



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

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

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
PAT. No. 101.153			
Requerente (71) NOVEN PHARMACEUTICALS, INC., norte-americana, industrial, com sede em 13300 S.W. 128th Street, Miami, Florida 33131, Estados Unidos da America do Norte			
Inventores (72): JESUS MIRANDA e STEVEN SABLITSKY residentes nos Estados Unidos da America do Norte			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
Epígrafe: (54) "SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS BASEADO EM PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE E MÉTODO PARA ALTERAR A CONCENTRAÇÃO DE SATURAÇÃO DE DROGAS"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)			
O presente invento diz respeito ao método para o ajustamento da concentração de saturação de uma droga numa composição transdérmica para aplicação à derme, que compreende a mistura de de polímeros tendo diferentes parâmetros de solubilidade, de modo a regular a administração da droga. Isto resulta na capacidade de se atingir uma taxa de permeação pré-determinada da droga na e através da pele. Num modelo de realização, uma composição dérmica do presente invento compreende uma droga, um polímero acrilato, e um polissiloxano. As composições dérmicas podem ser produzidas por intermédio de uma variedade de métodos conhecidos na preparação de preparações adesivas contendo drogas, incluindo a mistura dos polímeros, droga, e ingredientes adicionais em solução, seguida pela remoção dos solventes do processamento. O método e e composição deste invento permitem a carga seleccionável de uma droga numa formulação dérmica e o ajustamento da taxa de administração da droga a partir da composição através da derme, enquanto se mantêm propriedades aceitáveis de corte, aderência e adesão à pele.			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



O invento diz respeito, na generalidade, a sistemas de administração de drogas, e mais particularmente, a uma composição transdérmica de administração de drogas em que é utilizada uma mistura de polímeros para afectar a taxa de administração de drogas a partir da composição. Mais especificamente, uma pluralidade de polímeros, tendo diferentes parâmetros de solubilidade, de preferência imiscíveis uns com os outros, ajustam a solubilidade da droga num sistema adesivo polimérico formado pela mistura e regula a administração da droga a partir da composição e através da pele.

A utilização de uma composição transdérmica, por exemplo um adesivo sensível à pressão contendo um medicamento, nomeadamente uma droga, como meio para controlar a administração da droga através da pele a uma taxa essencialmente constante, é bem conhecida. Tais sistemas de administração conhecidos envolvem a incorporação de um medicamento num suporte, tal como uma matriz polimérica e/ou uma formulação adesiva sensível à pressão. O adesivo sensível à pressão deve aderir eficazmente à pele e permitir a migração do medicamento a partir do suporte através da pele e para a circulação sanguínea do paciente.

Muitos factores influenciam o modelo e a eficácia de produtos para administração de drogas de libertação prolongada ou controlada, e sistemas de administração dérmica em geral, incluindo propriedades da droga, taxa de administração óptima, local(ais) alvo, tipo de terapia (a curto prazo ou crónica), concordância do paciente, etc. De entre as propriedades da droga que são conhecidas por influenciar a taxa de libertação ou permeação, ou ambas, na pele, são exemplo as propriedades físico-químicas, incluindo dimensão, forma e volume moleculares;

solubilidade (quer no sistema de administração quer através da pele); características de partilha; grau de ionização; e propensão para ligação a proteínas.

Quando a droga está contida num suporte, por exemplo, um adesivo sensível à pressão para administração transdérmica, a taxa de administração pode ser afectada pela taxa de libertação da droga a partir do suporte, bem como pela taxa de passagem da droga através da pele. Estas taxas variam de droga para droga e de suporte para suporte. Têm sido propostas, na técnica anterior, várias equações matemáticas para descrever teoricamente os fundamentos dos fenómenos de transferência de massa envolvidos na difusão através de um suporte e desenvolvimento de um fluxo através de uma membrana tal como a pele.

Os sistemas transdérmicos de libertação de drogas podem ser divididos em dois grupos gerais: dispositivos controlados pelo sistema e dispositivos controlados pela pele. Com os dispositivos controlados pela pele, a administração de droga da rede é controlada pela taxa de permeação da droga através da pele. Os sistemas controlados pela pele podem ainda ser subdivididos em dispositivos monolíticos e dispositivos de reservatório.

Na generalidade, os sistemas monolíticos compreendem uma droga dispersa ou dissolvida numa matriz constituída por um material polimérico homogéneo de, a título exemplificativo, adesivo de silicone, borracha de silicone, adesivo acrílico, polietileno, poli-isobutileno, cloreto de polivinilo, nylon, ou análogos. A droga é dissolvida na matriz polimérica até se atingir a sua concentração de saturação. Qualquer droga adicional permanece dispersa dentro da matriz. À medida que a droga é removida da superfície da matriz, mais droga se difunde do interior em resposta à diminuição da concentração à superfície. A

taxa de libertação na é, portanto, constante ao longo do tempo, mas, em vez disso, diminui gradualmente à medida que a concentração da droga diminui.

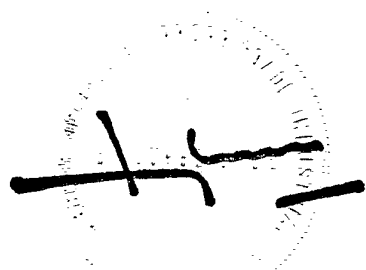
O fluxo, ou a taxa de absorção percutânea através da pele, é descrito pela primeira lei da difusão de Fick:

$$J = -D(dC_m/dx)$$

onde J representa o fluxo em g/cm²/s, D representa o coeficiente de difusão da droga através da pele em cm²/s, e dC_m/dx representa o gradiente de concentração do agente activo através da pele.

A fim de modificar a taxa de libertação a partir de um dispositivo transdérmico monolítico e para a derme, a técnica anterior tem concentrado a sua atenção na selecção de uma matriz específica de um único polímero ou de uma mistura de polímeros (miscíveis) solúveis. Exemplos ilustrativos são os novos polímeros descritos na Patentes dos E.U.A. Nos. 4 896 920 e 4 751 087. Há uma necessidade, na técnica, de modificar a taxa de administração, enquanto se utilizam componentes poliméricos comercialmente disponíveis.

Outra técnica comum para modificar a taxa de libertação da droga consiste na adição de um veículo ou potenciador à formulação para aumentar a solubilidade da droga dentro da matriz polimérica, por exemplo por meio de adição de um co-solvente, tal como um álcool poli-hídrico ou por meio de variação da permeabilidade da pele, por exemplo por meio de adição de potenciadores, tais como etanol. Há uma outra necessidade, que é a de tornar possível a regulação da administração de uma droga a partir de uma matriz polimérica sem a adição de veículos ou de potenciadores.



Não há exemplo, na técnica anterior, da utilização de uma simples mistura de polímeros adesivos para afectar a taxa de administração de droga. a partir de uma composição transdérmica baseada em adesivo monolítico. Contudo, a Patente dos E.U.A. No. 4 814 168, concedida em 21 de Março de 1989, e a sua continuação em parte, Patente dos E.U.A. No. 4 994 267, publicada em 19 de Fevereiro de 1991, ambas cedidas a Noven Pharmaceuticals, Inc., Miami, FL, revelam a utilização de um multipolímero, especificamente um copolímero de etileno/acetato de vinilo ou um terpolímero de etileno/acetato de vinilo/acrílico, uma borracha e um agente de pegajosidade, numa composição de suporte para melhorar as propriedades adesivas. A composição da Patente dos E.U.A. No. 4 994 267 inclui ainda um polímero acrilato no sistema destinado a melhoramento adicional das propriedades adesivas.

A concentração de droga no dispositivo de administração transdérmico monolítico pode variar amplamente dependendo da droga e dos polímeros utilizados. Por exemplo, certas drogas são eficazes em doses baixas e portanto a formulação transdérmica pode envolver concentrações baixas, a título de exemplo 5% ou menos, em peso, do medicamento num adesivo. Outras drogas, tais como nitroglicerina, requerem grandes doses para serem eficazes e a formulação transdérmica envolve, portanto, concentrações altas de droga, aproximadamente entre 5 e 40% ou mais, em peso, num adesivo. As concentrações baixas de medicamento não afectam, tipicamente, de um modo crítico, as propriedades de adesão, pegajosidade, e resistência ao corte, do adesivo. Contudo, as concentrações baixas de droga no adesivo podem resultar em dificuldades em conseguir uma taxa de administração aceitável do medicamento. As concentrações altas, por outro lado, afectam frequentemente as propriedades de adesão dos adesivos. Os efeitos prejudiciais são particularmente exacerbados por drogas que actuam também como plastificadores ou solventes relativamente ao

material adesivo polimérico (por exemplo, nitroglicerina em poliacrilatos).

Há uma necessidade, na técnica, relativamente a uma composição adesiva para sistemas transdérmicos de administração que possa incorporar, seleccionavelmente, concentrações baixas de droga e libertar a mesma a uma taxa adequada e controlada ou incorporar concentrações altas de drogas enquanto mantém boas propriedades físicas adesivas.

Portanto, um objecto deste invento, é proporcionar um sistema transdérmico de administração de drogas, em que a taxa de administração de drogas a partir da composição transdérmica pode ser seleccionavelmente regulada.

Outro objecto deste invento é proporcionar um sistema transdérmico de administração de drogas, em que a taxa de administração de drogas a partir da composição transdérmica pode ser seleccionavelmente regulada por meio de ajustamento da solubilidade e/ou difusibilidade da droga no sistema adesivo polimérico múltiplo.

É também objecto deste invento proporcionar um sistema transdérmico de administração de drogas, em que o sistema adesivo polimérico múltiplo é simples de fabricar.

É ainda objecto deste invento proporcionar um sistema transdérmico de administração de drogas, em que a carga da droga de um sistema adesivo polimérico múltiplo pode ser seleccionavelmente variada sem efeitos adversos sobre a taxa de administração da droga e as propriedades adesivas, tais como adesão, pegajosidade, e resistência ao corte.



É adicionalmente objecto deste invento proporcionar um sistema transdérmico de administração de drogas, em que é proporcionado um novo sistema adesivo polimérico múltiplo, o qual tem propriedades físicas desejáveis.

Sumário do Invento

Os objectos anteriores, e outros, são conseguidos por esta invenção, que proporciona um sistema transdérmico de administração de drogas, em que uma mistura de pelo menos dois polímeros, tendo diferentes parâmetros de solubilidade, ajusta a solubilidade de uma droga na mistura polimérica e deste modo regula a administração da droga a partir do sistema e através da derme.

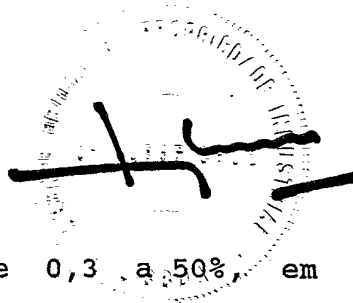
De acordo com um aspecto do invento, relativo às composições, uma composição adesiva melhorada sensível à pressão que é adequada como matriz para a libertação controlada de um agente bioactivo a partir dela, compreende uma mistura de um primeiro material adesivo polimérico tendo um primeiro parâmetro de solubilidade e um segundo material adesivo polimérico tendo um segundo parâmetro de solubilidade, em que o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade são diferentes um do outro. A mistura, portanto, tem um parâmetro de solubilidade na rede característico. Em modelos de realização que incorporam um agente bioactivo na composição adesiva melhorada sensível à pressão, o parâmetro de solubilidade na rede característico pode ser pré-seleccionado de modo a ajustar a concentração de saturação de um agente bioactivo contido na composição e deste modo regular a libertação do agente bioactivo. A concentração de saturação do agente bioactivo pode ser ajustada quer para cima quer para baixo, dependendo do facto de se pretender que a taxa de libertação seja aumentada ou retardada.

Em modelos de realização preferidos, o agente bioactivo pode compreender uma droga. Em particular, em modelos de realização preferidos, a droga é um esteroide, tal como um estrogénio ou um agente progestacional, ou uma sua combinação. Noutros modelos de realização preferidos, a droga pode ser um agonista β_2 -adrenérgico, tal como albuterol, ou um agente cardioactivo, tal como nitroglicerina. Ainda noutros modelos de realização, o agente bioactivo é um agente colinérgico, tal como pilocarpina, ou um antipsicótico tal como haloperidol ou um tranquilizante/sedativo tal como alprazolam.

A composição adesiva sensível à pressão pode ainda incluir potenciadores, agentes de enchimento, co-solventes, excipientes, tal como são conhecidos na técnica para utilização em tais composições.

Num modelo de realização preferido do adesivo melhorado sensível à pressão, o primeiro material adesivo polimérico é um poliacrilato e o segundo material adesivo é um polissiloxano. O poliacrilato encontra-se, de preferência, presente na composição adesiva sensível à pressão numa quantidade variando desde cerca de 2 até 96%, em peso, e o polissiloxano encontra-se presente numa quantidade variando desde cerca de 98 até 4%. De preferência, a proporção de poliacrilato para polissiloxano é desde cerca de 2:98 até cerca de 96:4, e com maior preferência desde cerca de 2:98 até 86:14, em peso.

Num modelo de realização da composição adesiva dérmica, o sistema adesivo polimérico múltiplo consiste essencialmente numa mistura 2 a 96%, em peso, de um polímero acrilato e de 98 a 4% em peso de um polímero de siloxano, estando o sistema adesivo polimérico presente numa quantidade de cerca de 99 a 50%, em peso, da composição adesiva dérmica. Este é combinado com um



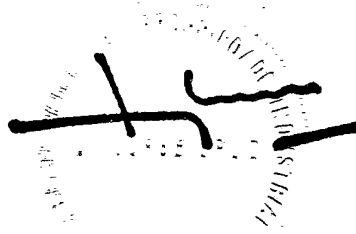
agente bioactivo numa quantidade de 0,3 a 50%, em peso, da composição adesiva dérmica total. Podem ser incluídos aditivos facultativos na composição adesiva dérmica, tais como co-solventes para o agente bioactivo (até 30% em peso) e potenciadores (até 20% em peso).

Num modelo de realização do dispositivo transdérmico de administração de drogas, o adesivo melhorado sensível à pressão do presente invento é combinado com um medicamento. O dispositivo transdérmico de administração de drogas pode compreender um dispositivo de matriz adesivo monolítico em alguns modelos de realização. Evidentemente, o dispositivo transdérmico de administração de drogas pode incluir um material de protecção e um revestimento de libertação como conhecido na técnica.

A concentração de saturação de uma droga no dispositivo transdérmico de administração de drogas do tipo dos que têm uma matriz de difusão adesiva, sensível à pressão, contendo droga, é ajustada de acordo com um aspecto do método do presente invento, através da mistura de pelo menos dois polímeros tendo diferentes parâmetros de solubilidade de modo a formar uma matriz de difusão adesiva sensível à pressão, tendo um parâmetro de solubilidade na rede que modifica a taxa de administração da droga a partir da matriz de difusão adesiva sensível à pressão e através da derme.

Breve Descrição dos Desenhos

A compreensão do invento é facilitada pela leitura da descrição detalhada que se segue, em conjunção com os desenhos anexos, nos quais:



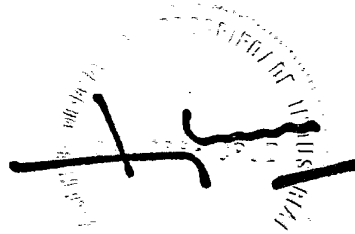
A FIG. 1 é uma ilustração esquemática de um sistema transdérmico monolítico de administração de drogas do presente invento;

A FIG. 2 é uma representação gráfica dos caudais de nitroglicerina em regime permanente através de pele de cadáver in vitro a partir de uma composição transdérmica de administração de droga do presente invento (formulação do Exemplo 1) e de dois sistemas transdérmicos de administração, contendo nitroglicerina, comercialmente disponíveis: Transderm-Nitro^R (uma marca registada de Ciba-Geigy Corporation, Summit, NJ), e Nitro-Dur^R (uma marca registada de Key Pharmaceuticals, Inc., Kenilworth, NJ);

A FIG. 3 é uma representação gráfica que resume os resultados do fluxo de nitroglicerina in vitro através da pele de cadáver para os sistemas poliméricos dos Exemplos 2 a 5. A composição do Exemplo 2 (adesivo só de poliacrilato) é comparada com as composições poliméricas múltiplas dos Exemplos 3, 4 e 5, nas quais o poliacrilato é misturado com um polietileno-acetato de vinilo, um poli-isobutileno, e um polissiloxano, respectivamente;

A FIG. 4 é uma representação gráfica do fluxo de nitroglicerina, em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, a partir de um sistema adesivo transdérmico polimérico múltiplo do Exemplo 6, compreendendo várias proporções em peso de poliacrilato e polissiloxano;

A FIG. 5 é uma representação gráfica do fluxo de estradiol, em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, a partir de sistemas de administração de drogas da técnica anterior, especificamente adesivos poliméricos simples de silicone e acrílico, quando comparado com um sistema adesivo

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains the text "SECRETARIA DE SAUDE" and "BRASIL" around the perimeter, with some illegible text in the center.

transdérnico polimérico múltiplo (poliacrilato/polissiloxano) do presente invento;

A FIG. 6 é uma representação gráfica do fluxo médio de estradiol, em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, a partir de 0 a 22 horas e a partir de 22 a 99 horas para um sistema adesivo transdérnico polimérico múltiplo, compreendendo várias proporções em peso de poliacrilato e polissiloxano;

A FIG. 7 é uma representação gráfica do fluxo de acetato de noretindrona, em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, a partir de sistemas de administração de drogas da técnica anterior, especificamente adesivos poliméricos simples de silicone e acrílico, quando comparado com um sistema adesivo transdérnico polimérico múltiplo (poliacrilato/polissiloxano) do presente invento;

A FIG. 8 é uma representação gráfica do fluxo médio de estradiol e acetato de noretindrona, em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, para um sistema adesivo transdérnico polimérico múltiplo, compreendendo ambas as drogas e várias proporções em peso de poliacrilato e polissiloxano;

A FIG. 9 é uma representação gráfica que mostra a proporção entre o fluxo médio de estradiol e o de acetato de noretindrona (fluxo de estradiol dividido pelo fluxo de acetato de noretindrona), em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, para um sistema adesivo transdérnico polimérico múltiplo, compreendendo várias proporções em peso de poliacrilato e polissiloxano;



A FIG. 10 é uma representação gráfica do fluxo de pilocarpina, em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, a partir de sistemas de administração de drogas da técnica anterior, especificamente adesivos poliméricos simples de silicone e acrílico, quando comparado com um sistema adesivo transdérmico polimérico múltiplo (poliacrilato/polissiloxano) do presente invento;

A FIG. 11 é uma representação gráfica do fluxo de albuterol e nitroglicerina, em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, a partir de sistemas adesivos transdérmicos poliméricos múltiplos (poliacrilato/polissiloxano) do presente invento (Exemplo 24 a 27), e Nitro-Dur^R, respectivamente;

A FIG. 12 é uma representação gráfica do fluxo de estradiol, em regime permanente, in vitro, através da pele de cadáver, a partir de dois sistemas adesivos transdérmicos poliméricos múltiplos de poliacrilato/polissiloxano e poliacrilato/polibutileno;

As FIGS. 13 e 14 mostram a relação do caudal (J) representado graficamente em função do coeficiente de difusão aparente (D) e do parâmetro de solubilidade na rede (SP), respectivamente, para as composições I a VI do Exemplo 6. O parâmetro de solubilidade na rede, SP_{rede} , foi calculado utilizando uma média ponderada dos parâmetros de solubilidade dos polímeros individuais constituintes da matriz:

$$SP_{rede} = \phi_{ps} SP_{ps} + \phi_{pa} SP_{pa}$$

onde ϕ_{ps} representa a percentagem em peso de polissiloxano e SP_{ps} representa o parâmetro de solubilidade do polissiloxano. O índice "pa" refere-se ao poliacrilato; e

A FIG. 15 representa um gráfico do coeficiente de difusão versus parâmetro de solubilidade na rede.

