

(11) Número de Publicação: PT 101320 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 7)
A61K009/70 A A61K047/14 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1993.07.27

(30) Prioridade: 1986.12.22 US 945356
1987.04.23 US 041793
1987.07.30 US 079801

(43) Data de publicação do pedido:
1994.07.29

(45) Data e BPI da concessão:
03/01 2001.03.02

(73) Titular(es):
CYGNUS RESEARCH CORP.
701 GALVESTON DRIVE REDWOOD CITY, CALIFORNIA 94063
US

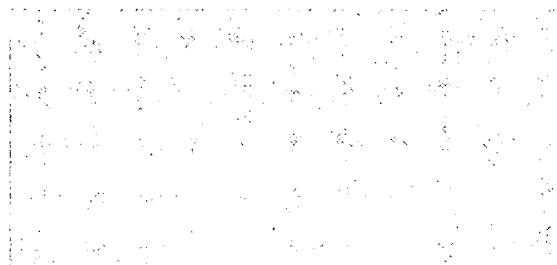
(72) Inventor(es):
CLEARY GARY W.
US

(74) Mandatário(s):
JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: DISPOSITIVO RESILIENTE PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM MEDICAMENTO POR VIA TRANSDÉRMICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM MEDICAMENTO POR VIA TRANSDÉRMICA

(57) Resumo:

DISPOSITIVO RESILIENTE; ADMINISTRAÇÃO DE UM MEDICAMENTO;
ADMINISTRAÇÃO POR VIA TRANSDÉRMICA; ÉSTER DE ÁCIDO GORDO; ÉTER
DE ÁLCOOL GORDO; ALCANODIOL; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA





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)
101320			
Requerente (71): CYGNUS RESEARCH CORPORATION, norte-americana, industrial, com sede em 701 Galveston Drive, Redwood City, California 94063, Estados Unidos da América do Norte			
Inventores (72): CLEARY GARY W., residente nos Estados Unidos da América do Norte			
Reivindicação de prioridade(s) (30)		Figura (para interpretação do resumo)	
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido	
22.12.86	E.U.A.	945356	
23.04.87	E.U.A.	041793	
30.07.87	E.U.A.	079801	
Epigrafe: (54) "DISPOSITIVO RESILIENTE PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM MEDICAMENTO POR VIA TRANSDÉRMICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM MEDICAMENTO POR VIA TRANSDÉRMICA"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) O presente invento diz respeito a um dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica que inclui um corpo que contém um medicamento e um estimulador da absorção percutânea caracterizado por o estimulador da absorção percutânea ser um éster de ácido gordo ou um éter de álcool gordo de um alcanodiol C₂-C₄ em que cada fracção ácido gordo ou álcool gordo do éster ou éter contém 8 a 22 átomos de carbono. Refere-se ainda a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica para a administração de um medicamento por via transdérmica caracterizado por se incluir na referida composição uma mistura do medicamento e de um estimulador da absorção percutânea, em que o estimulador da absorção percutânea é um éster de ácido gordo ou éter de álcool gordo de um alcanodiol C₂-C₄ em que cada uma das fracções ácido gordo ou álcool gordo do éster ou éter contém 8 a 22 átomos de carbono.			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

DESCRIÇÃO

"DISPOSITIVO RESILIENTE PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM MEDICAMENTO POR VIA TRANSDÉRMICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM MEDICAMENTO POR VIA TRANSDÉRMICA"

O presente invento diz respeito à administração de um medicamento por via transdérmica. O invento diz respeito, mais em particular, a um dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica sob a forma de uma estrutura laminada sólida, adaptada à adesão à pele, composta por uma multiplicidade de lâminas estruturais resilientes espaçadas que conferem ao dispositivo propriedades mecânicas que lhe permitem distender-se em consonância com a zona da pele a que adere e facilitam o seu manuseamento antes de ser aplicado. Uma das formas de execução do invento está particularmente adaptada à administração de estradiol por via transdérmica. Uma outra forma de execução do invento está particularmente adaptada à administração de fentanilo ou derivados de fentanilo por via transdérmica. O invento também diz respeito a composições farmacêuticas e a dispositivos para a administração de um medicamento por via transdérmica que contêm ésteres/éteres de ácido gordo de alcanodíóis como estimuladores da absorção percutânea.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Foram propostos ou usados diversos dispositivos para a administração por via transdérmica de um medicamento. Estes dispositivos são em geral estruturas laminadas que incluem uma camada reservatório contendo o medicamento, uma camada adesiva sensível à pressão através da qual o dispositivo está ligado à pele e uma camada suporte que constitui a face externa do dispositivo. Consoante a inerente permeabilidade cutânea em relação a um determinado medicamento, o dispositivo pode incluir também um



meio de coadministração de um estimulador da absorção percutânea ou um elemento, tal como uma membrana interposta entre o reservatório e a pele, regulador da taxa de administração à pele do medicamento e/ou estimulador.

As patentes dos E.U.A. Nos. 4 379 454 e 4 460 372 descrevem, um dispositivo para a coadministração por via transdérmica de um medicamento e um estimulador da absorção percutânea. O medicamento é apresentado à pele a uma taxa que é excessiva face à capacidade de absorção inerente à pele e o estimulador é apresentado à pele a uma taxa constante suficiente para permitir à pele a transmissão de níveis terapêuticos do medicamento à circulação. O dispositivo inclui uma membrana interposta entre uma camada reservatório contendo o medicamento e o estimulador e uma camada adesiva sensível à pressão que regula a taxa a que o estimulador é apresentado à pele.

Na forma de execução deste dispositivo contendo estradiol (comercializada sob a marca ESTRADERM) o estimulante é etanol e a mistura estradiol-etanol está contida no reservatório sob a forma fluída. O uso desta forma complica o processo de preparação do dispositivo em detrimento da optimização de determinadas características físicas do dispositivo tais como espessura, resiliência e aderência, associadas à sua fácil utilização.

Outras patentes que dizem respeito a dispositivos para a administração por via transdérmica de estradiol são as Patentes Alemãs Nos. 3 315 245 e 3 315 272, Patentes Europeias Nos. 00 13606 e 00 40861 e Patente dos E.U.A. No. 4 438 139.

As patentes que dizem respeito à administração por via transdérmica de opióides em geral e fentanilo ou derivados de fentanilo ou análogos (sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo e alfentanilo) são a patente Europeia No. 017 1742 e as Patentes dos E.U.A. Nos. 4 588 580 e 4 462 539.

reservatório e a pele, regulador da taxa de administração à pele do medicamento e/ou estimulador.

As patentes dos E.U.A. Nos. 4 379 454 e 4 460 372 descrevem, um dispositivo para a coadministração por via transdérmica de um medicamento e um estimulador da absorção percutânea. O medicamento é apresentado à pele a uma taxa que é excessiva face à capacidade de absorção inerente à pele e o estimulador é apresentado à pele a uma taxa constante suficiente para permitir à pele a transmissão de níveis terapêuticos do medicamento à circulação. O dispositivo inclui uma membrana interposta entre uma camada reservatório contendo o medicamento e o estimulador e uma camada adesiva sensível à pressão que regula a taxa a que o estimulador é apresentado à pele.

Na forma de execução deste dispositivo contendo estradiol (comercializada sob a marca ESTRADERM) o estimulante é etanol e a mistura estradiol-etanol está contida no reservatório sob a forma fluída. O uso desta forma complica o processo de preparação do dispositivo em detrimento da optimização de determinadas características físicas do dispositivo tais como espessura, resiliência e aderência, associadas à sua fácil utilização.

