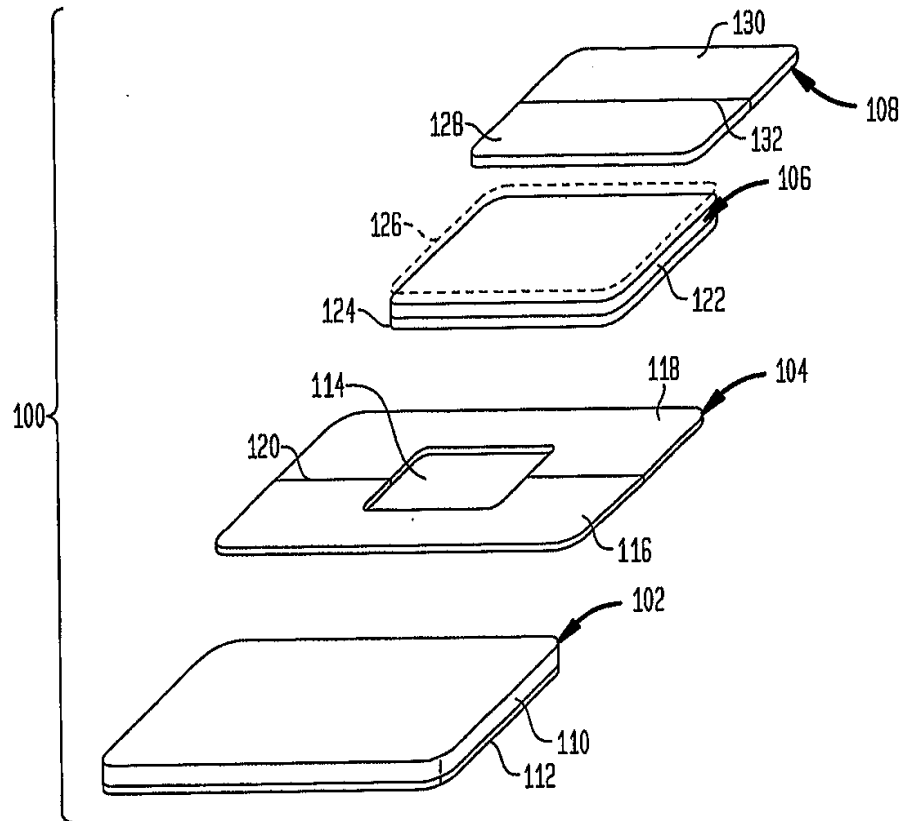
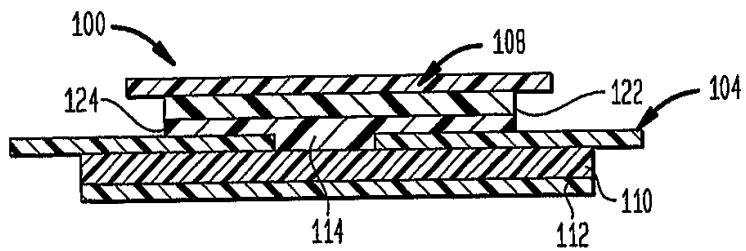