Descrição Pormenorizada

Num aspecto do presente invento, é proporcionada uma composição adesiva sensível à pressão que compreende uma mistura de pelo menos dois polímeros. A mistura destes dois polímeros é aqui referida como um sistema adesivo polimérico múltiplo. O termo "mistura" é aqui utilizado para significar que não existe nenhuma, ou substancialmente nenhuma, reacção química ou ligação cruzada (diferente da simples ligação de H) entre os polímeros no sistema adesivo polimérico múltiplo.

Num outro aspecto do invento, uma composição dérmica de libertação controlada compreende uma droga, ou outro agente bioactivo, em combinação com o sistema adesivo polimérico múltiplo. Neste aspecto, o adesivo polimérico múltiplo não só funciona como uma matriz de suporte para a droga, mas também aumenta a taxa de libertação da droga, e consequentemente a taxa de permeação transdérmica. Em alguns modelos de realização do invento, contudo, o sistema adesivo polimérico múltiplo funcionará para retardar a taxa de permeação transdérmica.

O invento assenta na descoberta de que a taxa de permeação transdérmica de uma droga a partir do sistema adesivo polimérico múltiplo pode ser selectivamente regulada por meio de ajustamento da solubilidade da droga no dispositivo. Tal como aqui utilizado, o termo "taxa de permeação transdérmica"

significa a taxa de passagem da droga através da pele; a qual, como conhecido nesta técnica, pode ou não ser afectada pela taxa de libertação da droga a partir do suporte.

Os polímeros constituintes do sistema adesivo polimérico múltiplo são inertes à droga, e são de preferência não miscíveis um com o outro. A formação de uma mistura de múltiplos polímeros resulta num sistema adesivo tendo as características de "parâmetro de solubilidade na rede", cuja selecção permite uma regulação seleccionável da taxa de administração da droga no sistema adesivo polimérico múltiplo.

O parâmetro de solubilidade, também aqui referido como "SP", tem sido definido como a soma de todas as forças atractivas intermoleculares, que estão empiricamente relacionadas com a amplitude da solubilidade mútua de muitas espécies químicas. Uma discussão geral dos parâmetros de solubilidade encontra-se num artigo de Vaughan, "Using Solubility Parameters in Cosmetics Formulation", J. Soc. Cosmet. Chem., Vol. 36, páginas 319-333 (1985). Muitos métodos têm sido desenvolvidos para a determinação de parâmetros de solubilidade, variando desde cálculos teóricos até correlações totalmente empíricas. O método mais conveniente é o método de Hildebrand, que calcula o parâmetro de solubilidade a partir dos dados do peso molecular, ponto de ebulição e densidade, que estão habitualmente disponíveis para muitos materiais e que produz valores que estão usualmente dentro da gama de outros métodos de cálculo:

$$SP = (\Delta E_v / V)^{\frac{1}{2}}$$

onde V = peso molecular/densidade e ΔE_v = energia de vaporização.

Escrito alternativamente, $SP = (\Delta H_V/V - RT/V)^{\frac{1}{2}}$, onde ΔH_V = calor de vaporização, R = constante dos gases, e T é a temperatura absoluta, em °K. Para materiais, tais como polímeros de peso molecular elevado, que têm pressões de vapor demasiado baixas para detectar, e deste modo, para os quais ΔH_V não está disponível, têm sido desenvolvidos vários métodos, os quais utilizam a soma das contribuições atômicas e de grupo para ΔH_V :

$$\Delta H_V = \sum_i \Delta h_i$$

onde Δh_i é a contribuição do i-ésimo átomo ou grupo para o calor molar de vaporização. Um método conveniente foi proposto por R. F. Fedors, Polymer Engineering and Science, Vol. 14, p. 147 (1974). Neste método ΔE_V e V são obtidos assumindo simplesmente que

$$\Delta E_V = \sum_i \Delta e_i \quad \text{e} \quad V = \sum_i v_i$$

onde Δe_i e v_i são as contribuições atômicas e de grupo aditivas para a energia de vaporização e volume molar, respectivamente.

Ainda outro método de cálculo do parâmetro de solubilidade de um material está descrito por Small, J. Applied Chem., Vol. 3, p. 71 (1953).

A tabela I-A a seguir estabelece os parâmetros de solubilidade de alguns polímeros adesivos exemplares que podem ser úteis na prática do invento e mostra a variação de SP com o peso molecular, grupos $-OH$ e $-COOH$ livres, grau de ligação cruzada. A tabela I-A está em $(\text{cal/cm}^3)^{\frac{1}{2}}$ e $(\text{J/cm}^3)^{\frac{1}{2}}$ como calculado pelo método de Small.

TABELA I-A

<u>Polímeros</u>	<u>Parâmetro de Solubilidade</u>	
	<u>(cal/cm₃)²</u>	<u>(J/cm₃)²</u>
Polímeros de adição de ésteres insaturados		
Polimetilmetacrilato	9,3	19,0
Poliethylmetacrilato	9,1	18,6
Polimetilacrilato	9,7	19,8
Poliethylacrilato	9,2	18,8
Polímeros de hidrocarbonetos		
Poliethyleno	8,1	16,6
Poliestireno	9,1	18,6
Poli-isobutileno	7,7	15,7
Poli-isopreno	8,1	16,6
Poli-butadieno	8,4	16,6
Poliethyleno/butileno	7,9	16,2
Polímeros contendo halogênio		
Politetrafluoroethyleno	6,2	12,7
Policloreto de vinilo	9,5	19,4
Policloreto de vinilideno	12,2	24,9
Policloropreno	9,4	19,2
Poliacrilonitrilo	12,7	26,0
Polímeros de Condensação		
Nylon -6,6	13,6	27,8
Resina epoxi 1004 (epoxi)	9,7	19,8
Polissiloxanos		
Polidimetilsiloxano	7,3	14,9
Copolímeros		
Polibutadieno-co-acrilonitrilo: 75/25 a 70/30	9,25	18,9
Polibutadieno-co-estireno: 75/25 a 72/28	8,5	17,4

extraído de Kraton^R Thermoplastic Rubber
Shell Chemical Co. Product Brochure Number SC: 198-89

A tabela I-B a seguir estabelece os parâmetros de solubilidade calculados pelo método de Fedor e são expressos em unidades de $(J/cm^3)^{\frac{1}{2}}$.

TABELA I-B

<u>Componentes</u>	<u>Parâmetro de Solubilidade, $(J/cm^3)^{\frac{1}{2}}$</u>
polietileno/acetato de vinilo (40% AcV)	20,9
polidimetilsiloxano	15,1
poli-isobutileno	17,6
polietileno	17,6
polietilmetacrilato	19,8
polietilacrilato	20,9
polimetilacrilato	21,7
polimetilmetacrilato	22,3
poliestireno	22,5
nitroglicerina	27,0
estradiol	24,4
acetato de noretindrona	21,3
pilocarpina	22,9
albuterol	26,7

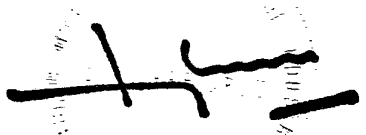
De acordo com os princípios do invento, a taxa de permeação transdérmica é controlada através da variação dos componentes poliméricos do sistema adesivo polimérico múltiplo de modo a alterar a diferença no parâmetro de solubilidade do sistema adesivo polimérico múltiplo em relação ao da droga (ver Exemplos 2 a 5, ou 28 e 29, aqui mais adiante). De preferência, os parâmetros de solubilidade dos componentes poliméricos são diferentes um do outro num incremento de pelo menos $2 (J/cm^3)^{\frac{1}{2}}$. Com maior preferência eles diferem de pelo menos $4 (J/cm^3)^{\frac{1}{2}}$.

A taxa de permeação transdérmica é também controlada por meio da variação das proporções relativas dos polímeros constituintes de sistema adesivo polimérico múltiplo (ver Exemplo 6, aqui mais adiante).

O sistema adesivo polimérico múltiplo é de preferência formulado de modo a ser um adesivo sensível à pressão à temperatura ambiente e tem outras características desejáveis para adesivos utilizados na técnica de administração transdérmica de drogas; tais características incluem boa aderência à pele, capacidade para serem arrancados ou de outro modo removidos sem trauma substancial para a pele, retenção da pegajosidade com o envelhecimento, etc. Em geral, o sistema adesivo polimérico múltiplo deve ter uma temperatura de transição para vidro (T_g), medida utilizando um calorímetro de exploração diferencial, de entre cerca de -70°C e 0°C .

A selecção da composição polimérica particular é governada em grande parte pela droga a ser incorporada no dispositivo, bem como pela taxa de administração desejada para a droga. Os especialistas nesta técnica podem facilmente determinar a taxa de libertação de drogas a partir do sistema adesivo polimérico múltiplo a fim de seleccionar as combinações adequadas de polímeros e droga para uma aplicação particular. Várias Técnicas podem ser utilizadas para determinar a taxa de administração da droga a partir do polímero. Exemplificativamente, a taxa de administração pode ser determinada através da medida da transferência de droga de uma câmara para outra através de pele de cadáver ao longo do tempo, e calculando, a partir dos dados obtidos, a taxa de administração de droga ou o caudal.

Num modelo de realização particularmente preferido do invento, o sistema adesivo polimérico múltiplo compreende uma



mistura de adesivo acrílico sensível à pressão e um adesivo de silicone sensível à pressão. A polímero baseado em acrílico e o polímero baseado em silicone estão de preferência numa proporção em peso, respectivamente, desde cerca de 2:98 a cerca de 96:4, mais preferivelmente desde cerca de 2:98 acerca de 90:10, e ainda mais preferivelmente cerca de 2:98 a cerca de 86:14. A quantidade de polímero baseado em acrílico (daqui em diante referido de maneira mais ampla como um poliacrilato) e o polímero baseado em silicone (daqui em diante referido de maneira mais ampla como um polissiloxano) é seleccionado de modo a modificar a concentração de saturação da droga no sistema adesivo polimérico múltiplo a fim de afectar a taxa de administração da droga a partir do sistema e através da pele.

O ajustamento para a concentração de saturação da droga no sistema adesivo polimérico múltiplo pode ou ser um aumento ou uma diminuição. Foi descoberto que quando é utilizado um poliacrilato tendo um parâmetro de solubilidade SP de cerca de $21 (J/cm^3)^{\frac{1}{2}}$ como polímero principal de um sistema monolítico de glicerina (SP cerca de $27 (J/cm^3)^{\frac{1}{2}}$), pode ser conseguido um aumento significativo na taxa de permeação transdérmica da nitroglicerina por meio da adição de um polímero tendo um parâmetro de solubilidade inferior, por exemplo um polissiloxano (SP cerca de $15 (J/cm^3)^{\frac{1}{2}}$). Através da redução do parâmetro de solubilidade "na rede" do sistema adesivo transdérmico polimérico múltiplo, a diferença entre o parâmetro de solubilidade da nitroglicerina e do sistema adesivo polimérico múltiplo é aumentada. Esta diferença aumentada no parâmetro de solubilidade, resulta numa concentração de saturação inferior para a nitroglicerina, e deste modo numa maior força motriz termodinâmica. Inversamente, a composição do sistema adesivo polimérico múltiplo pode ser seleccionada de modo a que a concentração de saturação da droga no sistema seja aumentada, sendo desse modo a taxa de

libertação retardada, tal como seria desejável para a administração de escopolamina.

Vantajosamente, o método e a composição do presente invento permitem a carga seleccionável da droga no sistema transdérmico de administração de drogas. A concentração em peso da droga na composição dérmica é de preferência cerca de 0,3 a cerca de 50 por cento, mais preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 40 por cento, e ainda mais preferivelmente cerca de 1,0 a cerca de 30%. Sem levar em consideração se existe carga elevada ou carga baixa da droga na composição dérmica, o sistema adesivo polimérico múltiplo do presente invento pode ser formulado de modo a manter propriedades aceitáveis de corte, pegajosidade, e adesão à pele.

Embora não desejando fazer considerações teóricas, particularmente neste caso onde a estrutura da composição não foi analisada, é postulado que os polímeros de parâmetros de solubilidade variando, por exemplo, o polissiloxano e o poliacrilato, resultam numa mistura heterogénea, e que os componentes da mistura polimérica realizando como que uma rede polimérica de interpenetrarão mútua na composição. Por outras palavras, o sistema adesivo polimérico múltiplo é uma mistura de polímeros essencialmente mutuamente insolúveis e imiscíveis, em contraposição aos sistemas transdérmicos de administração de drogas típicos da técnica anterior, derivados de um polímero único ou de uma solução de polímeros mutuamente solúveis.

Na prática do modelo de realização preferido do invento, o polímero baseado em acrílico pode ser qualquer dos homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, e análogos, de vários ácidos acrílicos. Nestes modelos de realização preferidos, os polímeros baseados em acrílico constituem, de preferência, desde

cerca de 2% a cerca de 95% do peso total da composição dérmica total, e de preferência cerca de 2% a cerca de 90%, e com maior preferência, cerca de 2% a cerca de 85%, sendo a quantidade de polímero acrilato dependente da quantidade e tipo da droga utilizada.

Os polímeros acrilato deste invento são polímeros de um ou mais monómeros de ácidos acrílicos e outros monómeros copolimerizáveis. Os polímeros acrilato incluem também copolímeros de acrilatos e/ou metacrilatos de alquilo e/ou monómeros secundários copolimerizáveis ou monómeros com grupos funcionais. Através da variação da quantidade de cada tipo de monómero adicionado, as propriedades coesivas do polímero acrilato resultante podem ser variadas conforme é conhecido nesta técnica. Em geral o polímero acrilato é composto de pelo menos 50%, em peso, de um monómero acrilato ou alquil-acrilato, de 0 a 20% de um monómero funcional copolimerizável com o acrilato, e de 0 a 40% de outros monómeros.

Monómeros acrilato que podem ser utilizados incluem ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de iso-octilo, metacrilato de iso-octilo, acrilato de 2-etil-hexilo, metacrilato de 2-etil-hexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, e metacrilato de tridecilo.

Monómeros funcionais, copolimerizáveis com os acrilatos e metacrilatos de alquilo, que podem ser utilizados incluem ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, anidrido maleico, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de

terc-butilaminoetilo, metacrilato de terc-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo e metacrilato de metoxietilo.

Outros pormenores e exemplos de adesivos acrílicos que são adequados na prática do invento são descritos em Satas, "Acrylic Adhesives", Handboook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª. Ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Adesivos acrílicos adequados são comercialmente disponíveis e incluem os adesivos de poliacrilato vendidos sob as marcas registadas Duro-Tak 80-1194, Duro-Tak 80-1196, e Duro-Tak 80-1197 por National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey.

Polissiloxanos adequados incluem adesivos de silicone sensíveis á pressão que são baseados em dois componentes principais: um polímero, ou goma, e uma resina pegajosa. O adesivo de polissiloxano é usualmente preparado por meio de ligação cruzada da goma, tipicamente um polidiorganossiloxano de peso molecular elevado, com a resina, de modo a produzir uma estrutura de silicato tridimensional, através de uma reacção de condensação num solvente orgânico apropriado. A proporção de resina para polímero é o factor mais importante que pode ser ajustado a fim de modificar as propriedades físicas dos adesivos de polissiloxano. Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª. Ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Outros pormenores e exemplos de adesivos de silicone que são úteis na prática deste invento são descritos nas seguintes Patentes dos E.U.A.: 4 591 622; 4 584 355; 4 585 836; e 4 655 767.