Outras patentes que dizem respeito a dispositivos para a administração por via transdérmica de estradiol são as Patentes Alemãs Nos. 3 315 245 e 3 315 272, Patentes Europeias Nos. 00 13606 e 00 40861 e Patente dos E.U.A. No. 4 438 139.

As patentes que dizem respeito à administração por via transdérmica de opióides em geral e fentanilo ou derivados de fentanilo ou análogos (sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo e alfentanilo) são a patente Europeia No. 017 1742 e as Patentes dos E.U.A. Nos. 4 588 580 e 4 462 539.



A patente dos E.U.A. No. 4 435 180 descreve um dispositivo para a administração por via transdérmica de um medicamento constituído por um corpo de uma mistura de elastómero e medicamento, sob uma forma tal como uma braçadeira ou pulseira que, inerentemente ao seu uso, cria uma força compressiva quando usada de maneira a manter o referido corpo em contínuo contacto com a pele.

Grande parte das técnicas anteriores relacionadas com a administração por via transdérmica de um medicamento focaram as suas atenções sobre a cinética da libertação do medicamento ou estimulador do dispositivo. Por este motivo, a concepção da maior parte dos dispositivos anteriores centrou-se na obtenção da desejada cinética de libertação do medicamento ignorando ou dando apenas uma importância secundária, na maioria dos casos, à concepção de um dispositivo com propriedades mecânicas que tornam mais confortável o seu uso e o tornam mais aceitável do ponto de vista cosmético. Neste aspecto, o presente invento proporciona um dispositivo para a administração por via transdérmica de um medicamento com cinética de libertação do medicamento, resiliência, pouca espessura e, quando permitido, permeabilidade do vapor de água aceitáveis.

DESCRIÇÃO DO INVENTO:

O invento diz respeito a um dispositivo para a administração por via transdérmica de um medicamento sob a forma de uma estrutura laminada sólida adaptada à adesão a uma zona predeterminada de pele lisa que possui propriedades mecânicas que lhe permitem expandir-se e contrair-se em consonância com a expansão e contracção normais da referida zona de pele constituída por:

(a) pelo menos duas lâminas estruturais espaçadas de um polímero resiliente que conferem à estrutura as referidas propriedades mecânicas.

(b) pelo menos uma lâmina de um polímero viscoelástico hidrofóbico em que se encontra facultativamente disperso e, pelo menos parcialmente, dissolvido (i) um medicamento e/ou (ii) um agente que estimula a dissolução do medicamento no polímero viscoelástico hidrofóbico e/ou é um agente que estimula a absorção percutânea que aumenta a permeabilidade da pele ao medicamento, estando a lâmina de polímero viscoelástico hidrofóbico colocada entre as lâminas estruturais, em que a(s) lâmina(s) estrutural(is) subjacentes à(s) lâmina(s) de polímero viscoelástico hidrofóbico não constituem uma barreira, controladora da taxa de administração à difusão do medicamento e/ou agente entre a(s) lâmina(s) de polímero viscoelástico hidrofóbico e a pele; e

(c) uma lâmina de adesivo sensível à pressão farmacologicamente aceitável em que está facultativamente disperso e, pelo menos parcialmente dissolvido (i) o referido medicamento e/ou (ii) o referido estimulante, definindo uma das faces da lâmina adesiva sensível à pressão a superfície basal da estrutura que contacta e adere à zona da pele lisa quando o dispositivo está a uso e não constituindo a referida lâmina adesiva sensível à pressão uma barreira, controladora da taxa de administração, à difusão do medicamento e/ou agente entre o dispositivo e a pele desde que pelo menos uma entre a(s) referida(s) lâmina(s) de polímero viscoelástico hidrofóbico e a lâmina adesiva sensível à pressão contenha o medicamento.

Antes da sua utilização, o dispositivo inclui também uma lâmina de revestimento que cobre a superfície basal da lâmina adesiva sensível à pressão e que pode ser removida do dispositivo

para expôr a superfície basal da lâmina adesiva sensível à pressão.

Nas formas de execução que envolvem um medicamento esteróide, tal como estradiol, ou determinados opióides, tais como fentanilo ou análogos, pode revelar-se necessário o dispositivo constituir uma barreira eficaz à libertação de vapor de água para que a pele permaneça hidratada e portanto mais permeável ao medicamento. Noutras formas de execução que envolvem medicamentos que não exigem a hidratação da pele, os componentes do dispositivo podem ser formados por materiais permeáveis ao vapor de água de modo a que o dispositivo respire.

Um outro aspecto do invento diz respeito a uma composição farmacêutica para a administração por via transdérmica de um medicamento constituída por uma mistura do medicamento com um estimulante da absorção percutânea e caracterizada por o agente estimulador da absorção percutânea ser um éster de ácido gordo ou éter de álcool gordo de um alceno (C_1-C_4)diol em que cada fracção ácido gordo ou álcool gordo do éster ou éter contém 8 a 22 átomos de carbono.



BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 mostra um corte aumentado de uma forma de execução do dispositivo para a administração por via transdérmica de um medicamento de acordo com o invento.

As Figuras 2 e 3 são gráficos do fluxo de fentanilo a partir dos dispositivos descritos nos Exemplos 16 e 19, respectivamente, em função do tempo.

FORMAS DE EXECUÇÃO DO INVENTO

A Figura 1 mostra um dispositivo, designado em geral por 11, que é uma forma de execução do invento concebida para administrar um medicamento, tal como estradiol ou fentanilo, por via transdérmica a uma taxa terapeuticamente eficaz. O dispositivo 11 é uma estrutura laminada com sete camadas adaptadas à adesão a uma área predeterminada de pele lisa. As sete camadas do dispositivo são as seguintes: uma primeira camada estrutural 12 que forma a superfície da face superior do dispositivo; uma camada de polímero viscoelástico hidrofóbico 13; uma segunda camada estrutural 14; uma segunda camada de polímero viscoelástico hidrofóbico 15; uma terceira camada estrutural 16; uma camada adesiva sensível à pressão 17 que contém o medicamento e uma camada de revestimento 18.

As camadas estruturais 12, 14 e 16 são os componentes que conferem à estrutura resiliência e firmeza. Neste contexto, o termo "resiliência" designa a capacidade, apresentada pela estrutura, de recuperar o seu volume e forma após deformação. Esta capacidade é uma função da espessura das camadas, dos seus limites de resiliência e dos seus módulos elásticos. O termo



"firmeza" significa que apesar da sua pouca espessura, a estrutura não se dobra pronta e rapidamente sobre si própria durante o manuseamento normal que antecede a sua aplicação sobre a pele. A resiliência permite que a estrutura possa ser confortavelmente usada sobre zonas da pele, tais como articulações ou outros pontos de flexão que estão normalmente submetidos a tensão mecânica sem que haja ou com pouca probabilidade de a estrutura se destacar da pele devido a diferenças de flexibilidade ou resiliência entre a pele e a estrutura. A firmeza da estrutura diminui a probabilidade de a estrutura se dobrar sobre si própria durante o manuseamento que antecede a aplicação sobre a pele devido a contactos e consequente adesão entre porções da sua superfície adesiva.

Uma ou mais camadas estruturais, podem conter medicamento/estimulante desde que este não torne deficiente a integridade estrutural da(s) camada(s) ou as suas propriedades mecânicas.