FIG. 2



2/6

FIG. 3

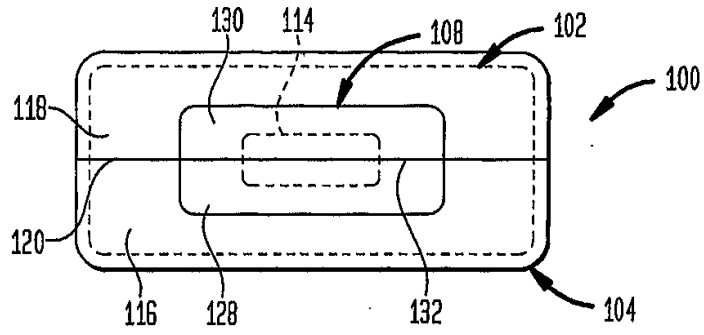


FIG. 3A

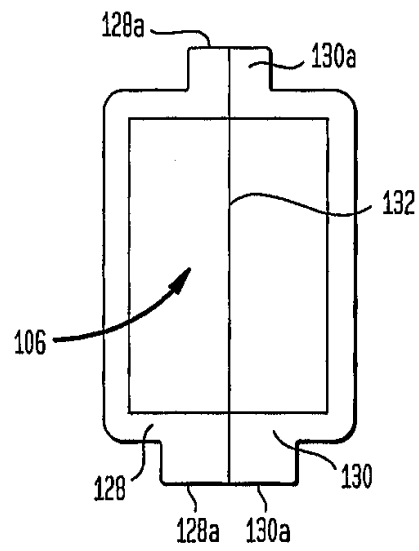
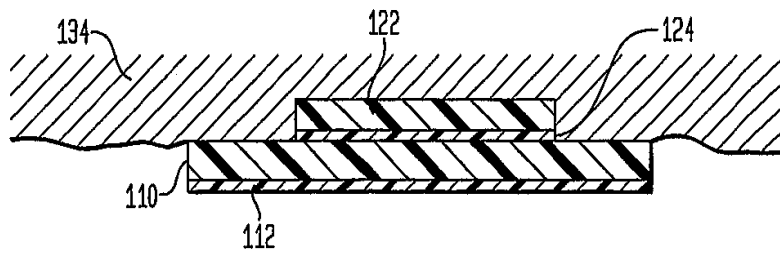