Adesivos de silicone sensíveis à pressão adequados estão comercialmente disponíveis e incluem os adesivos de silicone vendidos sob as marcas registadas BIO-PSA X7-3027, BIO-PSA X7-4919, BIO-PSA X7-2685, e BIO-PSA X7-3122 por Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan. O BIO-PSA X7-3027 é particularmente adequado para utilização em formulações contendo drogas com grupos funcionais amina, tais como albuterol.

Na prática de um modelo de realização preferido do invento, o polissiloxano constitui, de preferência, desde cerca de 4% a cerca de 97% do peso total da composição dérmica total, e de preferência cerca de 8% a cerca de 97%, e com maior preferência, cerca de 14% a cerca de 97%.

Na prática do invento, qualquer agente bioactivo pode ser incluído na composição dérmica. Exemplificativamente o agente bioactivo é uma droga. Qualquer droga que seja capaz de produzir uma resposta farmacológica, localizada ou sistémica, independentemente de ser de natureza terapêutica, de diagnóstico, ou profiláctica, em plantas ou animais está dentro do âmbito deste invento. Para além de drogas, agentes bioactivos tais como pesticidas, repelentes de insectos, écrans solares, agentes cosméticos, etc., estão dentro do âmbito do invento. Deve ter-se em conta que os agentes bioactivos podem ser utilizados isoladamente ou como uma mistura de dois ou mais agentes, e em quantidade suficiente para prevenir, curar, diagnosticar ou tratar uma doença, conforme for o caso.

Drogas activas exemplares que podem ser administrados pelo novo sistema transdérmico de administração de drogas deste invento incluem, mas não se limitam às seguintes drogas:

1. Medicamentos cardioactivos, ilustrativamente, nitratos orgânicos tais como nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, e mononitratos de isosorbida; sulfato de quinidina; procainamida; tiazidas tais como bendroflumetiazida, clorotiazida, e hidroclorotiazida; nifedipina; nicardipina; agentes bloqueadores adrenérgicos tais como timolol e propanolol; verapamil; diltiazem; captopril; clonidina e prazosina.

2. Esteroides androgénicos, tais como testosterona, metiltestosterona e fluoximesterona.

3. Estrogénios, tais como estrogénios conjugados, estrogénios esterificados, estropipato, 17 β -estradiol, valerato de 17 β -estradiol, equilina, mestranol, estrona, estriol, 17 β -etinil-estradiol, e dietilestilbestrol.

4. Agentes progestacionais, tais como progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol, clormadinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, 17 α -hidroxiprogesterona, didrogesterona, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, demegestona, promegestona, e acetato de meggestrol.

5. Drogas tendo uma acção sobre o sistema nervoso central, por exemplo sedativos, hipnóticos, agentes anti-ansiedade, analgésicos e anestésicos, tais como cloral, buprenorfina, naloxona, haloperidol, flufenazina, pentobarbital, secobarbital, codeína, lidocaína, tetracaína, diclonina, dibucaína, cocaína, procaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína, benzocaína, fentanilo, e nicotina.

6. Agentes nutricionais, tais como vitaminas, aminoácidos essenciais e gorduras essenciais.

7. Agentes anti-inflamatórios, tais como hidrocortisona, cortisona, dexametasona, fluocinolona, triamcinolona, medrisona, prednisolona, flurandrenolida, prednisona, halcinonida, metilprednisolona, fludrocortisona, corticosterona, parametasona, betametasona, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, suprofeno, indometacina, piroxicamo, aspirina, ácido salicílico, diflunisal, salicilato de metilo, fenilbutazona, sulindac, ácido mefenâmico, meclofenamato de sódio, tolmetina, e análogos.

8. Anti-histaminas, tais como difenidramina, dimenidrinato, perfenazina, triprolidina, pirilamina, clorciclizina, prometazina, carbinoxamina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorprenalina, terfenadina, e clorfeniramina.

9. Agentes respiratórios, tais como teofilina e agonistas β_2 -adrenérgicos, tais como albuterol, terbutalina, metaproterenol, ritodrina, calbuterol, fenoterol, quinterenol, rimiterol, salmefamol, soterenol, e tetroquinol.

10. Simpatomiméticos, tais como dopamina, norepinefrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, pseudoefrina, anfetamina, propil-hexedrina e epinefrina.

11. Mióticos, tais como pilocarpina, e análogos.

12. Agonistas colinérgicos, tais como colina, acetilcolina, metacolina, carbacol, betanocol, pilocarpina, muscarina, e arecolina.

13. Agentes bloqueadores antimuscarínicos ou muscarínicos, tais como atropina, escopolamina, homatropina, metescopolamina, metilbrometo de homatropina, metantelina, ciclopentolato, tropicamida, propantelina, anisotropina, diciclomina, e eucatropina.

14. Midriáticos, tais como atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina e hidroxianfetamina.

15. Estimulantes psíquicos, tais como 3-(2-aminopropil)indole, 3-(2-aminobutil)indole, e análogos.

16. Anti-infecciosos, tais como antibióticos, incluindo penicilina, tetraciclina, cloranfenicol, sulfacetamida, sulfametazina, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametizole e sulfisoxazole; antivirais, incluindo idoxuridina; antibacterianos, tais como eritromicina e claritromicina; e outros anti-infecciosos, incluindo nitrofurazona e análogos.

17. Agentes dermatológicos, tais como vitaminas A e E.

18. Agentes humorais, tais como prostaglandinas, naturais e sintéticas, por exemplo PGE_1 , $PGE_2\alpha$, e $PGF_2\alpha$, e o misoprostol análogo de PGE_1 .

19. Antiespasmódicos, tais como atropina, metatelina, papaverina, cinamedrina, e metescopolamina.

20. Drogas antidepressivas, tais como isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, maprotilina, e trazodona.

21. Antidiabéticos, tais como insulina, e drogas anticancerosas tais como tamoxifeno e metotrexato.

22. Drogas anorécticas, tais como dextroanfetamina, metanfetamina, fenilpropanolamina, fenfluramina, detilpropiona, mazindol, e fentermina.

23. Anti-alérgicos, tais como antazolina, metaprileno, clorfeniramina, pirilamina, e feniramina.

24. Tranquilizantes, tais como reserpina, clorpromazina, e benzodiazepinas anti-ansiedade, tais como alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, halazepam, oxazepam, prazepam, clonazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam e diazepam.

25. Antipsicóticos, tais como tiopropazato, clorpromazina, tifulpromazina, mesoridazina, piperacetazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, clorpratixeno, tiotixeno, haloperidol, bromperidol, loxapina e molindona.

26. Descongestionantes, tais como fenilefrina, efedrina, nafazolina, tetra-hidrozolina.

27. Antipiréticos, tais como aspirina, salicilamida, e análogos.

28. Agentes anti-enxaqueca, tais como di-hidroergotamina e pizotilina.

29. Drogas para o tratamento de náuseas e vômitos tais como clorpromazina, perfenazina, proclorperazina, prometazina, trietilperazina, trifupromazina, e trimeprazina.

30. Anti-maláricos, tais como as 4-aminoquinolinas, α -aminoquinolinas, cloroquina, e pirimetamina.

31. Agentes anti-ulcerosos, tais como misoprostol, omeprazole, e enprostil.

32. Peptídeos, tais como factor de libertação do crescimento.

33. Drogas para a doença de Parkinson, espasticidade, e espasmos musculares agudos, tais como levodopa, carbidopa, amantadina, apomorfina, bromocriptina, selegilina (deprenilo), hidrocloreto de tri-hexifenidilo, mesilato de benzotropina, hidrocloreto de prociclidina, baclofeno, diazepam, e dantroleno.

34. Agentes anti-estrogénio ou hormonas, tais como tamoxifeno ou gonadotropina cloriónica humana.

Os agentes activos podem estar presentes na composição em diferentes formas, dependendo da forma que produz características de administração óptimas. Deste modo, no caso de drogas, a droga pode estar na sua forma de ácido ou base livre, ou na forma de sais, ésteres, ou quaisquer outros derivados farmacêuticamente aceitáveis, ou como componentes de complexos moleculares.

A quantidade de droga a ser incorporada na composição varia, dependendo da droga particular, do efeito terapêutico desejado, e do intervalo de tempo durante o qual o dispositivo está a proporcionar terapia. Para a maior parte das drogas, a passagem das drogas através da pele será o passo que limita a taxa de administração. Deste modo, a quantidade de droga e a taxa de libertação são tipicamente seleccionadas de modo a proporcionar administração transdérmica caracterizada por uma dependência

de ordem zero do tempo, durante um período de tempo prolongado. A quantidade mínima de droga no sistema é seleccionada baseada na quantidade de droga que passa através da pele no intervalo de tempo durante o qual o dispositivo está a proporcionar terapia. Normalmente, a quantidade de droga no sistema pode variar desde cerca de 0,3% até cerca de 50% em peso, e, de preferência, para as doses mais baixas permitidas por este invento, desde cerca de 1,0% até cerca de 30%.

É claro que a composição do sistema transdérmico de administração de drogas pode conter também agentes conhecidos por acelerarem a administração da droga através da pele, Estes agentes têm sido referidos como potenciadores da penetração na pele, aceleradores, adjuvantes, e promotores de absorção, e são aqui colectivamente referidos como "potenciadores". Esta classe de agentes inclui aqueles com diversos mecanismos de acção incluindo aqueles que têm a função de melhorar a solubilidade difusibilidade da droga dentro do polímero múltiplo, e aqueles que melhoram a absorção cutânea, por exemplo, por variação da capacidade da camada córnea para reter a humidade, amaciamento da pele, melhoramento da permeabilidade da pele, actuação como auxiliares de penetração ou abridores dos folículos pilosos ou variação do estado da pele incluindo a camada fronteira. Alguns destes agentes têm mais do que um mecanismo de acção, mas no essencial servem para aumentar a administração da droga.

Alguns exemplos de potenciadores são os álcoois poli-hídricos tais como dipropileno-glicol, propileno-glicol e polietileno-glicol que aumentam a solubilidade da droga; óleos tais como azeite, esqualeno, e lanolina; éteres gordos tais como éter cetílico e éter oleílico; ésteres de ácido gordo tais como miristato de isopropilo que aumentam a difusibilidade da droga; ureia e derivados de ureia tais como alantoína que afectam a

capacidade da ceratina para reter humidade; solventes polares tais como dimetildecilfosfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetil-laurilamida, dodecilpirrolidona, isosorbitol, dimetilacetona, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, e dimetilformamida que afectam a permeabilidade da ceratina; ácido salicílico que amacia a ceratina; aminoácidos que são auxiliares de penetração; nicotinato de benzilo que é um abridor de folículos pilosos; e surfactantes alifáticos de elevado peso molecular tais como sais lauril-sulfato que alteram o estado da superfície da pele e das drogas administradas. Outros agentes incluem ácidos oleico e linoleico, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, oleato de propilo, e palmitato de isopropilo.

Em certos modelos de realização do invento é incorporado um plastificante ou agente de pegajosidade na formulação para melhorar as características da composição dérmica. Um agente de pegajosidade é particularmente útil nos modelos de realização em que a droga não plastifica o polímero. Agentes de pegajosidade adequados incluem : (1) hidrocarbonetos alifáticos; (2) hidrocarbonetos mistos alifáticos e aromáticos; (3) hidrocarbonetos aromáticos; (4) hidrocarbonetos aromáticos substituídos; (5) ésteres hidrogenados; (6) politerpenos; e (7) resinas de madeira hidrogenadas. O agente de pegajosidade empregado é, de preferência, compatível com a mistura de polímeros. Em modelos de realização preferidos, o agente de pegajosidade é fluido de silicone (por exemplo, 360 Medical Fluid, disponível a partir de Dow Corning Corporation, Midland, MI) ou óleo mineral. O fluido de silicone é útil para misturas compreendendo polissiloxano como componente principal. Noutros modelos de realização, onde o poliacrilato, por exemplo, é o componente principal, o óleo mineral é o agente de pegajosidade preferido.

Algumas drogas, tais como o vasodilatador nitroglicerina, funcionam como plastificantes na composição devido a serem solúveis até um certo grau nos polímeros constituintes do sistema. Para moléculas de drogas que não são facilmente solúveis no sistema polimérico, pode ser adicionado um co-solvente para a droga. Co-solventes, tais como lecitina, derivados de retinol, tocoferol, dipropileno-glicol, triacetina, propileno-glicol, ácidos gordos saturados ou insaturados, óleo mineral, fluido de silicone, álcoois, ftalato de butilo e benzilo, e análogos, são úteis na prática do presente invento, dependendo da solubilidade da droga no sistema adesivo polimérico múltiplo.

Resumindo, as composições preferidas e óptimas para o modelo de realização poliacrilato/polissiloxano são como se segue:

TABELA II

PERCENTAGEM EM PESO

<u>Componente</u>	<u>Gama Preferida</u>	<u>Gama Óptima</u>
Polissiloxano	97-4	97-14
Poliacrilato	2-95	2-85
Co-solvente(s)	0-30	0-20
Potenciador(es)	0-20	0-10
Droga(s)	0,3-50	1-30

A composição deste invento pode adicionalmente ser fornecida com vários espessantes, agentes de enchimento e outros aditivos conhecidos para utilização em composições dérmicas. Quando a composição tende a absorver água, por exemplo quando é utilizada lecitina como co-solvente, são especialmente úteis

agentes de enchimento hidrofílicos. Um tipo de agente de enchimento hidrofílico que tem sido empregado com sucesso é uma argila de silicato de alumínio.

Num aspecto do dispositivo do invento, a composição dérmica pode ser utilizada sob a forma de uma porção adesiva de qualquer dispositivo transdérmico de administração de drogas (por exemplo, um dispositivo reservatório) ou pode consistir num dispositivo adesivo monolítico. É claro que os princípios do invento podem ainda aplicar-se a modelos de realização quando a composição dérmica não é um adesivo sensível à pressão e consiste num reservatório de droga.

Com referência à FIG. 1, esta mostra uma ilustração esquemática de um modelo de realização do invento 10 para o dispositivo monolítico adesivo. A composição dérmica compreende um corpo monolítico 11 de uma forma geométrica definida com um revestimento de libertação protector 12 de um lado do corpo monolítico e uma camada de protecção 13 do outro lado. A remoção do revestimento de libertação 12 expõe o adesivo polimérico múltiplo sensível à pressão que funciona quer como matriz de suporte da droga quer como meio de aplicação do sistema ao paciente.

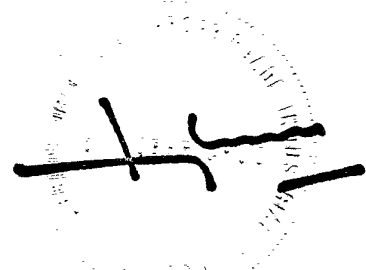
Um dispositivo, ou unidade de dosagem individual, do presente invento pode ser produzido de qualquer maneira conhecida por aqueles que são especialistas nesta técnica. Depois da composição dérmica ser formada, pode ser levada ao contacto com a camada de protecção de qualquer maneira conhecida por aqueles que são especialistas nesta técnica. Tais técnicas incluem revestimento por calandra, revestimento por fusão a quente, revestimento por solução, etc. É claro que os materiais de protecção são bem conhecidos na técnica e podem compreender películas plásticas de

polietileno, resinas de acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cloreto de polivinilo, poliuretano, e análogos, folhas de metal, tecido não tecido, pano e laminados disponíveis comercialmente. O material de protecção tem geralmente uma espessura na gama de 2 a 1000 micrómetros e a composição dérmica está geralmente disposta no material de protecção numa espessura variando desde cerca 12 até 250 micrómetros de espessura.

Revestimentos de libertação adequados são também bem conhecidos nesta técnica e incluem os produtos comercialmente disponíveis da Dow Corning Corporation designados por revestimento Bio-Release^R e revestimento Syl-off^R 7610. Para os modelos de realização preferidos nos quais um polissiloxano constitui parte do sistema adesivo polimérico, o revestimento de libertação deve ser compatível com o adesivo de silicone. Um exemplo de um revestimento comercialmente disponível adequado é 3M's 1022 Scotch Pak.

A configuração do sistema de administração transdérmico do presente invento pode ser de qualquer forma ou dimensão conforme for necessário ou desejável. Exemplificativamente, a unidade de dosagem individual pode ter uma área superficial na gama de 1 a 200 cm². As dimensões preferidas são desde cerca de 5 até cerca de 60 cm².

Num aspecto do método deste invento, uma pluralidade de polímeros tendo diferentes parâmetros de solubilidade são misturados (mas não feitos reagir quimicamente nem sujeitos a ligação cruzada) de modo a resultar numa composição dérmica, ou num sistema adesivo polimérico múltiplo com droga ou agente bioactivo incorporados, que controla a administração de uma droga incorporada na e através da epiderme. A mistura de polímeros resulta num



ajustamento da concentração de saturação da droga no sistema polimérico e permite, portanto, a modulação selectiva da taxa de administração transdérmica da droga. O termo "mistura" incorpora, evidentemente, a escolha de componentes poliméricos, e as suas proporções, de modo a conseguir-se o efeito desejado.

Num modelo de realização preferido do invento, é preparada uma composição dérmica por mistura do poliacrilato, do polissiloxano, da droga, do(s) co-solvente(s), e do agente de pegajosidade, se necessário, em (um) solvente(s) volátil(eis) apropriado(s), em seguida fusão da mistura e remoção do(s) solvente(s) por meio de evaporação de modo a formar um filme.