Uma ou mais camadas estruturais (12,14,16) ou camadas de polímero viscoelástico hidrofóbico ou suas combinações também podem ser usadas para conferir ao dispositivo um desejável ou necessário grau de oclusão que torna hidratada a zona de pele sobre que o dispositivo foi colocado. Para este papel, seleccionam-se as camadas com níveis de transmissibilidade de vapor de água adequados para tornar o dispositivo oclusivo no grau requerido para a hidratação da pele. Nestas instâncias é preferível o dispositivo permitir pelo menos cerca de 90% de hidratação, com maior preferência cerca de 95% de hidratação da pele, percentagem medida por um indicador dieléctrico de hidratação que pode ser obtido de Dr. Howard Maiback, U.C.S.F. São Francisco, California. Esta oclusividade é desejável quando se administram medicamentos tais como estradiol ou outros esteróides. Se o medicamento

administrado não torna necessário ou desejável a hidratação da pele é preferível usar camadas que permitem que a estrutura respire, isto é, que a pele liberte vapor de água para a atmosfera. Esta respiração contribui para a natureza não oclusiva da estrutura e diminui a probabilidade de irritação da área sobre que será usada a estrutura. No caso do dispositivo 11 as camadas de polímero viscoelástico hidrofóbico 13 e 15 tem o papel principal no carácter oclusivo do dispositivo. Assim, em dispositivo que não necessitam de ser oclusivos, estas camadas podem ser eliminadas caso não sejam necessárias como camadas reservatório, transformando-se assim a estrutura numa estrutura com cinco camadas, ou substituídas por camadas permeáveis ao vapor de água. Em formas de execução do dispositivo não oclusivas a taxa de transmissão de vapor de água (TTVA) da estrutura laminada situa-se entre os valores típicos 11 g/m².h e 18 g/m².h (medidos num evaporímetro à temperatura ambiente e grau de humidade normais, isto é, 20°C e 60% de humidade relativa).

A utilização de uma multiplicidade de lâminas estruturais espaçadas revelou proporcionar melhores propriedades mecânicas que o uso de uma única lâmina estrutural com uma espessura igual à soma das espessuras das lâminas espaçadas. Por este motivo, podem alcançar-se propriedades mecânicas apropriadas com uma estrutura menos espessa utilizando menos elastómero.

São exemplos de elastómeros resilientes que podem ser usados para formar as lâminas 12, 14 e 16 os copolímeros em cadeia de polieter e amida (por exemplo copolímeros PEBAX), os copolímeros em cadeia de polietileno e metacrilato de metilo (EMA), tais como polímeros NUKRELL, poliuretanos tais como PELLATHANE ou ESTANE, elastómeros de silicone e copolímeros em cadeia de poliéster compostos por segmentos duros e moles (por exemplo polímeros HYTREL). As lâminas 12, 14 e 16 podem ser



constituídas pelo mesmo elastômero ou por elastômeros diferentes. De preferência são constituídas pelo mesmo elastômero resiliente. As lâminas estruturais podem ser densas (isto é, não porosas) ou microporosas. A espessura individual de cada uma destas camadas situa-se normalmente entre 10 e 70 micron. As lâminas 14 e 16 não constituem barreiras, controladoras da taxa de administração à difusão quer do medicamento quer, quando presente, do estimulante do dispositivo para a pele (isto é, a taxa de administração não depende da taxa de difusão do medicamento/estimulador através destas lâminas). As lâminas possuem, consoante o elastômero particular, graus variáveis de impermeabilidade relativamente a água.

As camadas 13 e 15 servem: (1) facultativamente, como reservatórios do estimulante e/ou medicamento; (2) como barreiras à libertação de vapor de água pela pele; (3) como resistência a líquidos que vão ser absorvidos devido à fraca solubilidade da água nelas e (4) para proporcionar resiliência e elasticidade adicionais. Nas formas de execução preferidas de um dispositivo para a administração de estradiol estas camadas contêm um estimulante e são constituídas por material adesivo sensível à pressão que é permeável ao estimulante e em que o estimulante é menos solúvel que na camada adesiva sensível à pressão. A incorporação do estimulante nestas camadas impede a retromigração do estimulante da camada adesiva sensível à pressão 17. Nestas formas de execução, as camadas 13 e 15 contêm normalmente entre cerca de 5% e cerca de 15%, em peso, referido ao peso total da camada, de estimulante. A espessura de cada uma das camadas 13 e 15 situa-se normalmente entre 50 e 100 micron.

As camadas 13 e 15 podem ser constituídas pelos polímeros adesivos sensíveis à pressão e hidrofóbicos usados na camada 17 (ver adiante) ou por outros polímeros hidrofóbicos adequados

tais como copolímeros e estireno-butadieno. Nas formas de execução em que uma das ou ambas estas camadas servem como reservatórios de medicamento/estimulante, o polímero deverá ser permeável ao medicamento/estimulante. Nesta instância o polímero terá um coeficiente de difusão e nele o medicamento/estimulante terá uma solubilidade comparável à descrita adiante relativamente à lâmina 17.

A lâmina 17 é composta por um adesivo sensível à pressão contendo facultativamente o medicamento e/ou o estimulante. Quando se usa um adesivo sensível à pressão nas camadas 13 e 15 pode usar-se o mesmo material ou um material diferente na lâmina 17. Quando a lâmina 17 funciona como reservatório de medicamento/estimulante, o coeficiente de difusão do material adesivo usado na lâmina 17 do medicamento/estimulante e a solubilidade do medicamento/estimulador no material são de molde a tornar o polímero permeável ao medicamento/estimulante. São adequados polímeros com coeficientes de difusão (D) superiores a cerca de 10^{-14} cm²/s, geralmente entre 10^{-8} e 10^{-12} cm²/s [determinados a partir das curvas de desabsorção descritas por R.W. Baker e H.K. Lonsdale, Controlled Release: Mechanisms and Rates (Libertação controlada: mecanismos e taxas) em Advances in Experimental medicine and Biology (Progressos da medicina e biologia experimentais), Vol. 47, editado por A.C. Tanquary e R.E. Lacey, Plenum Press, Nova York, 1974] relativamente ao medicamento, estimulante ou combinação dos dois e em que a solubilidade do medicamento/estimulante é superior a cerca de 1 mg/ml, situando-se em geral entre 1 e 50 mg/ml. São exemplos de tipos de polímeros que apresentam a requerida permeabilidade ao medicamento/estimulante e a desejada adesão os polisiloxanos (polímeros de silicone tais como polidimetilsiloxano e polimetilfenilsiloxano), poliacrilatos hidrofóbicos, copolímeros de etileno-vinilacetato plastificados, copolímeros de bloco de amida com baixa massa



molecular (por exemplo copolímeros PEBAX), poliuretanos e polímeros borrachosos tais como poliisobuteno. Preferem-se os polisiloxanos e poliisobutenos.