FIG. 4



3/6

FIG. 5

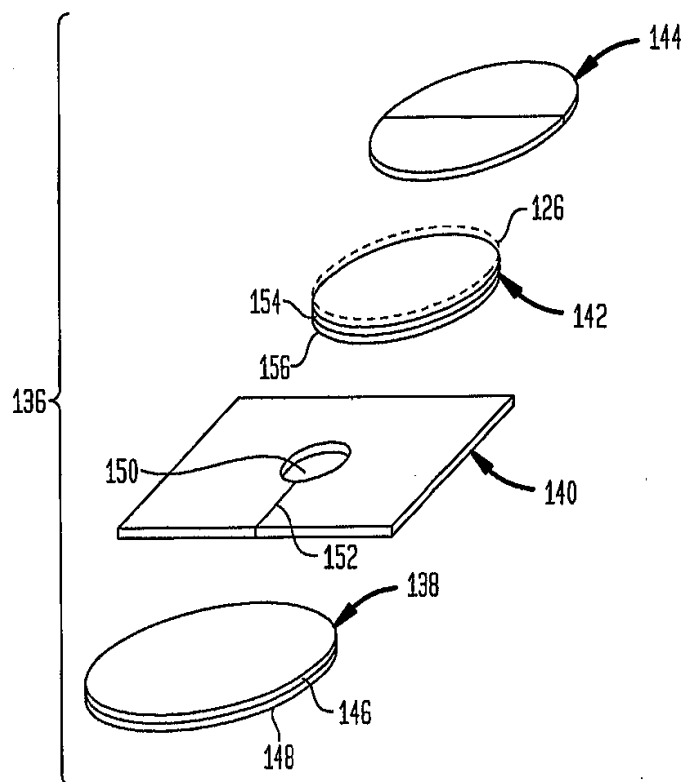


FIG. 6

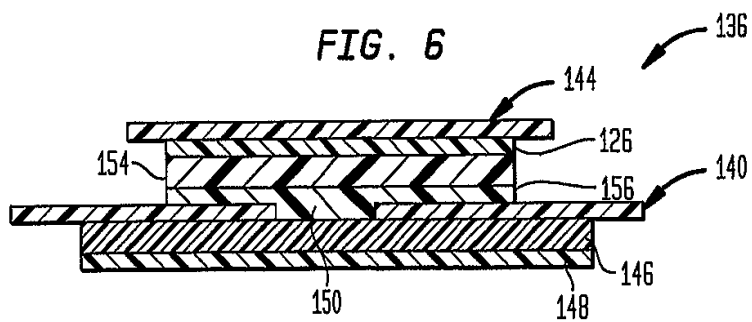


FIG. 7

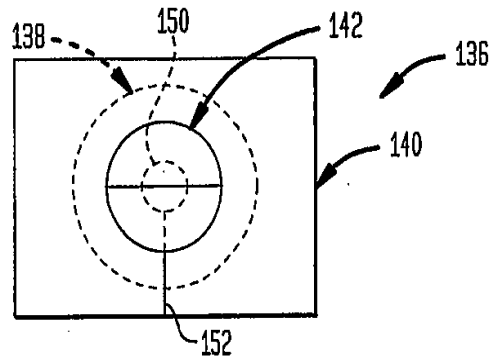


FIG. 8

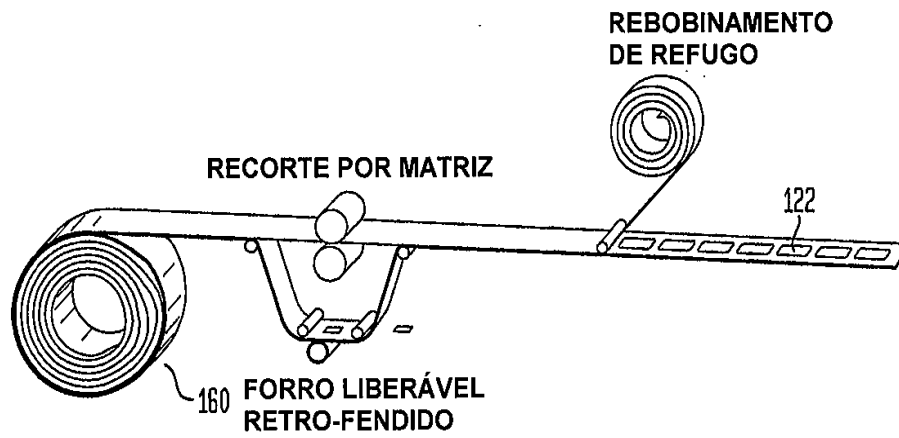


FIG. 9

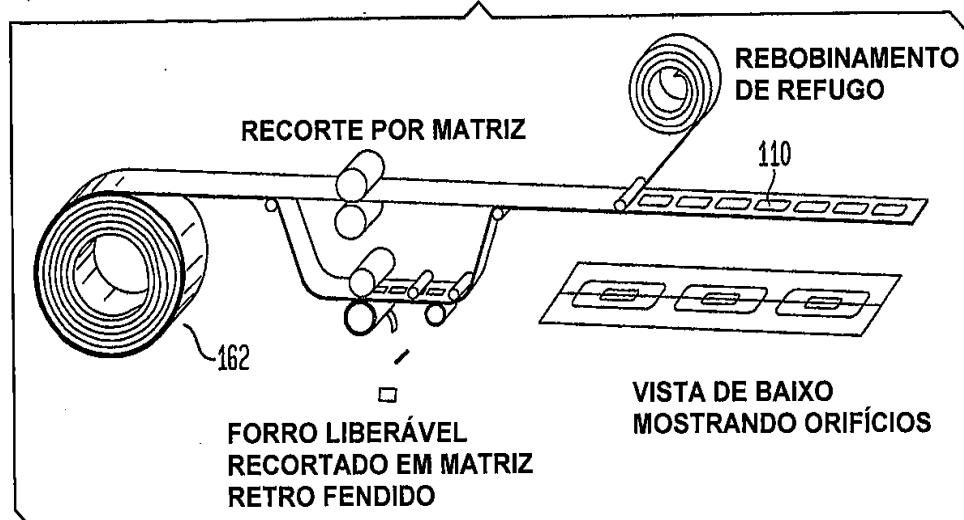


FIG. 10

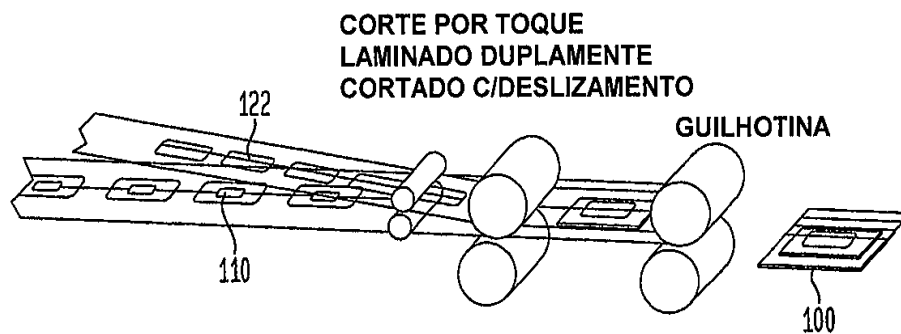
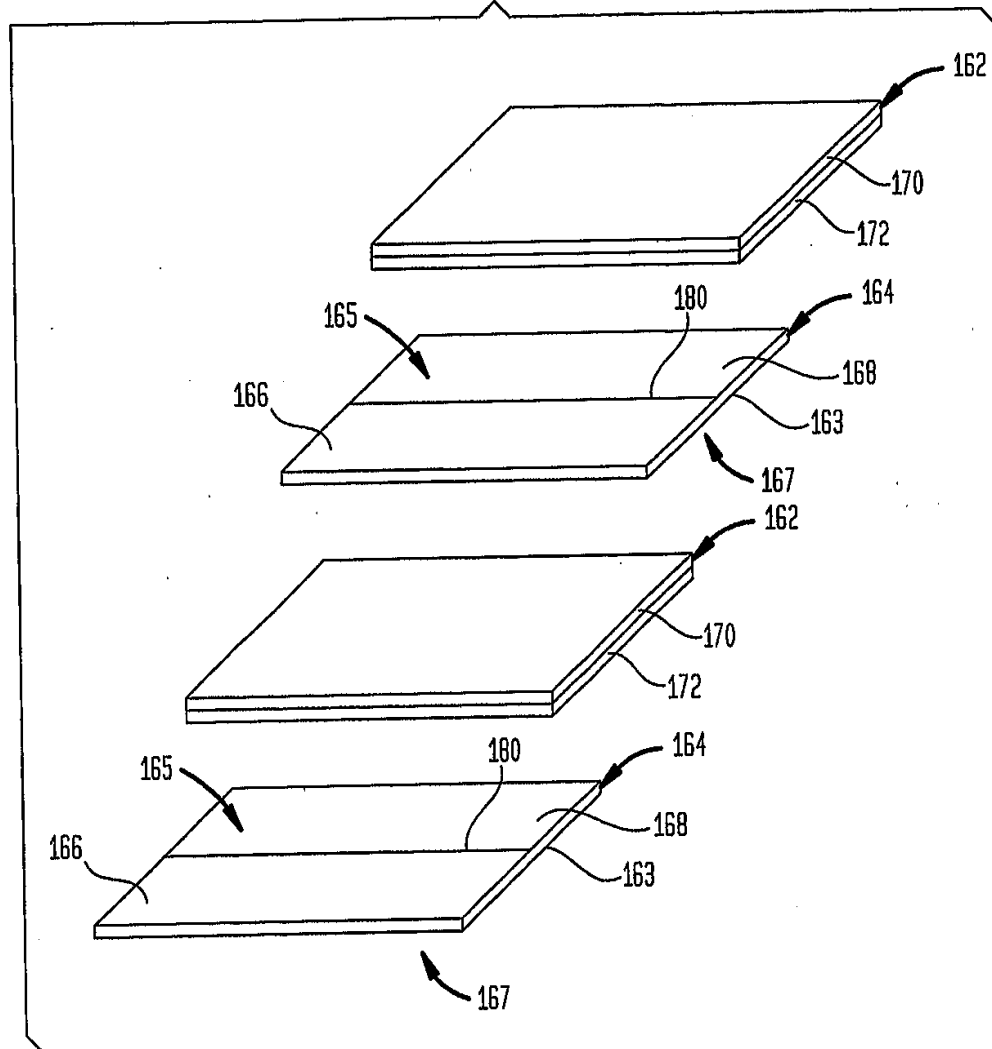


FIG. 11



RESUMO

“CONJUNTO PARA AFIXAÇÃO ADESIVA À PELE OU MUCOSA DE
UM PACIENTE, SISTEMA PARA O MANUSEIO DE UMA
PLURALIDADE DE ELEMENTOS REVESTIDOS DE ADESIVO E
5 PLURALIDADE EMPILHADA DE COMPONENTES PARA A
FABRICAÇÃO DE UM CONJUNTO PARA AFIXAÇÃO ADESIVA À
PELE OU MUCOSA DE UM PACIENTE”

Conjuntos (100) são apresentados para a afixação adesiva à
pele ou mucosa de um paciente. O conjunto ou emplastro transdérmico inclui
10 uma camada de apoio externa (112), uma primeira camada de adesivo (110)
sobre a superfície interna da camada de apoio externa (112), uma camada de
apoio interna (124) e um forro liberável intermediário (104) entre a primeira
camada de adesivo (110) e a camada de apoio interna (134). O forro liberável
intermediário (104) inclui uma superfície liberável sobre ambas as superfícies
15 interna e externa.