Os solventes voláteis adequados incluem, mas não se limitam a, álcoois tais como isopropanol e etanol; aromáticos tais como xilenos e tolueno; alifáticos tais como hexano, ciclo-hexano, e heptano; e ésteres de ácidos alcanoicos, tais como acetato de etilo e acetato de butilo.

Um método geral de preparação exemplar é como se segue:

1. Quantidades apropriadas de polissiloxano e poli-acrilato, dissolvidos em (um) solvente(s), são combinados e cuidadosamente misturados um com o outro num recipiente.

2. A droga é em seguida adicionada à mistura polimérica e é levada a cabo agitação até a droga ficar uniformemente misturada.

3. Podem, em seguida, ser adicionados, se necessário, co-solventes e potenciadores à mistura de droga-polímero, e cuidadosamente misturados.

4. A formulação é em seguida transferida para uma operação de revestimento onde é revestida sobre um revestimento de libertação protector com uma espessura específica controlado.

5. O produto revestido é em seguida passado através de um forno a fim de remover todos os solventes voláteis utilizados no processamento.

6. O produto seco sobre o revestimento de libertação é em seguida unido ao material de protecção e enrolado em rolos para armazenamento.

7. As unidades de dosagem de forma e dimensões apropriadas são cortadas a partir do material do rolo e em seguida embalados.

A ordem dos passos, as quantidades dos ingredientes, e a quantidade e tempo de agitação ou mistura são processo variáveis que dependerão dos polímeros, droga, co-solventes, e potenciadores específicos utilizados na formulação. Estes factores podem ser ajustados pelos especialistas nesta técnica conforme requerido de modo a proporcionar um produto uniforme que tenha propriedades aceitáveis de adesivo sensível à pressão.

Exemplos

Os exemplos específicos que se seguem são incluídos para exemplificar as composições dérmicas, e os métodos para prepará-las, dentro do aprofundamento do presente invento. Estes exemplos não são de modo nenhum destinados a limitar o âmbito deste invento.

Os adesivos comercialmente disponíveis que se seguem foram utilizados nas misturas que compreendem o sistema adesivo polimérico múltiplo dos exemplos: "Duro-Tak 80-1194, 80-1196, e 80-1197" são marcas registadas da National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey para adesivos acrílicos (poliacrilatos) em soluções orgânicas.

"BIO-PSA X7-3027, X7-4919, X7-2685, e X7-3122" são marcas registadas da Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan para adesivos de silicone (polissiloxanos) em soluções orgânicas. BIO-PSA-3027 é particularmente adequado para utilização em formulações contendo drogas com grupos funcionais amina, tais como albuterol e pilocarpina, nos exemplos que se seguem.

"Vistanex LM-LS-LC" é uma marca registada da Exxon Chemical Company, Houston, Texas, para um polímero de poli-isobutileno com um peso molecular Flory de 42 600 a 46 100.

"Elvax 40-W" é uma marca registada da Du Pont Company, Wilmington, Delaware, para um copolímero de polietileno/acetato de vinilo (40% de teor em acetato de vinilo).

Os adesivos poliméricos anteriormente mencionados são fornecidos, ou preparados, como soluções em que a percentagens de sólidos em peso são como se seguem:

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem de Sólidos</u>
BIO-PSA X7-3027	50
BIO-PSA X7-3122	65
BIO-PSA X7-4919	50
BIO-PSA X7-2685	50
Duro-Tak 80-1194	45
Duro-Tak 80-1196	45
Duro-Tak 80-1197	45
Elvax 40-W	30
Vistanex LM-MS-LC	30

"360 Medical Fluid" é uma marca registada da Dow Corning Corporation para um fluido de polidimetilsiloxano. Em certos modelos de realização do invento, o 360 Medical Fluid é adicionado como um agente de pegajosidade para melhorar as características adesivas do produto final.

EXEMPLO 1

Uma mistura de nitroglicerina-polímero foi preparada por meio de combinação de 22,0 partes de nitroglicerina, 1,0 partes de dipropileno-glicol, 1,3 partes de lecitina, 0,8 partes de propileno-glicol, 2,5 partes de 360 Medial Fluid (1000 cs), 1,0 partes de bentonite, 63,6 partes de poliacrilato (Duro-Tak 80-1194), e 85,6 partes de polissiloxano (BIO-PSA X7-4919), e bem misturada num recipiente apropriado. A nitroglicerina está disponível sob a forma de uma solução em solventes tais como etanol, tolueno, e propileno-glicol a partir da ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware. Neste exemplo, a nitroglicerina foi adicionada sob a forma de uma solução em tolueno, misturada em conjunto com o poliacrilato. A composição resultante tinha as concentrações de ingredientes numa base "seca", isto é, depois de

remoção dos solventes voláteis do processo, como se mostra a seguir:

<u>COMPONENTE</u>	<u>PERCENTAGEM EM PESO</u>
Polissiloxano (Dow Corning Silicone Adhesive X7-4919)	42,8
Poliacrilato (National Starch Acrylic Adhesive, Duro-Tak 80-1194)	28,6
Fluido de polidimetilsiloxano (Dow Corning 360 Medical Fluid)	2,5
Lecitina	1,3
Propileno-glicol	0,8
Dipropileno-glicol	1,0
Bentonite	1,0
Nitroglicerina	<u>22,0</u>
	100,0

Os resultados do fluxo de nitroglicerina através da pele de cadáver in vitro a partir da formulação do Exemplo 1, Transderm-Nitro^R (uma marca registrada da Ciba-Geigy Corporation, Summit, NJ), e Nitro-Dur^R (uma marca registrada da Key Pharmaceuticals, Inc., Kenilworth, NJ) estão resumidos na FIG. 2. Como mostrado na FIG. 2, o fluxo de nitroglicerina a partir da composição dérmica do Exemplo 1 ($20,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$) foi aproximadamente duas vezes o do Transderm-Nitro^R ($9,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$) e cerca de 1,5 vezes o do Nitro-Dur^R ($13,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$).

Exemplos 2 - 5

Nos Exemplos que se seguem (2 a 5), foi utilizado o método do Exemplo 1 com as quantidades apropriadas dos materiais

de partida de modo a produzir composições tendo as concentrações de ingredientes que se seguem, como estabelecido sob a forma de tabela na TABELA III. O exemplo 2 é apresentado para fins comparativos e a sua formulação não está dentro do âmbito do presente invento. Os Exemplos 3 e 5 são composições adesivas que compreendem misturas de poliacrilato e um segundo polímero seleccionado para exemplificar os princípios do invento. Todos os outros componentes, tais como excipientes ou agentes de enchimento, permanecem constantes em composição e quantidade dos Exemplos 2 a 5.

TABELA III

Ingrediente (SP, $J^{1/2}/cm^{3/2}$)	Exemplo (% p/p)			
	2	3	4	5
Poliacrilato (21)	73,2	33,1	33,1	33,1
Polietileno-acetato de vinilo (21)	---	40,1	---	---
Poli-isobutileno (17)	---	---	40,1	---
Polissiloxano (15)	---	---	---	40,1
Nitroglicerina (27)	20,8	20,8	20,8	20,8
Ácido oleico	2,0	2,0	2,0	2,0
Propileno-glicol	0,8	0,8	0,8	0,8
Lecitina	1,2	1,2	1,2	1,2
Dipropileno-glicol	1,0	1,0	1,0	1,0
Bentonite	1,0	1,0	1,0	1,0

A FIG. 3 resume graficamente os resultados do fluxo de nitroglicerina in vitro através da epiderme de cadáver a partir de composições dérmicas dos Exemplos 2 a 5. Como se vê na FIG. 3, a adição de quer poli-isobutileno (Exemplo 4) quer polissiloxano (Exemplo 5) --- ambos com SPs menores do que o poliacrilato --- resultou na duplicação do fluxo de nitroglicerina quando

comparado com um sistema totalmente acrilato (Exemplo 2). Contudo, a adição de polietileno-acetato de vinilo (Exemplo 3) --- com um valor de SP semelhante ao poliacrilato --- resultou num pequeno efeito no fluxo de nitroglicerina quando comparado com o sistema do Exemplo 2. Deste modo, a formulação do Exemplo 3 não está dentro do âmbito do presente invento.

EXEMPLO 6

Foi preparada uma série de composições contendo nitroglicerina (I-VI), em que a proporção de poliacrilato (X7-3122) para polissiloxano (Duro-Tak 80-1194) foi variada desde 100,0:0,0 (totalmente acrílica) até 0,0:100,0 (totalmente de siloxano) em peso. A concentração de nitroglicerina foi mantida a 20% para todas as composições. As concentrações de ingrediente destas composições são mostradas a seguir na TABELA IV.

TABELA IV

	I	II	III	IV	V	VI
Polissiloxano	---	14,4	28,8	43,2	57,6	72,6
Fluido de Silicone	---	1,6	3,2	4,8	6,4	8,0
Poliacrilato	80,0	64,0	48,0	32,8	16,0	---
Nitroglicerina	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0

O fluxo in vitro através da pele foi determinado para estas composições e os resultados estão resumidos na Tabela V e graficamente representados na FIG. 4.

TABELA V

Composição	% de Polímero		($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)	(h)
	Poliacrilato	Polissiloxano	Fluxo GTN	Tlag
I	100	0	1,6	0,0
II	81,6	18,4	3,2	1,5
III	62,5	37,5	4,2	2,0
IV	43,2	56,8	4,5	2,3
V	21,7	78,3	5,2	2,3
VI	0	100	4,9	2,4
Nitro-Dur ^R	---	---	3,0	2,5

Como se pode observar, o fluxo de nitroglicerina aumentou à medida que a concentração de polissiloxano na matriz adesiva polimérica múltipla aumentava, até um máximo, à volta de 80% de polissiloxano, após o que não se observou mais aumento no fluxo. Parece que para além de uma certa concentração de polímero de siloxano, a actividade da nitroglicerina cessa de aumentar (atinge-se a actividade unitária), e o fluxo não aumenta mais. A obtenção da concentração de saturação (actividade unitária) é ainda verificada pelo facto de Composição VI ter exsudato de nitroglicerina; isto é, a superfície do adesivo estava "húmida" com nitroglicerina em excesso. É claro que a Composição VI, que é toda de polissiloxano, não está dentro do âmbito do invento.

A composição da mistura de polímeros é de preferência escolhida de modo a que o caudal de droga a partir da mistura esteja num máximo. Estudos semelhantes aos referidos aqui podem ser empregados para auxiliar na selecção dos componentes apropriados da mistura e das suas proporções em peso. Em modelos de

realização alternativos, pode ser desejável seleccionar a composição na qual o caudal seja retardado.

EXEMPLOS 7 - 9

Uma mistura de estradiol-polímero (Exemplo 7) foi preparada por meio de combinação de 2,0 partes de 17 β -estradiol, 2,0 partes de propileno-glicol, 3,0 partes de lecitina, 5,0 partes de ácido oleico, 5,0 partes de dipropileno-glicol, 93,3 partes de poliacrilato (Duro-Tak 80-1194), e 63,1 partes de polissiloxano (BIO-PSA X7-3122), e bem misturada num recipiente apropriado. A composição resultante tinha as concentrações de ingredientes numa base "seca", isto é, depois de remoção dos solventes voláteis do processo, apresentadas a seguir na TABELA VI.

Os exemplos 8 e 9 foram feitos de acordo com o método do exemplo 7. As composições dos Exemplos 8 e 9 têm os mesmos componentes droga e adicionais, tais como os co-solventes, do Exemplo 7, mas não estão dentro do âmbito do presente invento na medida em que as matrizes adesivas resultantes são sistemas poliméricos simples. Os Exemplos 8 e 9 são apresentados unicamente para fins de comparação.

TABELA VI

Ingrediente	Exemplo (% p/p)		
	7	8	9
Poliacrilato	42,0	83,0	---
Polissiloxano	41,0	---	83,0
Estradiol	2,0	2,0	2,0
Ácido oleico	5,0	5,0	5,0
Propileno-glicol	2,0	2,0	2,0
Lecitina	3,0	3,0	3,0
Dipropileno-glicol	5,0	5,0	5,0

O fluxo de estradiol in vitro a partir dos sistemas dos Exemplos 7, 8 e 9 é mostrado na FIG. 5. Como se pode observar na FIG. 5, a administração a partir do sistema deste invento utilizando o adesivo polimérico múltiplo (poliacrilato/polissiloxano) do Exemplo 7 foi substancialmente maior do que a dos sistemas da técnica anterior compreendendo adesivos poliméricos simples (Exemplos 8 e 9).

EXEMPLOS 10 - 13

Nos Exemplos que se seguem (10 a 13) foi utilizado o método do Exemplo 7 com as quantidades apropriadas dos materiais de partida de modo a produzir composições tendo as concentrações de ingredientes como estabelecido na TABELA VII.

TABELA VII

Ingrediente	Exemplo (% , p/p)			
	10	11	12	13
Polissiloxano	41,0	33,5	39,5	58,0
Poliacrilato	65,0	39,5	33,5	15,0
Estradiol	2,0	2,0	2,0	2,0
Ácido oleico	5,0	5,0	5,0	5,0
Propileno-glicol	2,0	2,0	2,0	2,0
Lecitina	3,0	3,0	3,0	3,0
Fluido de silicone	5,0	15,0	15,0	15,0

A FIG. 6 mostra os resultados do fluxo de estradiol para as composições dos Exemplos 10 a 13; o fluxo médio foi calculado para cada composição de 0 a 22 horas e de 22 a 99 horas a partir do início do estudo. Como se pode observar na FIG.6, o fluxo de estradiol aumentou progressivamente com o aumento do conteúdo em polímero de silicone durante as primeiras 22 horas de administração, mas foi afectado num grau muito mais baixo durante a parte restante do estudo (22 a 99 horas). Deste modo, o ajustamento significativo da taxa de libertação de estradiol durante a fase inicial da administração foi acompanhado, com efeitos menos significativos na fase posterior de administração, por regulação da proporção de polissiloxano para acrilato. A FIG. 6 exemplifica também que as características de administração ao longo do tempo podem ser ajustadas através da escolha apropriada dos polímeros e das respectivas proporções em peso. Por exemplo, a formulação do Exemplo 10 administra droga aproximadamente numa mesma taxa ao longo do tempo, enquanto que a formulação do Exemplo 13 administra mais rapidamente na fase inicial do que na última fase.

Uma mistura de acetato de noretindrona-polímero foi preparada por meio de combinação de 0,6 partes de acetato de noretindrona, 1,0 partes de butileno-glicol, e 40,9 partes de poli-acrilato (Duro-Tak 80-1194), e bem misturada num recipiente apropriado. A composição resultante tinha as concentrações de ingredientes numa base "seca", isto é, depois de remoção dos solventes voláteis do processo, apresentadas a seguir na TABELA VIII. O mesmo método foi empregado para fazer os Exemplos 15 e 16.

TABELA VIII

Ingrediente	Exemplo (% , p/p)		
	14	15	16
Poliacrilato	92,0	---	46,0
Polissiloxano	---	92,0	46,0
Acetato de noretindrona	3,0	3,0	3,0
Butileno-glicol	5,0	5,0	5,0

O fluxo de acetato de noretindrona in vitro a partir dos sistemas dos Exemplos 14, 15 e 16 é mostrado na FIG. 7. Como se pode observar na FIG. 5, a administração de acetato de noretindrona a partir dos sistemas de poli-acrilato/polissiloxano deste invento (Exemplo 16) foi intermédia relativamente à dos sistemas poliméricos simples que não são deste invento (Exemplos 14 e 15). Deste modo, a mistura do poli-acrilato e polissiloxano resulta na regulação do fluxo de acetato de noretindrona.

EXEMPLOS 17 - 20

Uma mistura de uma combinação estradiol/acetato de noretindrona-polímero foi preparada por meio de combinação de

0,6 partes de 17 β -estradiol, 0,6 partes de acetato de noretindrona, 0,6 partes de butileno-glicol, 0,6 partes de ácido oleico, 1,5 partes de lecitina, 4,5 partes de fluido de silicone (fluido de polidimetilsiloxano, Dow Corning 360 Medical Fluid, 100 cs), e 43,2 partes de polissiloxano (BIO-PSA X7-4919), e bem misturada num recipiente apropriado. Foi utilizado o método do Exemplo 17 com as quantidades apropriadas dos materiais de partida de modo a produzir as composições do Exemplo 18, 19 e 20. O poliacrilato utilizado nos Exemplos 18 a 20 foi o National Starch Acrylic Adhesive, Duro-Tak 80-1197. As composições resultantes tinham as concentrações de ingredientes numa base "seca", isto é, depois de remoção dos solventes voláteis do processo, apresentadas a seguir na TABELA IX.

TABELA IX

Ingrediente	Exemplo (% p/p)			
	17	18	19	20
Polissiloxano	72,0	68,0	60,0	47,0
Poliacrilato	---	5,0	15,0	30,0
Estradiol	2,0	2,0	2,0	2,0
Acetato de noretindrona	2,0	2,0	2,0	2,0
Ácido oleico	2,0	2,0	2,0	2,0
Butileno-glicol	2,0	2,0	2,0	2,0
Lecitina	5,0	5,0	5,0	5,0
Fluido de silicone	5,0	14,0	12,0	10,0

Os resultados do fluxo para as composições dos Exemplos 17-20 são mostrados na FIG. 8. Como se mostra na FIG. 8, o fluxo quer do estradiol (E2) quer do acetato de noretindrona (NAC) variou à medida que a proporção de polissiloxano para acrilato

era ajustada; o fluxo de estradiol aumentou gradualmente e em seguida diminuiu com um máximo a cerca de 15% de acrilato, e o fluxo de noretíndrona diminuiu continuamente com o aumento do conteúdo em acrilato, como seria de esperar a partir dos dados da FIG. 7. Um outro efeito da variação da proporção dos polímeros polissiloxano/poliacrilato é mostrada por um gráfico do fluxo de estradiol relativamente ao fluxo de acetato de noretindrona (fluxo de estradiol dividido pelo fluxo de acetato de noretindrona) como mostrado na FIG. 9. Por meio do ajustamento da proporção de polímeros de silicone para acrilato, foi possível regular a administração relativa das duas drogas (estradiol e acetato de noretindrona) a partir dos sistemas deste invento.