O termo "medicamento" é usado para descrever o principal ingrediente activo do composto significa um composto ou mistura de compostos biologicamente activos com uma acção terapêutica, profilática ou outra acção farmacológica e/ou fisiológica benéfica sobre o utilizador do dispositivo. São exemplos de tipos de medicamentos que podem ser usados no dispositivo do invento os medicamentos anti-inflamatórios, analgésicos, antiartríticos, antiespasmódicos, antidepressivos, antipsicóticos, tranquilizantes, ansiolíticos, antagonistas de narcóticos, agentes anti-doença de Parkinson, agonistas de colinérgicos, medicamentos anticancerígenos, agentes imunossupressivos, agentes antivirais, agentes antibióticos, supressores de apetite, antieméticos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, agentes anti-enchaceca, vasodilatadores coronários, cerebrais ou periféricos, agentes hormonais, agentes contraceptivos, agentes antitrombóticos, diuréticos, agentes anti-hipertensores, medicamentos cardiovasculares, opióides, etc. Os medicamentos apropriados destes tipos são capazes de permear através da pele quer inerentemente ou em virtude do tratamento da pele com um estimulador da absorção percutânea. Uma vez que as dimensões do dispositivo são limitadas, para ele poder ter aceitação por parte dos pacientes, os medicamentos preferidos são os eficazes em baixas concentrações no fluxo sanguíneo. São exemplos de medicamentos específicos os esteróides tais como estradiol, progesterona, demegestona, promegestona, testosterona e seus ésteres, compostos azotados tais como nitroglicerina e nitratos de isosorbeto, nicotina, clorofeniramina, terfenadine, triprolidina, hidrocortisona, derivados de oxicametais como piroxicam, cetoprofeno, mucopolisacaridases tais como tiomucase, buprenofina, fentanilo, análogos

de fentanilo, naloxone, codeína, di-hidroergotamina, pizotilina, salbutamol, terbutalina, prostaglandinas tais como misoprostol e enprostil, omeprazol, imipramina, benzamidas tais como metoclopramida, escopolamina, péptidos tais como factor desencadeador de crescimento e somatostina, clonidina, di-hidropiridinas tais como nifedipina, verapamil, efedrina, propanolole, metoprolole, espironolactona, tiazidas tais como hidroclorotiazida, flunarizina, iminas de sidnona tais como molisidomina, polisacridos sulfatados tais como fracções de heparina e os sais destes compostos com ácidos ou bases farmacêuticamente aceitáveis, consoante o caso. O medicamento pode estar total ou parcialmente dissolvido no adesivo sensível à pressão. A carga de medicamento contida no adesivo dependerá do tempo de duração do dispositivo situando-se em geral entre cerca de 1% e cerca de 20%, em peso, referido ao peso total da mistura.

Uma vez que a inerente permeabilidade da pele e alguns medicamentos tais como estradiol e fentanilo é demasiado baixa para permitir que passem níveis terapêuticos destes medicamentos através de uma área razoavelmente dimensionada de pele lisa, é necessário administrar conjuntamente com estes medicamentos um estimulante da absorção percutânea. Em conformidade, encontra-se presente na camada 17, em conjunto com o referido medicamento (e facultativamente numa ou mais das camadas 12, 13, 14, 15 e 16) um estimulante da absorção percutânea. Além de afectar a permeabilidade da pele ao medicamento, o estimulante pode ainda aumentar a solubilidade do medicamento no adesivo e assim aumentar a permeabilidade do adesivo ao medicamento.

O requerente descobriu que os ésteres de ácido gordo (monoéster, diéster e suas misturas ou éteres de álcool gordo (monoéter, diéter e suas misturas) de alcano C_2 - C_4 -diois em que cada fracção ácido gordo/álcool do éster/éter tem cerca de 8 a 22



átomos de carbono e tem cadeia linear ou ramificada, de preferência linear, está saturado ou tem 1 ou 2 locais de insaturação olefínica e tem 0 a 2 grupos hidroxilo, são compatíveis do ponto de vista físico com o tipo de polímero hidrofóbico requerido, aumentam a solubilidade do estradiol no referido polímero e estimulam a permeabilidade da pele ao estradiol quando co-administrados à pele. Preferem-se os ésteres e éteres de alcanodíois de cadeia linear cujos grupos hidroxilo se situam em átomos de carbono terminais. Preferem-se em particular os monoésteres e diésteres de propileno glicol. São exemplos destes ésteres e éteres octanoato de etileno glicol, monolaurato de etileno glicol, dilaurato de etileno glicol, mono-eicosanato de etileno glicol, monoestearato de etileno glicol, dioleato de etileno glicol, monolinoleato de etileno glicol, monolaurato de propileno glicol, dilaurato de propileno glicol, monopalmitato de propileno glicol, monoestearato de propileno glicol, monooleato de propileno glicol, monodecanoato de butileno glicol, monolaurato de butileno glicol, monopalmitato de butileno glicol, monoestearato de butileno glicol, éter 2-hidroxietil-octílico, éter 2-hidroxietil-laurílico, éter 2-hidroxietil-hexadecílico, éter 2-hidroxietil-eicosílico, éter 3-hidroxipropil-laurílico, éter 3-hidroxipropil-tetradecílico, éter 3-hidroxipropil-octadecílico, éter 4-hidroxibutildodecílico e éter 4-hidroxibutil-octadecílico. O estimulante está disperso no dispositivo em quantidades suficientes para proporcionar quantidades funcionais de estimulante no decurso do tempo de duração pretendido para o dispositivo. A carga do estimulante na camada 17 situa-se em geral entre 2% e 20% em peso, referido ao peso total da mistura.

É importante distinguir estes tipos de estimulantes (isto é, ésteres de ácido gordo e outros) de estimulantes do tipo solvente (isto é, álcool, dimetilsulfóxido, etc.). Estes últimos permeam através da pele para o sangue em circulação enquanto que



os do tipo éster penetram na pele para interagir com esta membrana mas não permeam a pele (W.A. Ritschell, Angew. Chem. Edição Internacional (1969) 8:699). Esta distinção também foi em estudos de permeação da pele usando sistemas preparados com quantidades variáveis de monolaurato de propileno glicol (MLPG) tal como se descreve nos exemplos. A este respeito verificou-se que o PLPG comercial usado nos exemplos continha quantidades substanciais, isto é, até 40%, em peso/ do dilaurato (DLPG). O MLPG comercial também pode conter quantidades secundárias (por exemplo até cerca de 10% a 15%, em peso) de outros ingredientes tais como laurato de metilo ou propileno glicol. Assim, o termo MLPG, tal como é usado nos exemplos significa MLPG comercial. Usando um método de cromatografia com gás (Capilar de Análise Rápida da Hewlett Packard), dimetil siloxano de ligação cruzada 12,5 m x 0,2 mm ID, orifício injetor 200°C, forno de coluna, 70-200°C a 20°C/min com período estável inicial de 2 minutos a 70°C e período estacionário final de 5 minutos a 200°C, detector 200°C; gás suporte hélio com fluxo gasoso total de 18 ml/minuto; detecção FID, atenuação 2×10^{-12}) com um limite de detecção inferior a 50 ng/ml, não foi detectada qualquer permeação de MLPG através da pele.

Saliente-se que outros estimulantes de absorção percutânea tais como os referidos nas Patentes dos E.U.A. Nos. 4 379 454 e 4 568 343 podem ser administrados em conjunto com o estradiol para aumentar a permeabilidade da pele ao estradiol. Neste caso, o estimulante deverá ser compatível a nível físico (isto é, não deverá expandir-se) com os componentes da(s) camada(s) em que está incorporado e a sua volatilidade, a temperaturas normais de utilização, deverá ser de molde a permitir que o dispositivo possa existir no estado sólido.

Evidentemente, quando o dispositivo de acordo com o invento é usado para administrar outros medicamentos que não



estradiol ou fentanilo em relação a que a permeabilidade da pele é demasiado baixa para permitir a passagem de quantidades terapêuticas, os ésteres ou éteres atrás descritos ou estimulantes conhecidos (ver, por exemplo, as patentes atrás mencionadas e as referências citadas nas patentes mencionadas) serão incluídos no dispositivo e coadministrados com o medicamento. Inversamente, quando o dispositivo é utilizado para administrar um medicamento em relação a que a permeabilidade da pele é inerentemente suficiente para passar quantidades terapêuticas, não é necessário co-administrar um estimulante. Assim, em termos gerais, a inclusão de um estimulante no dispositivo é facultativa sendo função do medicamento particular que está a ser administrado.