EXEMPLOS 21 - 23

Uma mistura de pilocarpina-polímero foi preparada por meio de combinação de 0,6 partes de base pilocarpina, 1,2 partes de lecitina, 0,8 partes de propileno-glicol, 2,0 partes de ácido oleico, 2,5 partes de fluido de silicone (fluido de polidimetilsiloxano, Dow Corning 360 Medical Fluid, 100 cs), e 77,0 partes de polissiloxano (BIO-PSA X7-3027), e bem misturada num recipiente apropriado. O Exemplo 22 incorporou pilocarpina num poliacrilato que consistia em National Starch Acrylic Adhesive, Duro-Tak 80-1196. O Exemplo 23 empregou uma mistura de polissiloxano e poliacrilato de acordo com os princípios do invento. As composições resultantes tinham as concentrações de ingredientes numa base "seca", isto é, depois de remoção dos solventes voláteis do processo, apresentadas a seguir na TABELA X.

TABELA X

Ingrediente	Exemplo (% , p/p)		
	21	22	23
Poliacrilato	---	82,0	41,0
Polissiloxano	77,0	---	41,0
Fluido de silicone	5,0	---	---
Pilocarpina	10,0	10,0	10,0
Ácido oleico	4,0	4,0	4,0
Propileno-glicol	1,6	1,6	1,6
Lecitina	2,4	2,4	2,4

O fluxo de pilocarpina in vitro a partir dos sistemas dos Exemplos 21, 22 e 23 é mostrado na FIG. 10. Como se pode observar na FIG. 10, a taxa de administração a partir do sistema deste invento utilizando o adesivo polimérico múltiplo (poliacrilato/polissiloxano) do Exemplo 23, foi intermédia relativamente à dos sistemas poliméricos simples que não são deste invento (Exemplos 21 e 22). Neste modelo de realização do invento, a combinação de polímeros de poliacrilato e polissiloxano ajustou a taxa de administração de pilocarpina dentro das gamas estabelecidas pelas composições poliméricas simples.

EXEMPLOS 24 - 27

Uma mistura de albuterol-polímero foi preparada por meio de combinação de 10,2 partes de base albuterol, 1,5 partes de lecitina, 1,0 partes de propileno-glicol, 4,1 partes de ácido oleico, 2,6 partes de dipropileno-glicol, 1,5 partes de butileno-glicol, 1,5 partes de acetato de vitamina E (acetato de toco-perilo), 25,5 partes de poliacrilato (Duro-Tak 80-1196),

11,9 partes de polissiloxano A (BIO-PSA X7-3122), 20,1 partes de polissiloxano B (BIO-PSA X7-3027), e 20,1 partes de álcool isopropílico, e bem misturada num recipiente apropriado. A composição resultante tinha as concentrações de ingredientes numa base "seca", isto é, depois de remoção dos solventes voláteis do processo, apresentadas a seguir na TABELA XI.

Foi utilizado o método do Exemplo 24 com as quantidades apropriadas dos materiais de partida de modo a produzir composições dos Exemplos 25, 26 e 27.

TABELA XI

Ingrediente	Exemplo (% , p/p)			
	24	25	26	27
Polissiloxano A	14,0	13,8	14,0	14,0
Polissiloxano B	19,6	19,2	28,0	19,6
Poliacrilato	22,4	22,0	20,0	22,4
Albuterol	20,0	20,0	20,0	20,0
Ácido oleico	8,0	8,0	8,0	8,0
Propileno-glicol	2,0	2,0	2,0	2,0
Dipropileno-glicol	5,0	5,0	5,0	5,0
Butileno-glicol	3,0	3,0	---	3,0
Acetato de vitamina E	3,0	3,0	---	---
Vitamina E	---	1,0	---	---
Linoleato de vitamina E	---	---	---	3,0
Lecitina	3,0	3,0	3,0	3,0

Os resultados do fluxo de albuterol através da pele de cadáver humano in vitro a partir das formulações dos Exemplos 24, 25, 26, e 27, estão resumidas na FIG. 11; o fluxo de

nitroglicerina a partir de Nitro-Dur^R através do mesmo espécimen de pele é mostrado como controlo. Os valores do fluxo para as composições de albuterol dos Exemplos 24 a 27 variaram desde cerca de $17 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ até cerca de $22 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$. O valor do fluxo de nitroglicerina de cerca de $28 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ foi ligeiramente mais elevado do que a taxa de administração referida na literatura para este produto ($20 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$, baseado numa marca de produto Nitro-Dur^R de $0,1 \text{ mg/h}$ a partir de um sistema de 5 cm^2). A fim de ajustar para a permeabilidade aparente mais elevada do espécimen de pele, os resultados do fluxo de albuterol podem ser multiplicados por um factor de ajustamento de $0,714$ ($20/28$); isto vai resultar em valores de fluxo de cerca de $12 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ a cerca de $16 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$.

As concentrações terapêuticas de albuterol no plasma estão na gama de cerca de 4 a 8 ng/ml , e são produzidas por taxas de administração de cerca de 115 a $230 \mu\text{g/h}$. Os caudais (12 a $16 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$) obtidos a partir das composições deste invento vai produzir, portanto, os necessários níveis de albuterol no plasma (4 a 8 ng/ml) para o tratamento da asma a partir de dimensões de sistemas de cerca de 10 a 20 cm^2 .

EXEMPLOS 28 - 29

Foram preparadas misturas de estradiol-polímero de acordo com o método do Exemplo 7. O Exemplo 28 é exemplificativo de um sistema adesivo polimérico múltiplo onde o poliacrilato é misturado com poli-isobutileno (Vistanex LM-LS-LC). As composições resultantes tinham as concentrações de ingredientes numa base "seca", isto é, depois de remoção dos solventes voláteis do processo, apresentadas a seguir na TABELA XII.

TABELA XII

Ingrediente	Exemplo (% , p/p)	
	28	29
Poliacrilato	45,0	45,0
Poli-isobutileno	45,0	---
Polissiloxano	---	45,0
Estradiol	2,0	2,0
Ácido oleico	5,0	5,0
Lecitina	3,0	3,0

O fluxo de pilocarpina in vitro a partir dos sistemas dos Exemplos 28 e 29 é mostrado na FIG. 12. Como se pode observar na FIG. 12, a administração a partir do sistema adesivo polimérico múltiplo do Exemplo 28, é comparável à administração a partir do Exemplo 29.

EXEMPLO 30

Em adição às medidas de fluxo, o coeficiente de difusão aparente, D, foi calculado a partir dos dados de libertação da nitroglicerina a partir de matrizes das Composições I a VI (Exemplo 6) num escoadouro infinito. Foi utilizado o método de D.R. Paul, Controlled Release Polymeric Formulations, ACS Symposium Series No. 33, Capítulo 1 (1976), em que a concentração inicial de nitroglicerina na matriz C_0 , foi determinada (assumindo uma densidade de 1,0) e a relação da quantidade libertada, M_t , por uma unidade de área, A, e o coeficiente de difusão é definida por:

$$M_t/A = 2C_0 (Dt/\pi)^{\frac{1}{2}}$$

Representando graficamente M_1/A em função de $t^{1/2}$, resulta um gráfico tendo um declive m , definido por:

$$m = 2C_0 (Dt/\pi)^{1/2}$$

O valor de m pode ser determinado por regressão linear de modo a obter-se o declive da linha com melhor ajustamento. O coeficiente de difusão é calculado como:

$$D = \pi(m/2C_0)^2$$

Os resultados destes cálculos para as composições I a VI são mostrados a seguir na Tabela XIII.

TABELA XIII

Composição	C_0 (mg/cm ³)	m (mg/cm ² h ^{1/2})	D (cm ² /s)	D (x10 ⁹)
I	241,0	0,8728	$2,861 \times 10^{-9}$	2,86
II	233,3	0,9483	$3,605 \times 10^{-8}$	38,05
III	231,3	1,0834	$4,786 \times 10^{-8}$	47,86
IV	219,7	1,2502	$7,065 \times 10^{-8}$	70,65
V	217,0	1,5920	$1,174 \times 10^{-7}$	117,4
VI	215,0	2,4551	$2,845 \times 10^{-7}$	284,5
Nitro-Dur	380,0	1,4680	$3,256 \times 10^{-8}$	32,56

As FIGS. 13 e 14 mostram a relação do caudal (J) representado graficamente em função do coeficiente de difusão aparente (D) e do parâmetro de solubilidade na rede (SP), respectivamente, para as composições I a VI. O parâmetro de solubilidade na rede, SP_{rede} , foi calculado utilizando uma média ponderada

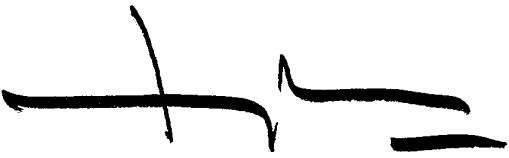
dos parâmetros de solubilidade dos polímeros individuais constituintes da matriz:

$$SP_{rede} = \phi_{ps} SP_{ps} + \phi_{pa} SP_{pa}$$

onde ϕ_{ps} representa a percentagem em peso de polissiloxano e SP_{ps} representa o parâmetro de solubilidade do polissiloxano. O índice "pa" refere-se ao poliacrilato. A FIG. 15 representa um gráfico do coeficiente de difusão versus parâmetro de solubilidade na rede.

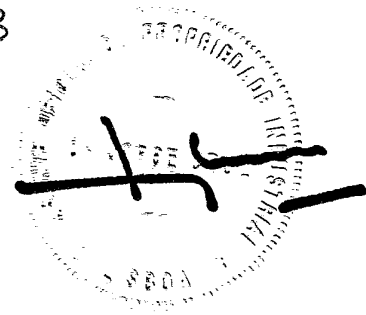
Embora o invento tenha sido descrito em termos dos modelos de realização e aplicações específicos, os especialistas nesta técnica podem, à luz destes ensinamentos, gerar modelos de realização adicionais sem excederem o âmbito ou se afastarem do espírito do invento reivindicado. Consequentemente, deve ser compreendido que o planeamento e descrição desta descoberta são apresentados para facilitar a compreensão do invento, e não devem ser entendidos como limitando o seu âmbito.

Lisboa, 22 de Dezembro de 1992


J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA

101.153



REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composição adesiva melhorada sensível à pressão do tipo adequado para a libertação controlada de um agente bioactivo a partir de uma matriz adesiva sensível à pressão, caracterizada por compreender:

uma mistura de um primeiro adesivo polimérico tendo um primeiro parâmetro de solubilidade e um segundo adesivo polimérico tendo um segundo parâmetro de solubilidade, em que o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade são diferentes um do outro num incremento de pelo menos $2 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{\frac{1}{2}}$ e resultam num parâmetro de solubilidade da mistura na rede característico, que pode seleccionavelmente ajustar a concentração de saturação de um agente bioactivo contido na composição adesiva sensível à pressão e deste modo regular a libertação do agente bioactivo.

2ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas, caracterizado por compreender:

(1) uma mistura de:

- (a) um primeiro material polimérico tendo um primeiro parâmetro de solubilidade, e um
- (b) segundo material polimérico tendo um segundo parâmetro de solubilidade, em que o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade são diferentes

um do outro e resultam num parâmetro de solubilidade da mistura na rede pré-seleccionado; e

- (2) uma droga, em que o parâmetro de solubilidade da mistura na rede é pré-seleccionado de modo a determinar a solubilidade da droga na mistura.

3ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a mistura ser um adesivo sensível à pressão.

4ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por compreender ainda um material de protecção sobreposto sobre uma superfície do adesivo sensível à pressão, em que o material de protecção é substancialmente impermeável à droga aí contida.

5ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por compreender ainda um revestimento de libertação sobreposto sobre uma superfície do adesivo sensível à pressão oposta ao referido material de protecção.

6ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ser um esteroide.

7ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o esteroide ser um estrogénio seleccionado a partir do grupo constituído por estrogénios conjugados, estrogénios esterificados, estropipato, 17 β -estradiol, equilina, mestranol, estrona, estriol, etinil-estradiol, e dietilestilbestrol.

8ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o esteroide ser um agente progestacional.

9ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente progestacional ser seleccionado a partir do grupo constituído por progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol, clormadinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, 17 α -hidroxiprogesterona, didrogestrona, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, demegestona, promegestona, e acetato de megestrol.

10ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ser um agonista β_2 -adrenérgico.

11ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o agente β_2 -adrenérgico ser seleccionado a partir do grupo constituído por metaproterenol, terbutalina, albuterol, calbuterol, rimiterol, salmefamol, fenoterol, soterenol, tratoquinol, e quinterenol.

12ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ser um agente cardioactivo.

13ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o agente cardioactivo ser seleccionado a partir do grupo constituído por nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitratos de isosorbida, sulfato de quinidina, procainamida, benzidroflumetiazida,

bendroflumetiazida, clorotiazida, nifedipina, nicardipina, verapamil, diltiazem, timolol, propanolol, captopril, clonidina e prazosina.

14ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ser um agente colinérgico.

15ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por o agente colinérgico ser seleccionado a partir do grupo constituído por colina, acetilcolina, metacolina, carbacol, betanocol, pilocarpina, muscarina, e arecolina.

16ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 15, caracterizado por a droga estar intimamente misturada com a mistura.

17ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 16, caracterizado por o referido sistema ser um dispositivo reservatório tendo uma porção adesiva constituída pela referida mistura.

18ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 17, caracterizado por o referido primeiro material polimérico ser um poliacrilato.

19ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por o segundo material polimérico ser um polissiloxano.

20ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por o poliacrilato se encontrar presente numa quantidade variando desde cerca de 2% até cerca de 96%, em peso, da mistura, e o polissiloxano se encontrar presente numa quantidade variando desde cerca de 98% até cerca de 4%, em peso, da mistura.

21ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o estrogénio ser o 17 β -estradiol e por o 17 β -estradiol se encontrar presente no sistema numa quantidade de desde cerca de 1% até cerca de 5% em peso.

22ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o agente progestacional ser o acetato de noretindrona e por o acetato de noretindrona se encontrar presente no sistema numa quantidade de desde cerca de 1% até cerca de 5% em peso.

23ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o agonista β_2 -adrenérgico ser o albuterol e por o albuterol se encontrar presente no sistema numa quantidade de menos do que cerca de 30% em peso.

24ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o agente cardioactivo ser a nitroglicerina e por a nitroglicerina se encontrar presente no sistema numa quantidade de menos do que cerca de 25% em peso.

25ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o agonista

colinérgico ser a pilocarpina e por a pilocarpina se encontrar presente na matriz de difusão polimérica contendo a droga numa quantidade de menos do que cerca de 30% em peso.

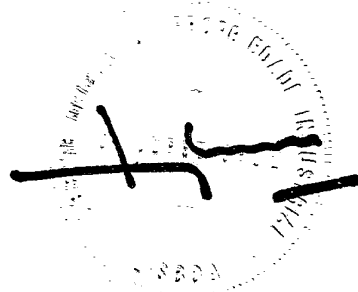
26ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ser um tranquilizante.

27ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por o tranquilizante ser seleccionado a partir do grupo constituído por alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, halazepam, oxazepam, prazepam, clonazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam e diazepam.

28ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por o tranquilizante ser alprazolam.

29ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ser um antipsicótico.

30ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por o antipsicótico ser seleccionado a partir do grupo constituído por tiopropazato, clorpromazina, tifulpromazina, mesoridazina, piperacetazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, clorpratixeno, tiotixeno, haloperidol, bromperidol, loxapina e molindona.



31ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por o antipsicótico ser haloperidol.

32ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ser um anestésico.

33ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 32, caracterizado por o anestésico ser seleccionado a partir do grupo constituído por lidocaína, tetracaína, diclonina, dibucaína, cocaína, procaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína e benzocaína.

34ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o anestésico ser lidocaína.

35ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ser um analgésico.

36ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por o analgésico ser seleccionado a partir do grupo constituído por fentanilo, buprenorfina e codeína.

37ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por a droga ter uma acção sobre o sistema nervoso central.

38ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por a droga ser nicotina.

39ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por compreender pelo menos duas drogas.

40ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 39, caracterizado por compreender uma mistura de um agente progestacional com um estrogénio.

41ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por o agente progestacional ser seleccionado a partir do grupo constituído por progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol, clormadinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, 17 α -hidroxiprogesterona, didrogestrona, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, demegestona, promegestona, e acetato de megestrol.

42ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 41, caracterizado por o agente progestacional ser o acetato de noretindrona.

43ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por o referido estrogénio ser seleccionado a partir do grupo constituído por estrogénios conjugados, estrogénios esterificados, estropipato, 17 β -estradiol, equilina, mestranol, estrona, estriol, etinil-estradiol, e dietilestilbestrol.

44ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por o estrogénio ser o 17 β -estradiol.

45ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 44, caracterizado por o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade serem diferentes um do outro num incremento de pelo menos cerca de $2 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{\frac{1}{2}}$.

46ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 45, caracterizado por o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade serem diferentes um do outro num incremento de pelo menos cerca de $4 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{\frac{1}{2}}$.

47ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 46, caracterizado por o referido sistema atingir uma taxa de permeação da droga aumentada através da derme de um indivíduo, relativamente à taxa de permeação atingida por um sistema compreendendo o referido primeiro material polimérico como único material polimérico.

48ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 46, caracterizado por o referido sistema atingir uma taxa de permeação da droga diminuída através da derme de um indivíduo, relativamente à taxa de permeação atingida por um sistema compreendendo o referido primeiro material polimérico como único material polimérico.

49ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 48, caracterizado por compreender ainda um aditivo seleccionado a partir do

grupo constituído por um potenciador, um agente de enchimento, um co-solvente e um excipiente.

50^a. - Sistema transdérmico de administração de drogas, caracterizado por compreender:

- (a) um sistema adesivo de polímeros múltiplos constituído essencialmente por uma mistura de cerca de 2% a cerca de 96%, em peso, de um polímero à base de acrílico e de cerca de 98% a cerca de 4%, em peso, de um polímero à base de silicone, em que o sistema adesivo de polímeros múltiplos se encontra numa quantidade de cerca de 99% a cerca de 50%, em peso, do sistema;
- (b) uma droga numa quantidade de cerca de 0,3% a cerca de 50%, em peso, do sistema;
- (c) uma quantidade eficaz de um co-solvente para a droga, em que a referida quantidade representa até cerca de 30%, em peso do sistema; e
- (d) uma quantidade eficaz de um potenciador, em que a referida quantidade representa até cerca de 20%, em peso, do sistema.

51^a. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 50, caracterizado por compreender ainda agentes de enchimento e excipientes numa quantidade de cerca de 1% a cerca de 15%, em peso, da composição adesiva dérmica.

52ª. - Sistema transdérmico de administração de drogas de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por compreender pelo menos duas drogas.

53ª. - Método para a produção de um sistema transdérmico de administração de drogas, tendo um adesivo sensível à pressão contendo droga, caracterizado por compreender os passos de:

(1) produção de uma mistura de:

(a) uma mistura de um primeiro material polimérico tendo um primeiro parâmetro de solubilidade, e um segundo material polimérico tendo um segundo parâmetro de solubilidade, em que o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade são diferentes um do outro e resultam num parâmetro de solubilidade da mistura na rede pré-seleccionado; e

(b) uma droga; e

(2) formação da mistura numa matriz adesiva sensível à pressão.

54ª. - Método de acordo com a reivindicação 53, caracterizado por compreender ainda o passo de aplicação de um material de protecção a um lado da matriz adesiva sensível à pressão, em que o material de protecção é substancialmente impermeável à droga aí contida.

55ª. - Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado por compreender ainda o passo de aplicação de um

revestimento de libertação a uma superfície da matriz adesiva sensível à pressão oposta ao referido material de protecção.

56ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 55, caracterizado por se combinar um aditivo seleccionado a partir do grupo constituído por um potenciador, um agente de enchimento, um co-solvente e um excipiente, com a referida mistura antes da formação da mistura na matriz adesiva sensível à pressão.

57ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 56, caracterizado por a droga ser intimamente misturada com a mistura.

58ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 57, caracterizado por o referido sistema ser um dispositivo reservatório tendo uma porção adesiva constituída pela referida mistura.

59ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 58, caracterizado por o referido primeiro material polimérico ser um poliacrilato.

60ª. - Método de acordo com a reivindicação 59, caracterizado por o segundo material polimérico ser um polissiloxano.

61ª. - Método de acordo com a reivindicação 60, caracterizado por a proporção de poliacrilato para polissiloxano ser de desde cerca de 2:98 até cerca de 96:4, em peso, da matriz adesiva sensível à pressão.

62ª. - Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado por a proporção de poliacrilato para polissiloxano ser

de desde cerca de 2:98 até cerca de 90:10, em peso, da matriz adesiva sensível à pressão.

63ª. - Método de acordo com a reivindicação 62, caracterizado por a proporção de poliacrilato para polissiloxano ser de desde cerca de 2:98 até cerca de 86:14, em peso, da matriz adesiva sensível à pressão.

64ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 63, caracterizado por a droga se encontrar presente numa quantidade variando desde cerca de 0,3% até cerca de 50%, em peso, da matriz adesiva sensível à pressão.

65ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a droga ser um esteroide.

66ª. - Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado por o esteroide ser um estrogénio seleccionado a partir do grupo constituído por estrogénios conjugados, estrogénios esterificados, estropipato, 17 β -estradiol, equilina, mestranol, estrona, estriol, etinil-estradiol, e dietilestilbestrol.

67ª. - Método de acordo com a reivindicação 66, caracterizado por o estrogénio ser o 17 β -estradiol e por o 17 β -estradiol se encontrar presente no sistema numa quantidade de desde cerca de 1% até cerca de 5% em peso.

68ª. - Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado por o esteroide ser um agente progestacional.

69ª. - Método de acordo com a reivindicação 68, caracterizado por o agente progestacional ser seleccionado a partir do grupo constituído por progesterona, 19-norprogesterona,

noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol, clormadinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, 17 α -hidroxiprogesterona, didrogesterona, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, demegestona, promegestona, e acetato de meggestrol.

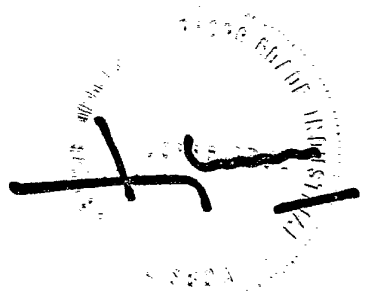
70^a. - Método de acordo com a reivindicação 69, caracterizado por o agente gestacional ser o acetato de noretindrona e por o acetato de noretindrona se encontrar presente no sistema numa quantidade de desde cerca de 1% até cerca de 5% em peso.

71^a. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a droga ser um agonista β_2 -adrenérgico.

72^a. - Método de acordo com a reivindicação 53, caracterizado por o agente β_2 -adrenérgico ser seleccionado a partir do grupo constituído por metaproterenol, terbutalina, albuterol, calbuterol, rimiterol, salmefamol, fenoterol, soterenol, tratoquinol, e quinterenol.

73^a. - Método de acordo com a reivindicação 72, caracterizado por o agonista β_2 -adrenérgico ser o albuterol e por o albuterol se encontrar presente na matriz adesiva sensível à pressão numa quantidade de menos do que cerca de 30% em peso.

74^a. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a droga ser um agente cardioactivo.



75ª. - Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado por o agente cardioactivo ser seleccionado a partir do grupo constituído por nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitratos de isosorbida, sulfato de quinidina, procainamida, benzidroflumetiazida, bendroflumetiazida, clorotiazida, nifedipina, nicardipina, verapamil, diltiazem, timolol, propanolol, captopril, clonidina e prazosina.

76ª. - Método de acordo com a reivindicação 75, caracterizado por o agente cardioactivo ser a nitroglicerina e por a nitroglicrina se encontrar presente na matriz adesiva sensível à pressão numa quantidade de menos do que cerca de 25% em peso.

77ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a droga ser um agonista colinérgico.

78ª. - Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado por o agente colinérgico ser seleccionado a partir do grupo constituído por colina, acetilcolina, metacolina, carbacol, betanocol, pilocarpina, muscarina, e arecolina.

79ª. - Método de acordo com a reivindicação 78, caracterizado por o agonista colinérgico ser a pilocarpina e por a pilocarpina se encontrar presente na matriz adesiva sensível à pressão numa quantidade de menos do que cerca de 30% em peso.

80ª. - Método de acordo a reivindicação 53, caracterizado por a droga ser um tranquilizante.

81ª. - Método de acordo com a reivindicação 80, caracterizado por o tranquilizante ser seleccionado a partir do grupo constituído por alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato,

halazepam, oxazepam, prazepam, clonazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam e diazepam.

82ª. - Método de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por o tranquilizante ser alprazolam.

83ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a droga ser um antipsicótico.

84ª. - Método de acordo com a reivindicação 83, caracterizado por o antipsicótico ser seleccionado a partir do grupo constituído por tiopropazato, clorpromazina, tifulpromazina, mesoridazina, piperacetazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, clorpratixeno, tiotixeno, haloperidol, bromperidol, loxapina e molindona.

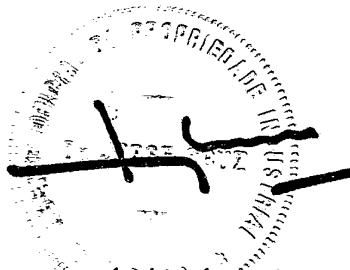
85ª. - Método de acordo com a reivindicação 84, caracterizado por o antipsicótico ser haloperidol.

86ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a droga ser um anestésico.

87ª. - Método de acordo com a reivindicação 86, caracterizado por o anestésico ser seleccionado a partir do grupo constituído por lidocaína, tetracaína, diclonina, dibucaína, cocaína, procaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína e benzocaína.

88ª. - Método de acordo com a reivindicação 87, caracterizado por o anestésico ser lidocaína.

89ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a droga ser um analgésico.



90^a. - Método de acordo com a reivindicação 89, caracterizado por o analgésico ser seleccionado a partir do grupo constituído por fentanilo, buprenorfina e codeína.

91^a. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a droga ter uma acção sobre o sistema nervoso central.

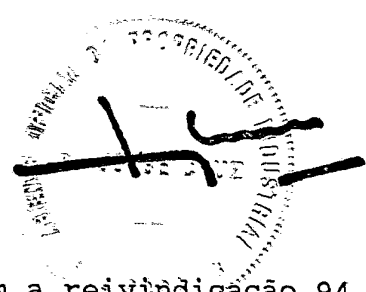
92^a. - Método de acordo com a reivindicação 91, caracterizado por a droga ser nicotina.

93^a. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 64, caracterizado por a mistura de pelo menos duas drogas ser combinada com a referida mistura de materiais poliméricos.

94^a. - Método de acordo com a reivindicação 93, caracterizado por a referida mistura de drogas ser constituída por um agente progestacional e por um estrogénio.

95^a. - Método de acordo com a reivindicação 94, caracterizado por o agente progestacional ser seleccionado a partir do grupo constituído por progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol, clormadinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, 17 α -hidroxiprogesterona, didrogesterona, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, demegestona, promegestona, e acetato de meggestrol.

96^a. - Método de acordo com a reivindicação 95, caracterizado por o agente progestacional ser o acetato de noretindrona.



97ª. - Método de acordo com a reivindicação 94, caracterizado por o referido estrogénio ser seleccionado a partir do grupo constituído por estrogénios conjugados, estrogénios esterificados, estropipato, 17 β -estradiol, equilina, mestranol, estrona, estriol, etinil-estradiol, e dietilestilbestrol.

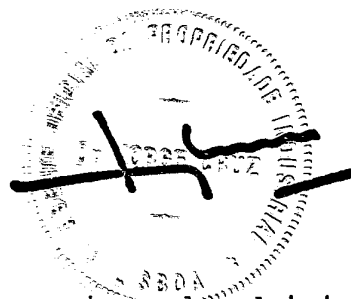
98ª. - Método de acordo com a reivindicação 97, caracterizado por o estrogénio ser o 17 β -estradiol.

99ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 98, caracterizado por o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade serem diferentes um do outro num incremento de pelo menos cerca de 2 (J/cm³)^{1/2}.

100ª. - Método de acordo com a reivindicação 99, caracterizado por o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade serem diferentes um do outro num incremento de pelo menos cerca de 4 (J/cm³)^{1/2}.

101ª. - Método para o ajustamento da solubilidade de uma droga num sistema transdérmico de administração de drogas, caracterizado por compreender o passo de mistura de uma multiplicidade de polímeros tendo parâmetros de solubilidade diferentes, de modo a atingir um parâmetro de solubilidade na rede pré-determinado, em que pelo menos dois da referida multiplicidade de polímeros têm parâmetros de solubilidade que diferem em pelo menos cerca de 2 (J/cm³)^{1/2}.

102ª. - Método de acordo com a reivindicação 101, caracterizado por o primeiro e segundo parâmetros de solubilidade serem diferentes um do outro num incremento de pelo menos cerca de 4 (J/cm³)^{1/2}.

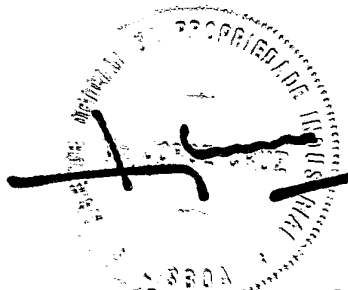


103ª. - Método para regular a taxa de administração de uma droga a partir de um sistema transdérmico de administração de drogas do tipo dos que têm uma matriz adesiva sensível à pressão, caracterizado por compreender os passos de:

- (a) selecção de pelo menos dois materiais poliméricos imiscíveis como componentes de um sistema adesivo de polímeros múltiplos, de modo que o sistema possua um parâmetro de solubilidade na rede pré-seleccionado, que resulte numa solubilidade modificada droga no sistema; e
- (b) combinação dos referidos pelo menos dois materiais poliméricos com uma droga de modo a formar uma matriz adesiva sensível à pressão, em que a matriz atinge uma taxa de administração de droga que é pré-determinada pelo referido parâmetro de solubilidade na rede pré-seleccionado e que difere da taxa de administração atingida por uma matriz adesiva sensível à pressão constituída por apenas um dos referidos pelo menos dois materiais poliméricos como único material polimérico.

104ª. - Método de acordo com a reivindicação 103, caracterizado por a droga estar intimamente misturada com os pelo menos dois materiais poliméricos na matriz adesiva sensível à pressão.

105ª. - Método de acordo com a reivindicação 104, caracterizado por os referidos materiais poliméricos e a referida droga serem combinados de modo a formarem um dispositivo reservatório tendo uma porção adesiva constituída por uma mistura dos referidos materiais poliméricos.



106ª. - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 103 a 105, caracterizado por o referido passo de selecção compreender o passo de medida do caudal a partir das várias proporções ponderais dos pelo menos dois polímeros imiscíveis seleccionados e de escolha da proporção que produz um caudal pré-seleccionado.

Lisboa, 22 de Dezembro de 1992

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



FOLHA 1
(15 FOLHAS)

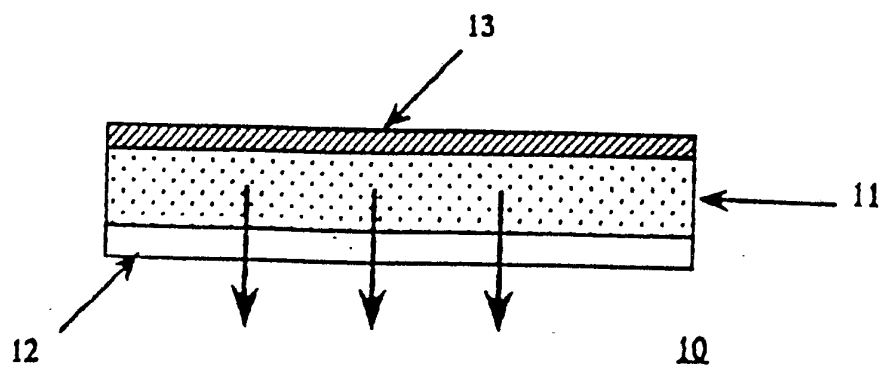
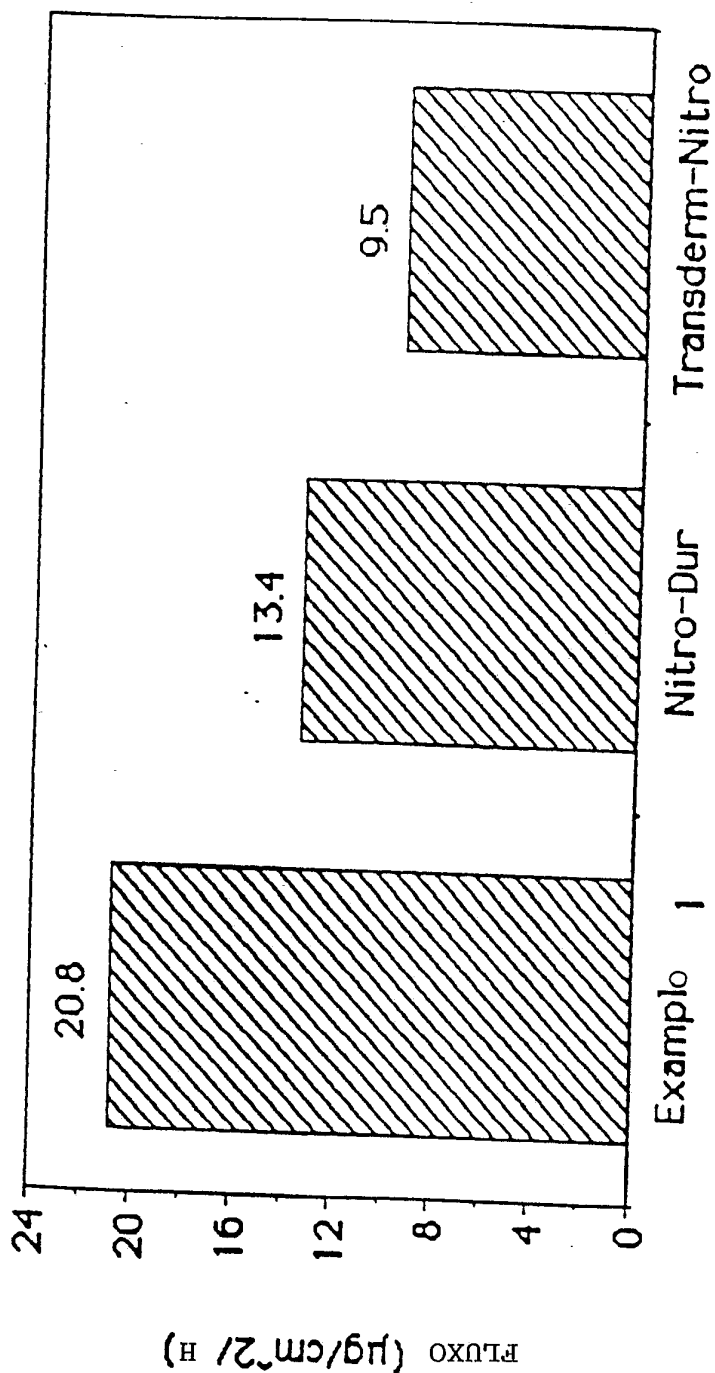