Quando a camada 17 é o reservatório principal do medicamento a sua espessura dependerá do tempo de duração pretendido para o dispositivo. Camadas mais espessas (e, por conseguinte, maior quantidade de medicamento e, quando presente, de estimulante) serão usadas para prolongar o tempo de duração. No caso do estradiol, o dispositivo típico será concebido de modo a ter um tempo de duração real de 3 a 14 dias, enquanto que no caso do fentanilo o tempo de duração real será de 1 a 7 dias. Em formas de execução contendo estradiol a espessura da camada reservatório situar-se-á normalmente entre cerca de 50 a 100 micron, de preferência 50 e 75 micron enquanto que nas formas de execução contendo fentanilo ela se situará normalmente entre cerca de 25 e 150 micron.

O dispositivo 11 não inclui meios de controle da taxa de administração quer do medicamento quer do estimulante à pele. Em vez disso e no caso de um dispositivo contendo estradiol ou fentanilo e utilizando MLPG como estimulante, o estradiol/fentanilo é administrado à pele a uma taxa excessiva relativamente à capacidade de absorção por parte da zona de pele tratada enquanto

que o MLPG é administrado à pele em quantidades suficientes para permitir a necessária interacção com a pele. O sistema não controla quer a taxa de administração de estradiol/fentanilo quer de MLPG. Ao contrário do que sucede com o etanol, o aumento das concentrações e actividades termodinâmicas do MLPG no sistema não aumenta apreciavelmente o fluxo de estradiol/fentanilo para além de uma concentração limite de MLPG situada entre 6% e 10% na camada adesiva. Para concentrações de MLPG iguais ou superiores a este nível a permeação da pele pelo estradiol/fentanilo torna-se essencialmente estacionária e independente da força motriz do MLPG no sistema ou da carga de estradiol que excede o nível limite necessário à saturação de equilíbrio em todas as camadas e componentes da estrutura.

Note-se que as concentrações do medicamento/estimulante nas camadas atrás especificadas são as existentes no fim do processo de preparação e que estas concentrações podem variar ao atingirem o equilíbrio em conformidade com parâmetros de solubilidade.

Antes de ser utilizado, o dispositivo 11 inclui uma camada de revestimento 18. Imediatamente antes de ser aplicado, esta camada é descolada do dispositivo para expor a camada 17. O material que a compõe é normalmente impermeável ao medicamento/estimulante e inerentemente descolável ou tornado descolável mediante técnicas tais como o tratamento com silicone ou fluoro-carbono.

A taxa de administração do medicamento/estimulante do dispositivo para a circulação dependerá do medicamento/estimulante particular em causa e da área da superfície basal (a área que contacta a pele) do dispositivo. No caso do estradiol usado para tratar sintomas de pós-menopausa ou de osteoporose, o



dispositivo deverá fornecer estradiol suplementar (para além do nível de base no paciente) para se obterem níveis de estradiol no plasma estacionários entre cerca de 20 e 80 pg/ml. No caso do fentanilo usado para aliviar dores pós-operatórias ou crónicas. O dispositivo deverá fornecer quantidades de fentanilo suficientes para se obterem níveis de fentanilo no plasma estacionários entre 2 e 10 mg/ml. Testes in vitro tais como os descritos em Medical Device and Diagnostic Industry (Indústria de dispositivos médicos e diagnósticos) (1985) 8, 35-42 podem ser usados para estimar o fluxo do medicamento através da pele de cadáveres humanos a partir de dispositivos do invento. O fluxo de estradiol obtido a partir do dispositivo 11 situa-se normalmente entre 0,05 e 0,4 ug/cm²/h, mais geralmente entre 0,1 e 0,2 ug/cm²/h. No caso do fentanilo, o fluxo situa-se normalmente entre 0,2 e 45 ug/cm²/h. A área da superfície basal do dispositivo é geralmente de 2,5 a 50 cm².

Uma vez que o dispositivo 11 não tem elementos fluídos (isto é, é um dispositivo sólido às temperaturas normais de utilização, ou seja, abaixo de cerca de 40°C), ele é facilmente preparado mediante técnicas de moldagem e laminação convencionais. Podem usar-se películas comercializadas para as camadas estruturais 12, 14 e 16 e para a camada de revestimento 18. Consoante a composição das camadas estruturais, as camadas poliméricas hidrofóbicas podem ser formadas directamente sobre aquelas por moldagem em solução. Alternativamente, as camadas poliméricas hidrofóbicas podem ser moldadas sobre camadas de revestimento temporárias e depois laminadas sobre as camadas estruturais. O adesivo sensível à pressão é misturado com o medicamento e estimulante usando solventes e equipamento de mistura adequados e depois moldado sobre a camada 18. O conjunto pode ser depois laminado em conjunto. A laminação pode ser realizada pelos processos conhecidos da ligação térmica,

ligação por meio de solventes ou mediante adesivos. Os dispositivos com a área desejada para a superfície basal podem ser cortados ou preparados por outro processo a partir da estrutura laminada assim obtida.

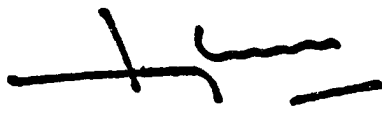
Os exemplos que se seguem ilustram o invento. Não pretendem limitar de forma alguma o âmbito do invento. Salvo referência em contrário, as proporções mencionadas nos exemplos são % em peso.



EXEMPLO 1

Dissolveu-se uma mistura adesiva sensível à pressão contendo medicamento, contendo estradiol (E2), monolaurato de propileno glicol (MLPG, Scher, o MLPG da Scher contém cerca de 607, de monolaurato de propileno glicol, 307, de dilaurato de propileno glicol e 10% de laurato de metilo), e 85% de polidimetil siloxano (PDMS, Dow Corning Medical Grade Adhesive 355) com triclorotrifluoroetano (freon) obtendo-se uma mistura com 50% de sólidos. Preparou-se uma camada reservatório de medicamento, adesiva sensível à pressão moldando a solução de polímero medicamento sobre uma película revestida a fluorocarboneto (3M, 1022) usando uma faca Gardner com um intervalo de 150 micron. Evaporou-se o freon para se obter uma película adesiva sensível à pressão contendo medicamento com 75 micron de espessura. A película-reservatório de medicamento sensível à pressão é laminada para dar origem a uma película de poliuretano elástica (Medifilm 426, Scholler, 25 micron de espessura) que forma o laminado reservatório de medicamento (L1).

Preparou-se uma camada poliisobuteno oclusiva-resiliente (PIB, L-100, Exxon, Lm-MS Exxon, H-1900, Amoco na proporção ponderal 1:3:1) mediante moldagem em solução de uma solução de PIB, contendo 90% de PIB e 10% de MLPG e dissolvida com hexano para se obter um total de 32% de sólidos, com uma faca Gardner com um intervalo de 500 micron sobre uma película de poliéster revestida a fluorocarboneto (3M, 1022). Evaporou-se o hexano para se obter uma camada viscoelástica de PIB com 75 micron de espessura. Laminou-se sobre a camada de PIB uma película Medifilm 426 com 25 micron de espessura para se obter o laminado oclusivo-elástico (L2).



Preparou-se uma estrutura laminada com 7 camadas mediante, em primeiro lugar, a remoção da película de poliéster da lâmina L2 e a laminação da camada de PIB exposta sobre a superfície Medifilm 426 de uma lâmina L2 idêntica (laminação conjunta de dois laminados L2). A película de poliéster do laminado resultante é depois removida e a superfície de PIB exposta é laminada sobre a superfície Medifilm 426 do laminado L1, servindo a película de poliéster do laminado L1 como o revestimento de libertação do sistema de 7 camadas.