FIG. 1

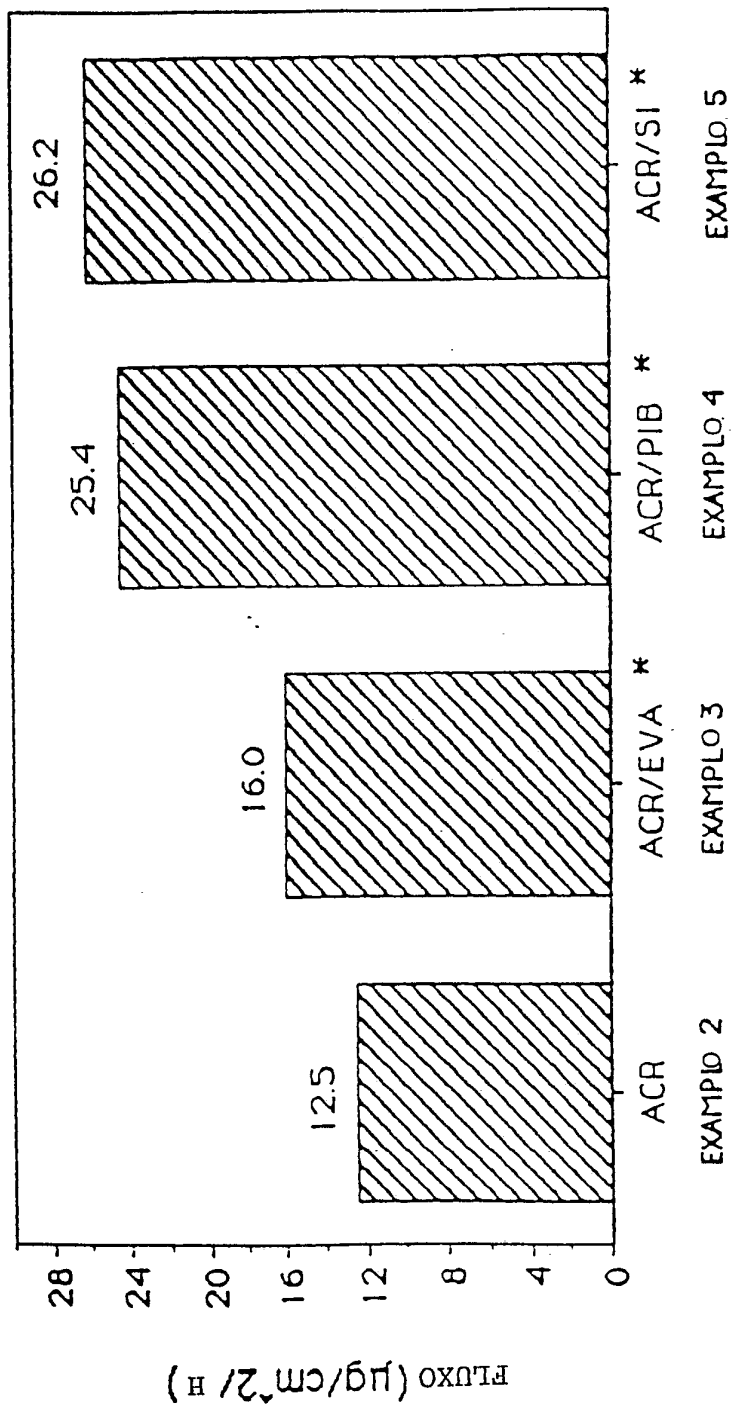
FLUXO DE NITROGLICERINA EM REGIME PERMANENTE ATRAVÉS DA
EPIDERMIS HUMANA IN VITRO A PARTIR DOS SISTEMAS DO EXEMPLO
1, NITRO-DUR E TRANSDERM-NITRO



PRODUTO

FIG. 2

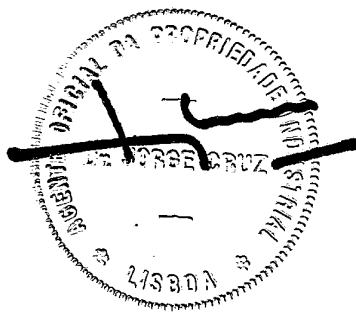
EFETO DA COMPOSIÇÃO SOBRE O FLUXO DE
GTN ATRAVÉS DA EPIDERMIS HUMANA IN VITRO

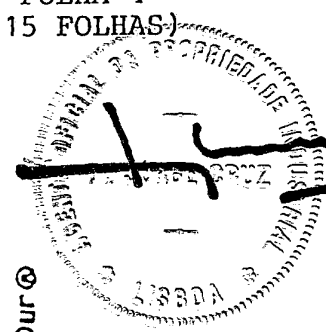


COMPOSIÇÃO ADESIVA

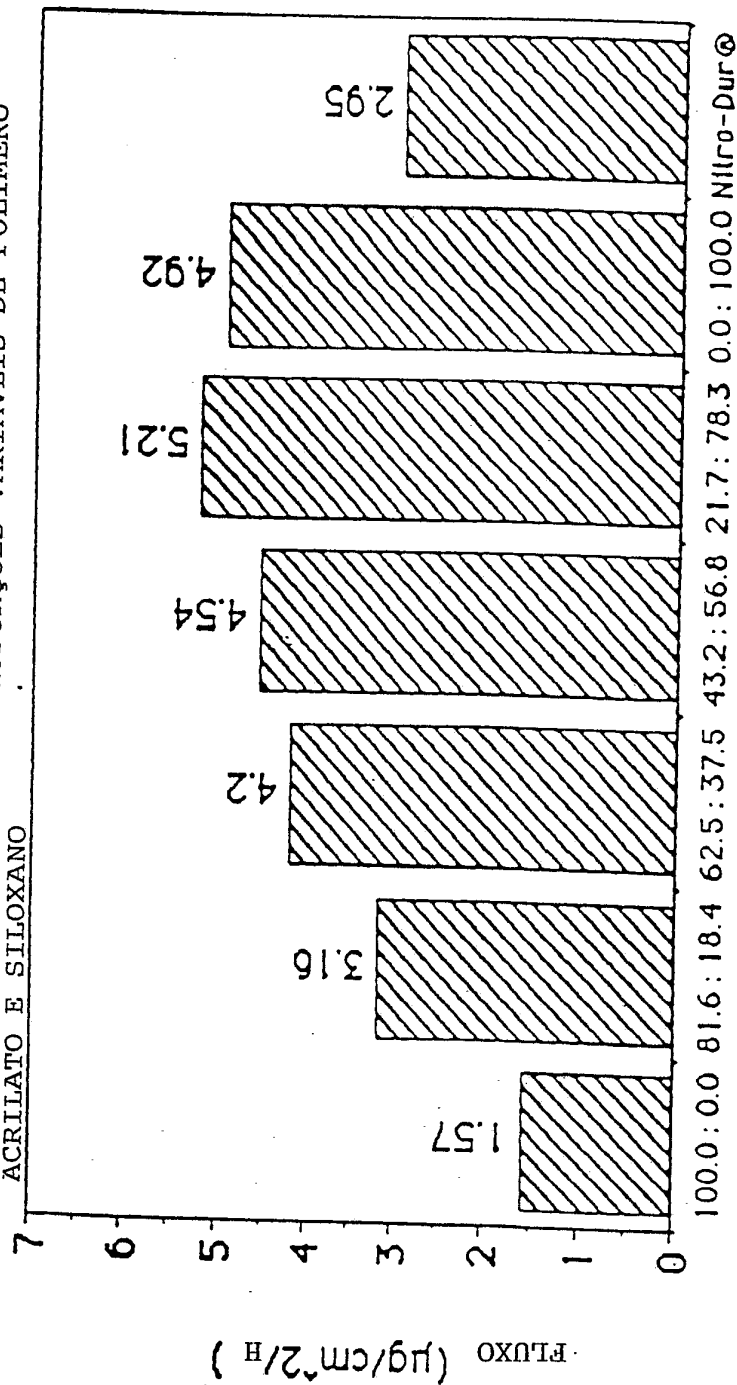
FIG. 3

* PROPORÇÃO DE ACR/POLÍMERO
DE 45/55, p/p





FLUXO DE NITROGLICERINA ATRAVÉS DA PELE EM REGIME PERMANENTE
A PARTIR DE SISTEMAS COM PROPORÇÕES VARIÁVEIS DE POLÍMERO
ACRILATO E SILOXANO



PROPORÇÃO DE POLÍMERO ACRILATO:SILOXANO (p/p)

FIG. 4

FLUXO DE ESTRADIOL EM REGIME PERMANENTE ATRAVÉS DA
EPIDERMIS HUMANA IN VITRO A PARTIR DOS SISTEMAS DOS
EXEMPLOS 7, 8 E 9

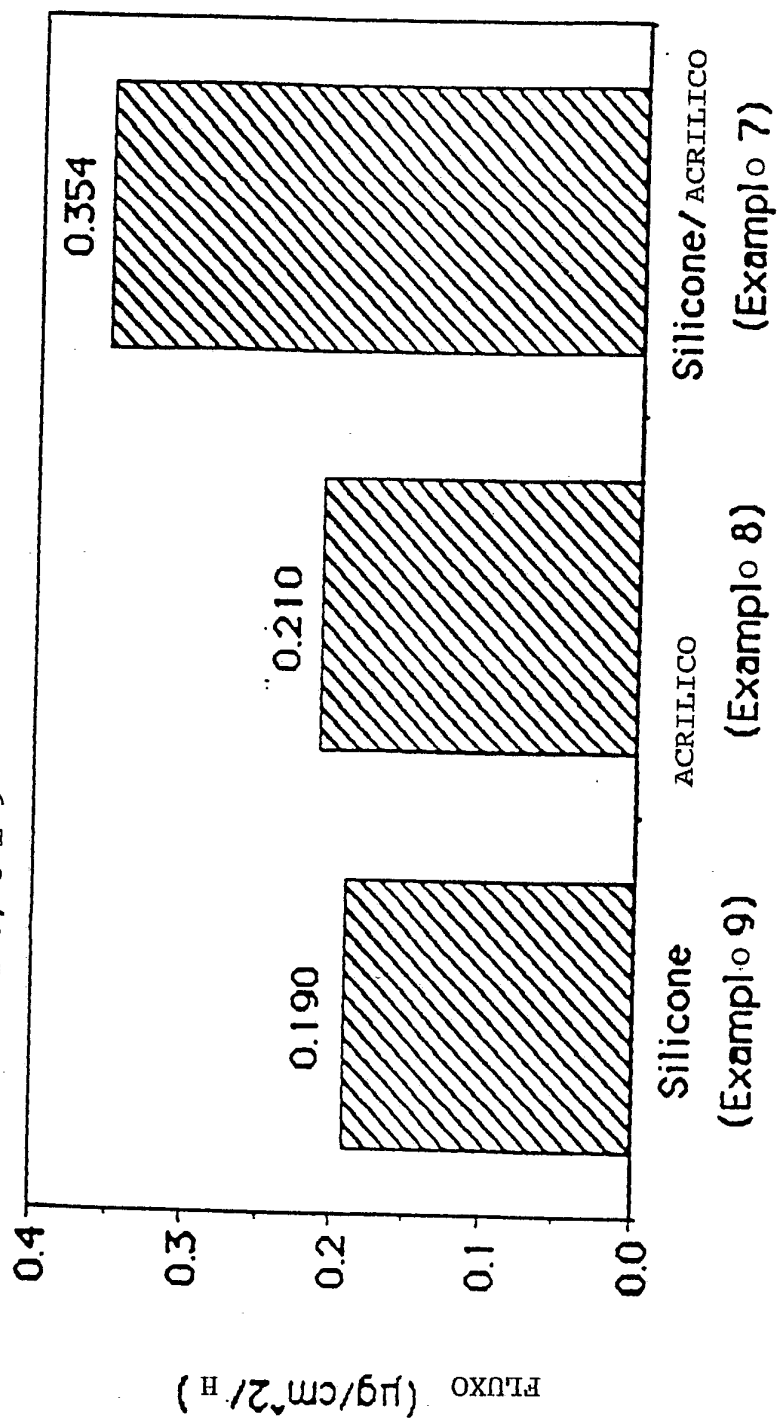
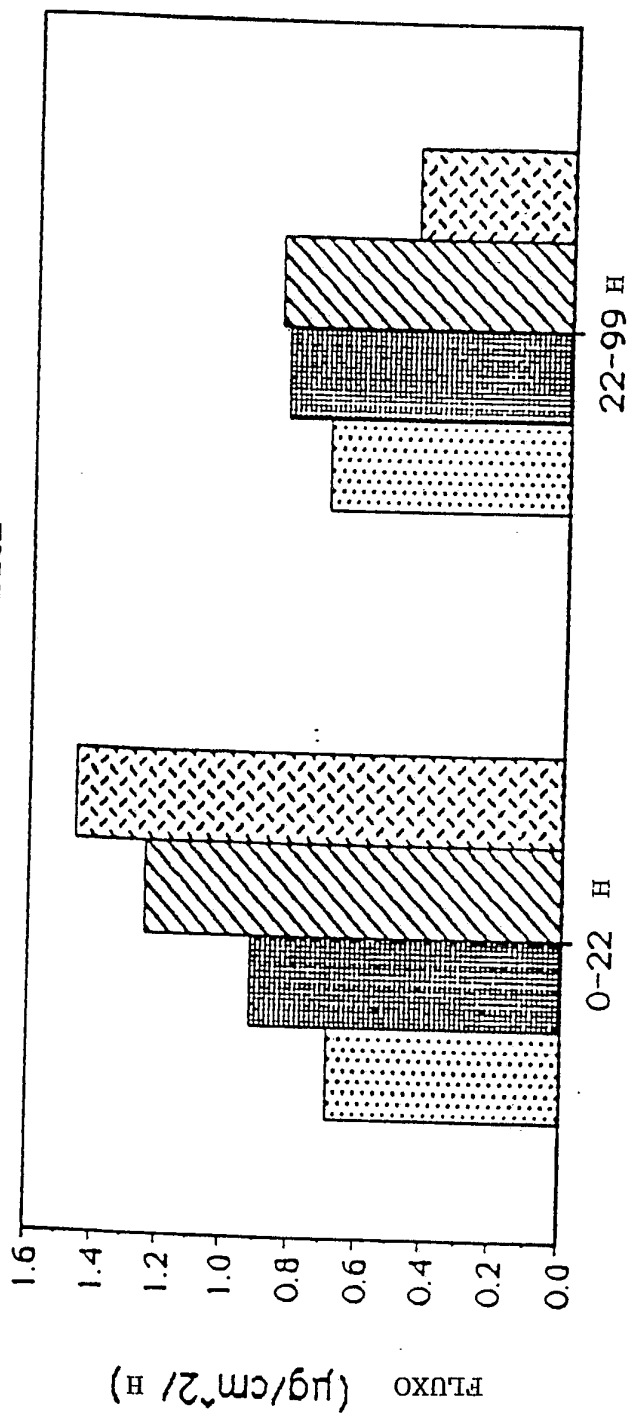


FIG. 5

EFEITO DA PROPORÇÃO DE POLÍMERO SILICONE PARA
ACRILATO SOBRE O FLUXO DE ESTRADIOL

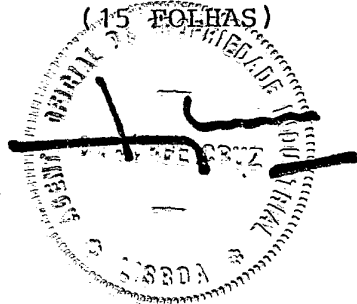


EX. 10
EX. 11

EX. 12
EX. 13

TEMPO DE ESTUDO

FIG. 6



FLUXO DE ACETATO DE NORETINDRONA EM REGIME PERMANENTE ATRAVÉS DA
EPIDERMIS HUMANA IN VITRO A PARTIR DOS SISTEMAS DOS EXEMPLOS
14, 15 E 16