A estrutura laminada final foi cortada por cunho de modo a encaixar em células de difusão e determinou-se o fluxo estacionário de E2, através da pele de cadáveres humanos. Verificou-se ser 0,15 a 0,17 $\text{ug/cm}^2/\text{h}$ para um sistema a 32°C usando os métodos descritos em "Medical Device and Diagnostic Industry" (Industria de dispositivos médicos e diagnósticos) (1985), 8, 35-42. Não foi detectado qualquer fluxo de MLPG através da pele usando o método de cromatografia de gás atrás mencionado.

A libertação in vitro de E2 a partir do sistema de 7 camadas foi determinada, por meio de um aparelho reciprocador da dissolução (Método de Teste de Dissolução USP) a 32°C, como sendo função da raiz quadrada do tempo no decurso de 7 dias com uma libertação cumulativa total de 190 ug/cm^2 em 7 dias (o fluxo era de 14,66 $\text{ug/cm}^2/\text{h}^{1/2}$). A estrutura laminada era translúcida e elástica permitindo, ao ser usado, a distensão do sistema concomitante com a da pele. O sistema foi usado continuamente durante 7 dias, sobre pontos de flexão da pele (tais como o pulso) sem se deslocar da pele.



EXEMPLO 2

Preparou-se uma estrutura laminada com 7 camadas oclusiva-elástica pelo processo descrito no Exemplo 1 mas usando 14% de MLPG no laminado L1 em vez de 10% de MLPG. Foi determinado o fluxo através da pele in vitro que era de $\sim 0,15 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$.

EXEMPLO 3

Preparou-se uma estrutura laminada com 7 camadas oclusiva-resiliente pelo processo descrito no Exemplo 1 ms substituindo o Medifilm 426 por Medifilm 810 e alterando o teor de E2 para 2,0% e 5,5% em L1 e L2, respectivamente. A camada adesiva é composta por 10% de MLPG, 4% de óleo de silicone (Medical Fluid 360, Dow Corning) e 84% de PDMS. A camada adesiva L2 é composta por 10% MLPG, 4% de óleo de silicone e 80,5% PDMS em vez de 10% de MLPG e 90% de PIB.

Determinou-se o fluxo através da pele in vitro que era aproximadamente $0,14 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$. No decurso de um estudo de utilização durante 4 dias obtiveram-se níveis constantes no plasma, para laminados de 20 e 30 cm^2 , de aproximadamente 25 e 32 pg/ml, respectivamente, em paciente femininos na pós-menopausa.

EXEMPLO 4

Preparou-se uma estrutura laminada com 5 camadas de forma semelhante à descrita no Exemplo 1. A camada poliéster de L2 foi removida e a superfície de PIB exposta foi laminada sobre a superfície de Medifilm 426 de L1, servindo a camada de poliéster de L1 como revestimento do laminado final.



Testou-se o laminado final em relação ao fluxo de E2 através da pele, do modo descrito no Exemplo 1, sendo o fluxo determinado $\sim 0,12 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$.

EXEMPLO 5

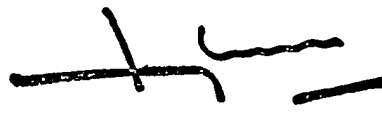
Preparou-se uma estrutura laminada com 5 camadas de forma semelhante à do Exemplo 2. A camada de poliéster de L2 foi removida e a superfície de PIB exposta foi laminada sobre a superfície de Medifilm 426 de L1, servindo a camada de poliéster de L1 como revestimento do laminado final.

O laminado final foi testado em relação ao fluxo de E2 através da pele sendo o fluxo determinado $\sim 0,15 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$.

Alcançou-se uma concentração constante no plasma após um período de utilização de laminados com 20 e 30 cm^2 durante 7 dias. Os níveis no plasma situam-se aproximadamente entre 30 e 45 pg/ml, respectivamente, em pacientes femininos na pós-menopausa.

EXEMPLOS 6 e 7

Prepararam-se dispositivos oclusivos-resilientes com 7 e 5 camadas pelos processos dos Exemplos 1 e 4 mas substituindo o Medifilm 426 por Medifilm 810 (película de amida de poliéster de 25 micron de espessura). O fluxo a partir do dispositivo das camadas determinado era $\sim 0,14 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$.



EXEMPLOS 8 e 9

Prepararam-se dispositivos oclusivos-resilientes com 7 e 5 camadas pelos processos dos Exemplos 6 e 7 mas substituindo o Medifilm 810 por Medifilm 910 (copolímero metacrilato de polietileno de 25 micron de espessura). O fluxo a partir do dispositivo de 5 camadas determinado era $\sim 0,11 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$.

EXEMPLOS 10, 11 e 12

Prepararam-se estruturas laminadas oclusivas-resilientes pelo processo descrito no Exemplo 1 mas substituindo o E2 por progesterona, demegestona ou promegestona no adesivo-reservatório de medicamento sensível à pressão.

EXEMPLOS 13, 14 e 15

Prepararam-se estruturas laminadas oclusivas-resilientes, pelo processo descrito no Exemplo 1 contendo 2,5% de E2 e 2,5% de progesterona ou de demegestona ou de promegestona no adesivo-reservatório de medicamento sensível à pressão.

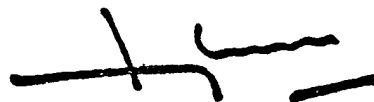
EXEMPLO 16

Dissolveu-se um polímero-reservatório de medicamento contendo 3,5% de uma base fentanilo e 96,5% de PIB em n-hexano para se obter uma solução com 33% de sólidos. Preparou-se uma lâmina-reservatório de medicamento moldando a solução de polímero-reservatório de medicamento sobre uma película de poliéster revestida com fluorocarboneto (3M, 1022) usando uma lâmina de

moldagem de 190 micron. Evaporou-se o hexano obtendo-se uma película-reservatório com 63 micron de espessura. A película-reservatório foi então laminada sobre uma película estrutural constituída por uma película de poliéster com 12,5 micron de espessura de modo a que a película de poliéster possa servir de tira de revestimento da estrutura lâmina estrutural de suporte/-lâmina-reservatório de medicamento externa (L1).

Dissolveu-se um adesivo sensível à pressão constituído por 15% de uma base fentanilo, 3,5% de MLPG (Scher), 2,5% de óleo de silicone (100 centistoke, Dow Corning Medical Fluid) e 92,5% de polidimetilsiloxano resistente a amina (Dow Corning X7-2900) com triclorotrifluoroetano (freon) para se obter uma solução com 50% de sólidos. Moldou-se o adesivo, usando um aplicador de película húmida Gardner com um intervalo de 150 micron, sobre uma película de poliéster revestida a fluorocarboneto (3M,1022) e evaporou-se o solvente para se obter uma camada de adesivo de contacto com 75 micron de espessura. O adesivo foi laminado sobre um segundo suporte estrutural permeável ao vapor de água constituído por Medifilm 428 ou 827 com 12,5 micron de espessura de modo a que a película de poliéster actuasse como tira de revestimento da estrutura laminada suporte estrutural/adesivo/tira de revestimento (L2).

Removeu-se a tira de revestimento de poliéster revestido a fluorocarboneto e laminou-se a superfície do reservatório de medicamento de L1 à superfície de Medifilm 428 ou 827 de L2 para se obter a estrutura laminada final em que a película de poliéster de L2 actua como tira de revestimento descolável do laminado final. Deixou-se o laminado atingir o equilíbrio durante uma semana antes de se determinar o fluxo através da pele.



O laminado foi cortado por cunho de modo a encaixar em células de difusão e determinou-se o fluxo estacionário de base fentanilo através da pele de cadáver a 32°C que era 9,7 ug/cm²/h. Indica-se na Figura 2 o fluxo de fentanilo como função do tempo. Manteve-se a pele num estado perfeito usando tampão fosfato (pH=6,0) como fluido receptor. A quantidade cumulativa de base fentanilo libertada por dissolução in vitro a 25°C era dependente da raiz quadrada do tempo no decurso de 48 horas (coeficiente de correlação = 0,99, declive = 79,4 g/cm²/h^{1/2}) sugerindo que a difusão da base fentanilo era controlada pela membrana (pele).

EXEMPLO 17

Preparou-se uma estrutura laminada pelo processo descrito no Exemplo 16 mas sem incluir camada estrutural, isto é, Medifilm 827 ou 428. Obteve-se um fluxo estacionário através da pele de 17,5 ug/cm²/h com este dispositivo. Duplicou-se o fluxo de fentanilo através da pele mediante a remoção da camada de Medifilm da estrutura laminada. Este facto pode dever-se à absorção de MLPG ou de base livre fentanilo pela camada de Medifilm.

EXEMPLO 18

Preparou-se um dispositivo monolítico constituído por 3,2% de base fentanilo, 1,2, 2,5 ou 5% de MLPG, 2,5% de óleo de silicone e 89,3 a 93,1% de polidimetilsiloxano resistente a amina que também actua como adesivo. A concentração de fentanilo era superior à de saturação (isto é, actividade termodinâmica unitária) nas formulações com 1,2 a 2,5% de MLPG enquanto que na formulação com 5% de MLPG a concentração é aproximada da de

saturação. Fizeram-se estudos de permeação da pele como os descritos no Exemplo 16. A acção da concentração de MLPG sobre o fluxo de fentanilo através da pele de cadáver humano encontra-se resumida na tabela seguinte.

% MLPG	Fluxo de fentanilo através da pele (ug/cm ² /h)	(h)
--------	--	-----

5,0	28,0	0,58
2,5	45,5	0,51
1,2	22,9	0,38

Como se indica, o fluxo de fentanilo aumenta quando a concentração de MLPG aumenta de 1,2 para 2,5%. No entanto, o fluxo diminui quando a concentração aumenta para 5%. Parece que a baixas concentrações de MLPG o fluxo de fentanilo através da pele é controlado pelo solvente (controlo pela camada de difusão) enquanto que o fluxo a partir de soluções saturadas aumenta com concentrações crescentes de MLPG. À medida que a fracção de MLPG aumenta, o fluxo é controlado pela membrana causando uma diminuição do fluxo de fentanilo.



EXEMPLO 19

Preparou-se um dispositivo monolítico semelhante ao do Exemplo 18 usando PIB, 0 a 8,6% de MLPG e 3,5% de base fentanilo. Fizeram-se estudos de permeação da pele como os descritos no Exemplo 16. Indicam-se os fluxos de fentanilo através da pele a partir de cada uma das formulações diferentes na Figura 3. A acção da concentração de MLPG sobre o fluxo de fentanilo através da pele de cadáver é resumido na tabela seguinte.

MLPG	Base fentanilo %	Fluxo de fentanilo através da pele (ug/cm ² /h)	(h)
0	2,5	8,71	0,67
2,0	2,5	11,9	0,18
8,6	2,5	11,8	0,1
5,0	5,0	15,2	0,1

Conclui-se destes dados que o fluxo de fentanilo aumenta 27% (11,9-8,71:11,9) quando se incorporam no PIB 2% de MLPG. No entanto, o fluxo de fentanilo a partir da formulação com PIB é consideravelmente inferior ao fluxo a partir da formulação com polidimetilsiloxano resistente a amina (Exemplo 18). Este facto pode dever-se a uma actividade termodinâmica do fentanilo em PIB inferior à do fentanilo em polidimetilsiloxano resistente a amina uma vez que o fentanilo tem uma solubilidade superior em PIB devido à sua lipofilicidade superior.

EXEMPLOS 20 e 21

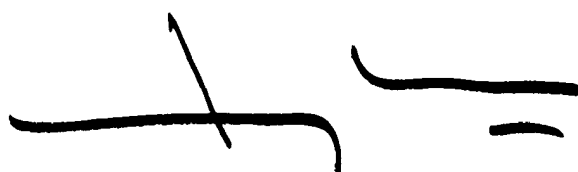
Prepararam-se estruturas com três camadas com uma lâmina-reservatório de medicamento, constituída por 2,5% de base fentanilo, 1,5% de MLPG e 96% de polímero acrilato, e um adesivo sensível à pressão, constituído por 1,5% de base fentanilo, 1,5% de MLPG, 2,5% de óleo de silicone (100 centistoke) e 94,5% de polidimetilsiloxano resistente a amina. O polímero acrilato é constituído por 1 parte de copolímero de acrilato Gelva 737 e 2 partes de polímero de acrilato Gelva 788 (Monsanto). Os dispositivos são tornados quer oclusivos com película de poliéster revestida a fluorocarboneto (3M, 1220) quer de suporte ou não-oclusivos usando cadeia copolimérica de amida e poliéter com 25 micron de espessura (Medifilm 827). O dispositivo não oclusivo permite a libertação não constrangida de vapor de água da zona de pele sobre que era usado para a atmosfera.

O fluxo de fentanilo através da pele a partir de um sistema oclusivo era de $2,96 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$ enquanto que o fluxo a partir de um sistema não oclusivo era de $0,37 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$. O fluxo de fentanilo a partir do sistema não oclusivo é inferior devido à desidratação da pele. Apesar de o fluxo de fentanilo a partir do sistema não oclusivo diminuir significativamente, manteve-se um fluxo estacionário de $0,37 \text{ ug/cm}^2/\text{h}$ durante um período que atingiu 72 horas.

As modificações dos métodos atrás descritos de executar o processo do invento que sejam óbvias para os especialistas da técnica de preparação de dispositivos de administração de um

medicamento por via transdérmica são consideradas como abrangidas pelas reivindicações apenas.

Lisboa, 27 de Julho de 1993

A handwritten signature in black ink, consisting of a long horizontal stroke with a diagonal line crossing it from the bottom left to the top right, followed by a short horizontal stroke.

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.ª
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica que inclui um corpo que contém um medicamento e um estimulador da absorção percutânea caracterizado por o estimulador da absorção percutânea ser um éster de ácido gordo ou um éter de álcool gordo de um alcanodiol C_2-C_4 em que cada fracção ácido gordo ou álcool gordo do éter contém 8 a 22 átomos de carbono.

2. Dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser um esteróide.

3. Dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o medicamento ser estradiol.

4. Dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser fentanilo ou um seu análogo.

5. Dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 ou 4 caracterizado por o alcanodiol ser propileno glicol.

6. Dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o éster de ácido gordo de propileno glicol ser um monoéster, um diéster ou uma sua

mistura.

7. Dispositivo para a administração de um medicamento por via transdérmica de acordo com as reivindicações 5 ou 6, caracterizado por cada uma das fracções ácido gordo conter 12 átomos de carbono.

8. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para a administração de um medicamento por via transdérmica caracterizado por se incluir na referida composição uma mistura do medicamento e de um estimulador da absorção percutânea, em que o estimulador da absorção percutânea é um éster de ácido gordo ou éter de álcool gordo de um alcanodiol C_2-C_4 em que cada uma das fracções ácido gordo ou álcool gordo do éster ou éter contém 8 a 22 átomos de carbono.

9. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o medicamento ser um esteróide.

10. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o medicamento ser estradiol.

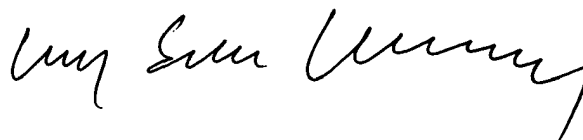
11. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o medicamento ser fentanilo ou um seu análogo.

12. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 8, 9, 10 ou 11, caracterizado por o alcanodiol ser propileno glicol.

13. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o éster de ácido gordo de propileno glicol ser um monoéster, um diéster ou uma sua mistura.

14. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 12 ou 13, caracterizado por cada uma das fracções ácido gordo conter 12 átomos de carbono.

Lisboa, 27 de Julho de 1993



LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

Handwritten signature or mark.

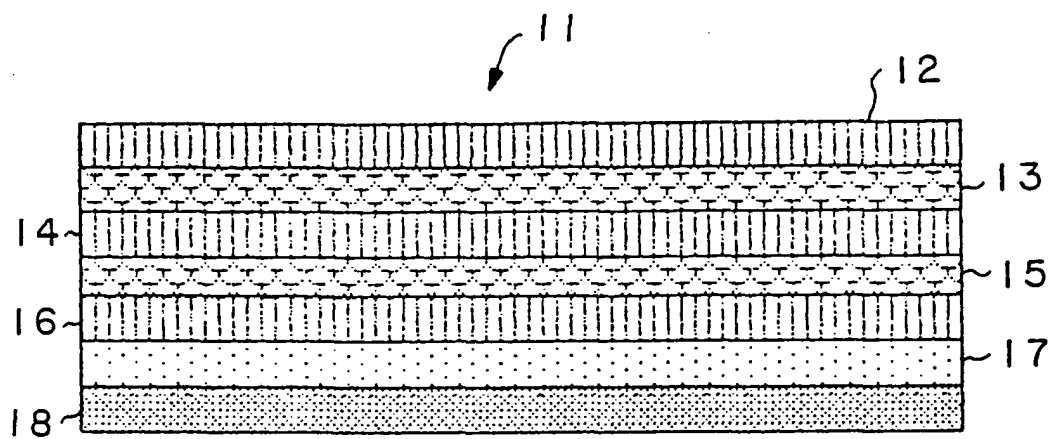


FIG. 1

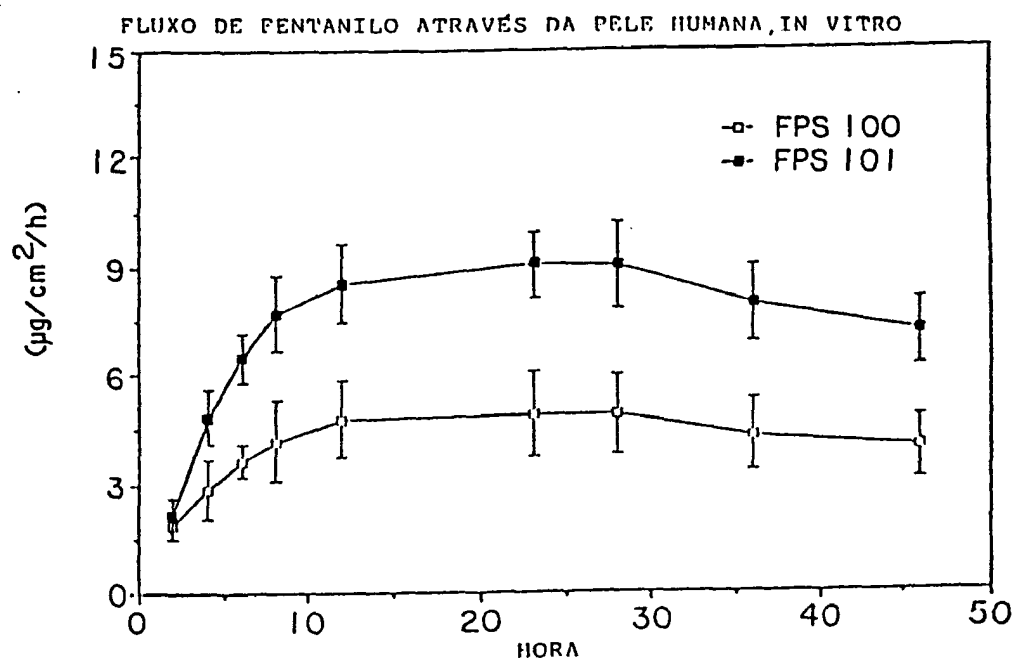


FIG. 2

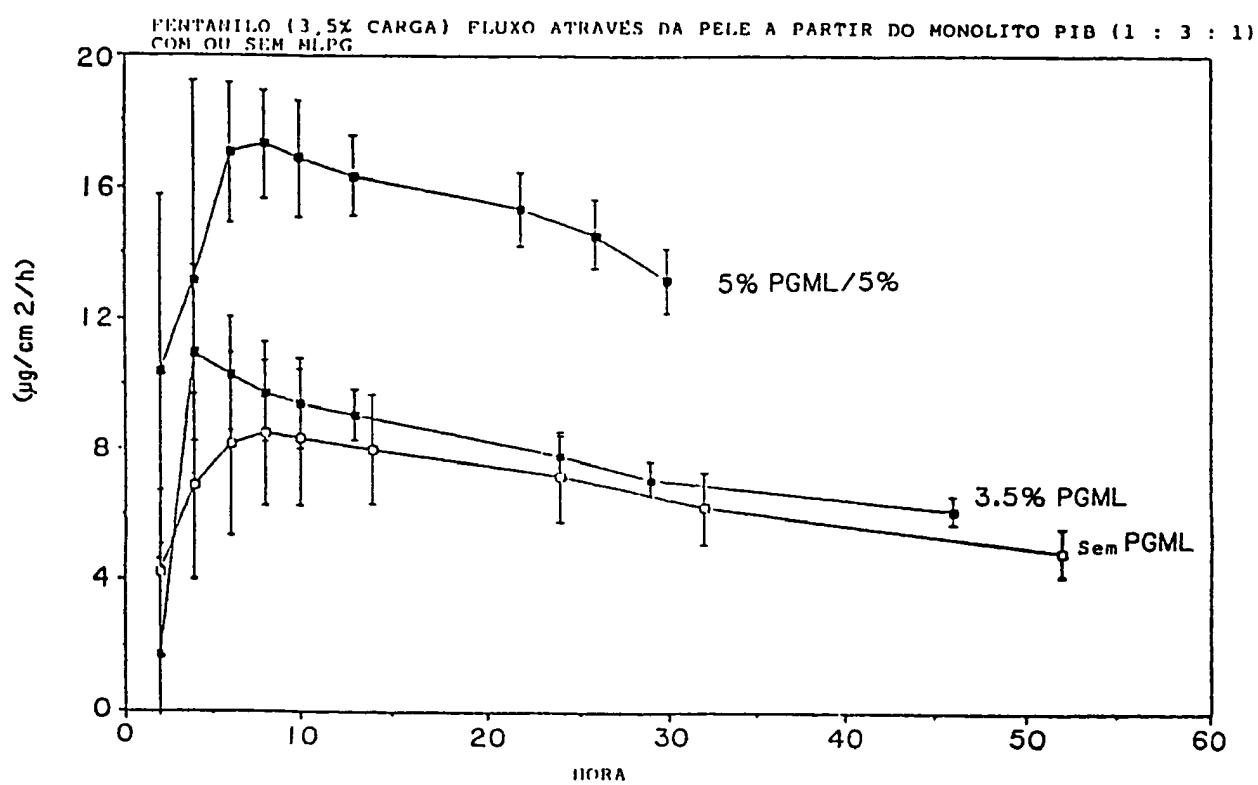


FIG. 3