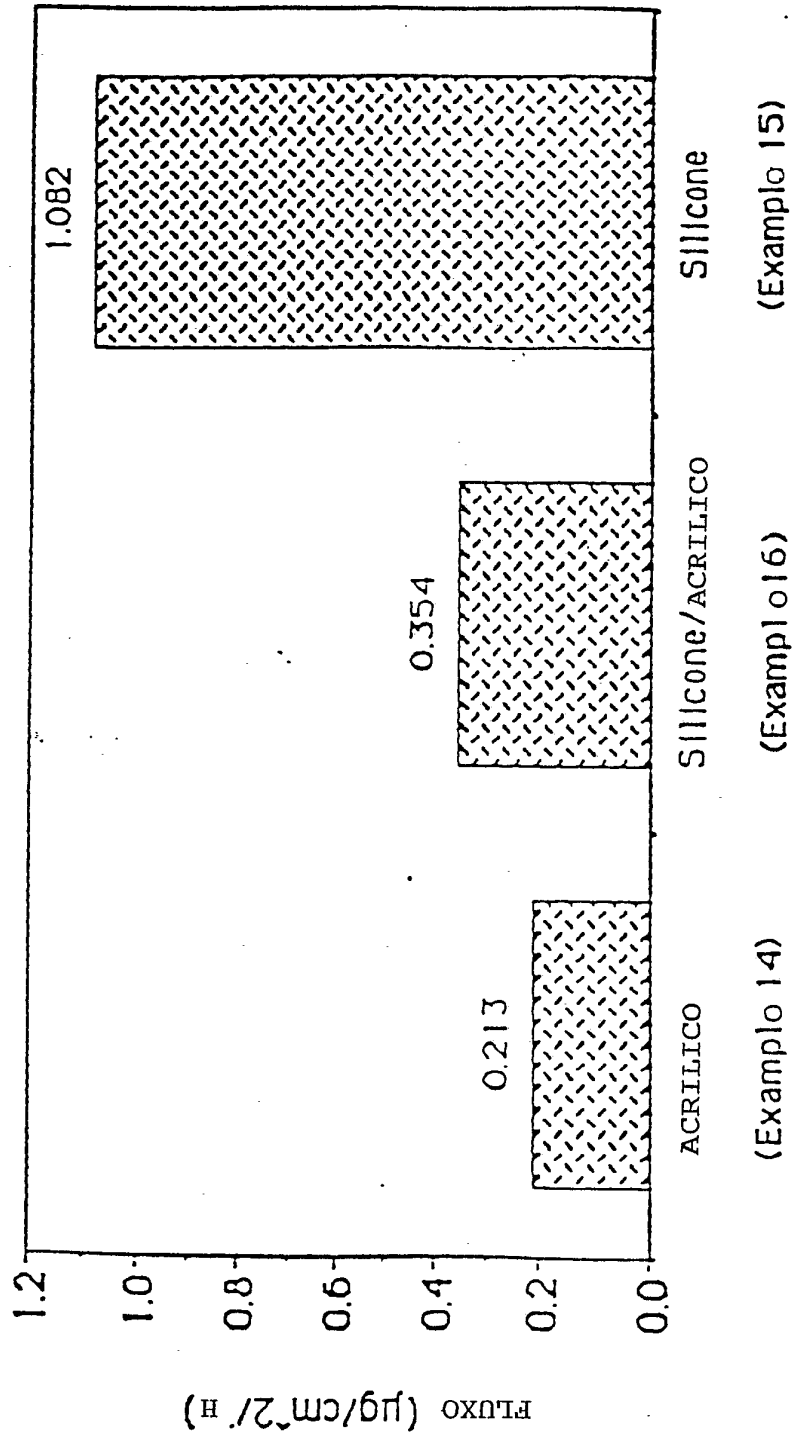
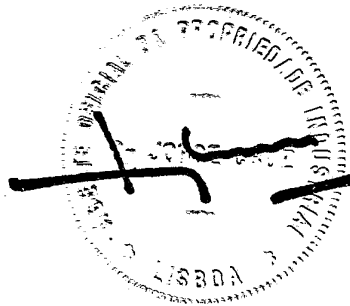


FIG. 7



EFEITO DA PROPORÇÃO DE POLÍMERO POLISSILOXANO/POLIACRILATO
SOBRE O FLUXO DE ESTRADIOL (E2) E ACETATO DE NORETINDRONA
A PARTIR DE SISTEMAS DE COMBINAÇÃO E2/NAC DOS EXEMPLOS 17-20

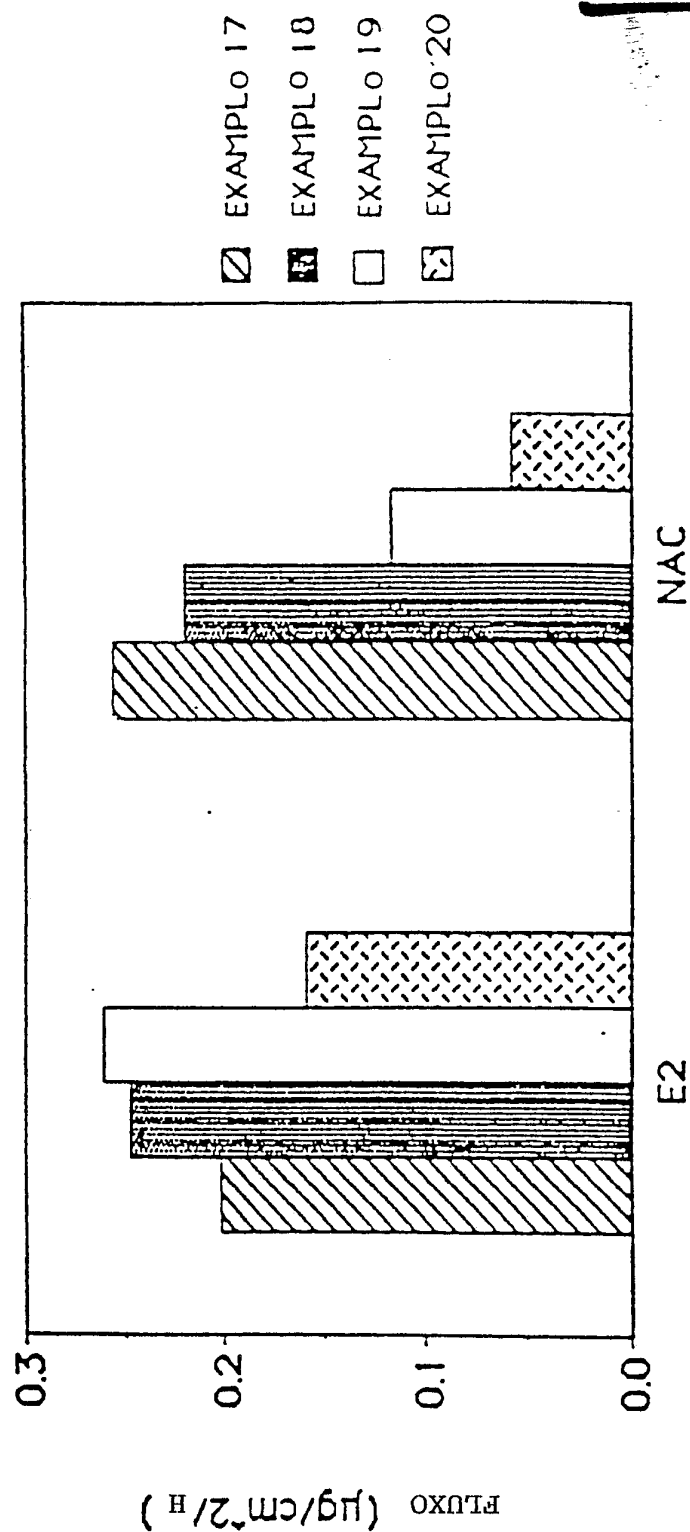
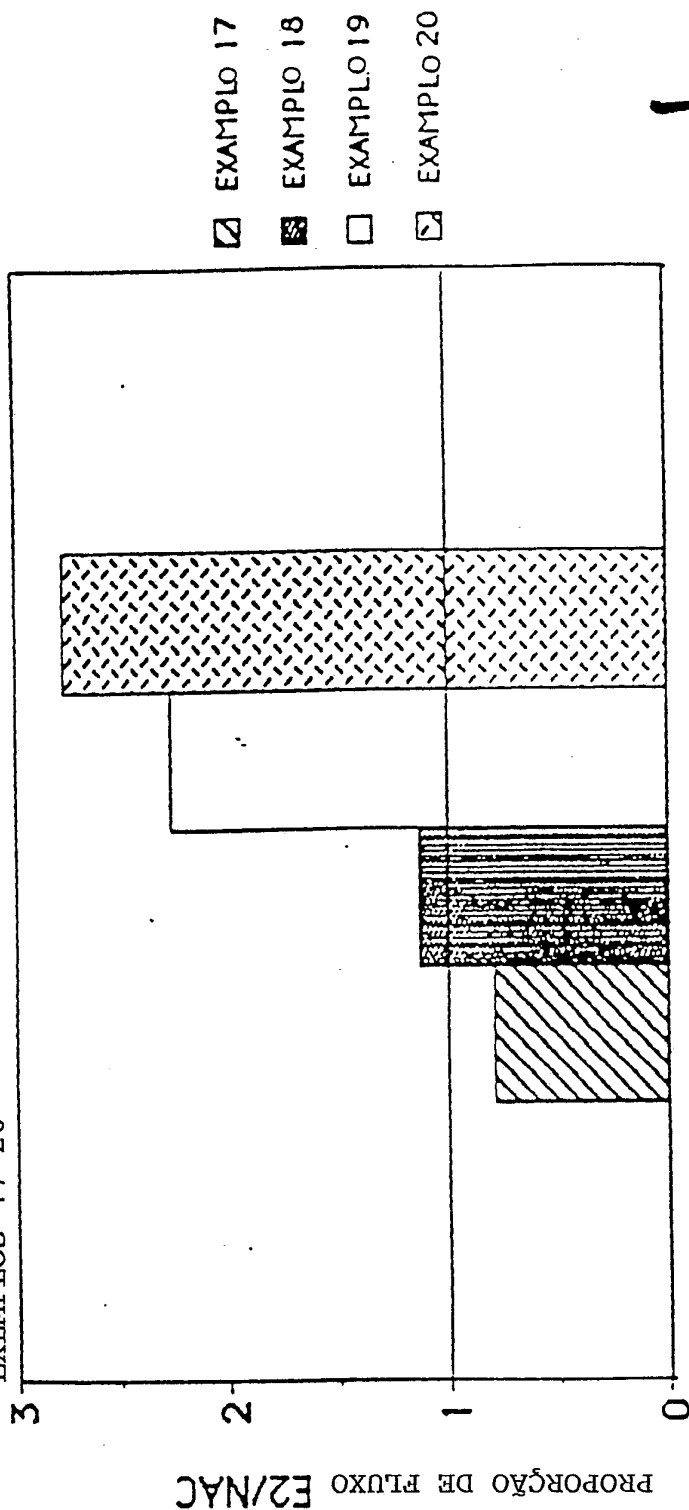


FIG. 8

EFEITO DA PROPORÇÃO DE POLÍMERO DE POLISSILOXANO/POLIACRILATO
SOBRE A PROPORÇÃO DO FLUXO DE ESTRADIOL (E2)/ACETATO DE NORE-
TINDRONA (NAC) A PARTIR DE SISTEMAS DE COMBINAÇÃO DE E2/NAC DOS
EXEMPLOS 17-20



PROPORÇÃO SI/ACR

FIG. 9

11

FLUXO DE PILOCARPINA EM REGIME PERMANENTE ATRAVÉS DA
EPIDERMIS HUMANA IN VITRO A PARTIR DOS SISTEMAS DOS
EXEMPLOS 21, 22 E 23

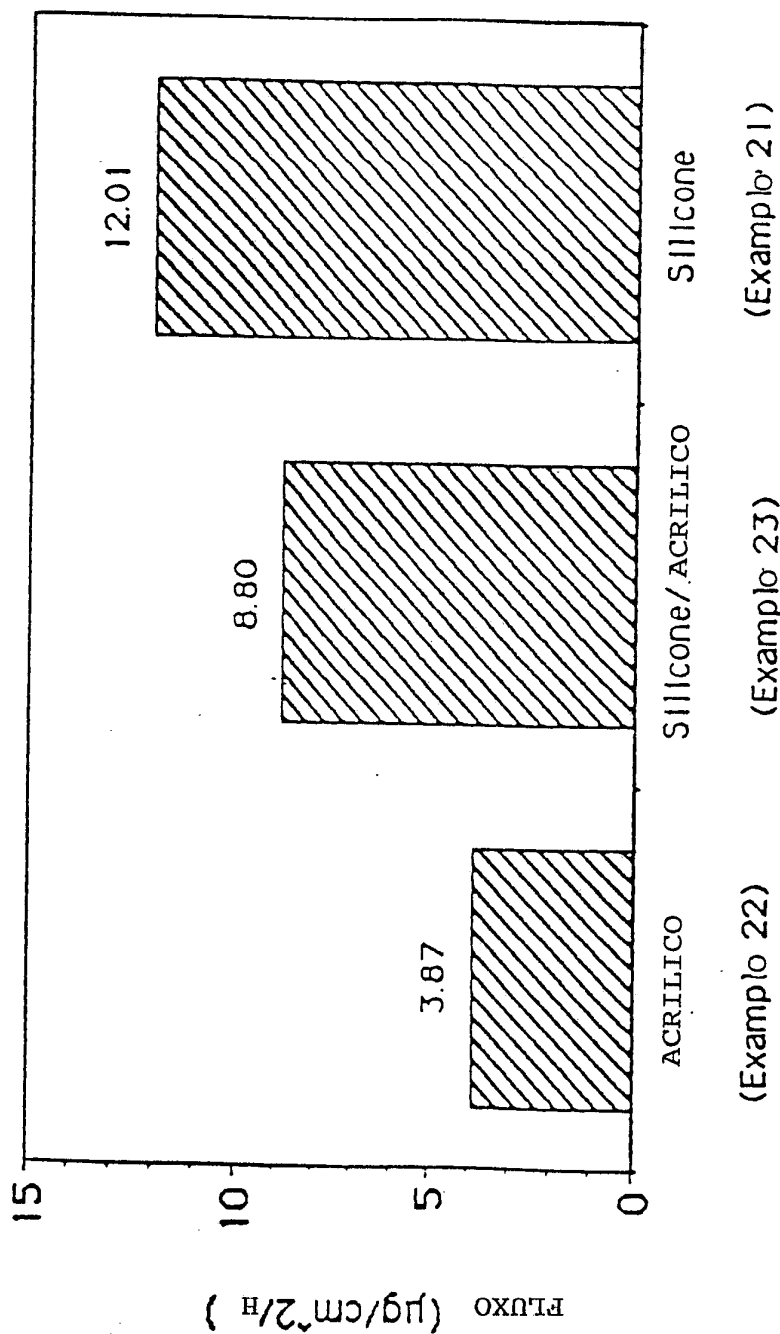
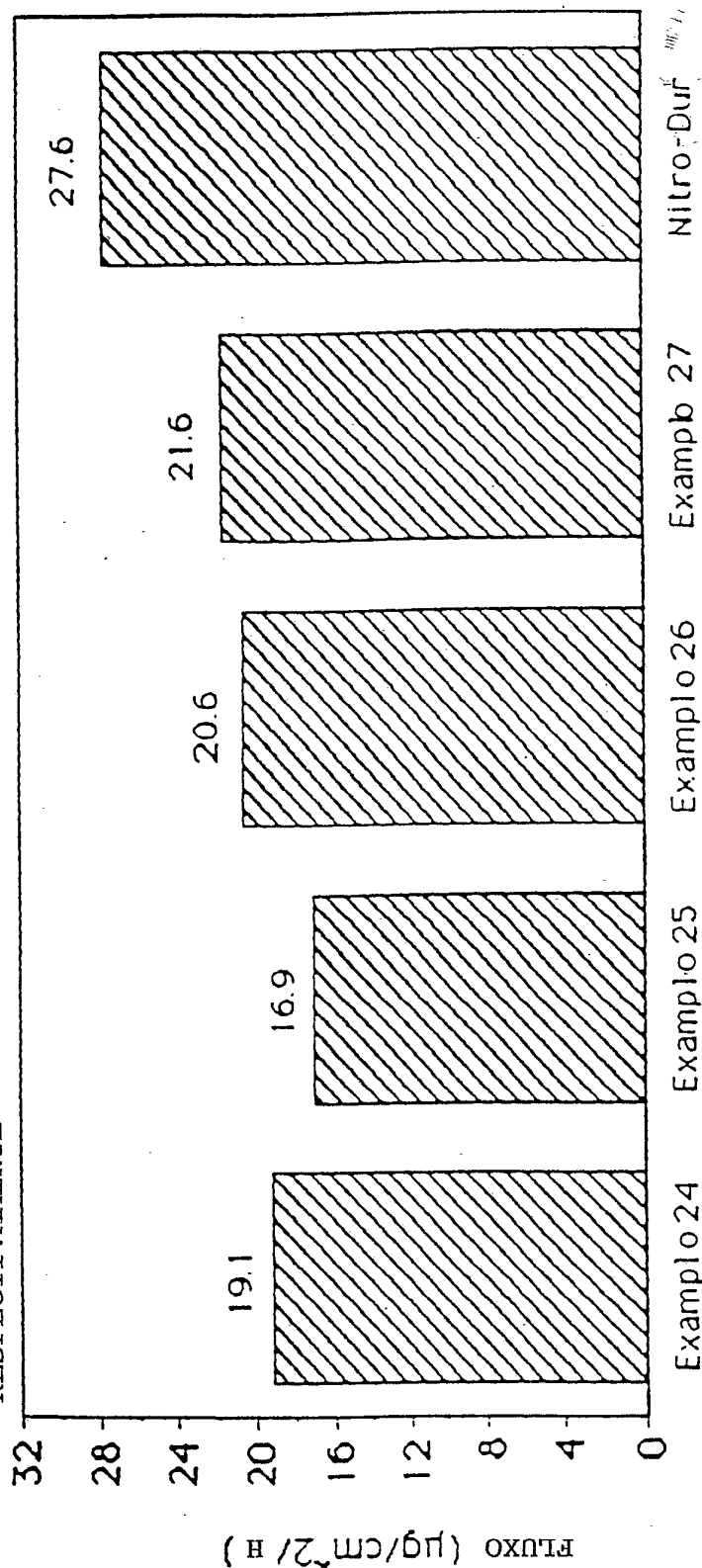


FIG. 10

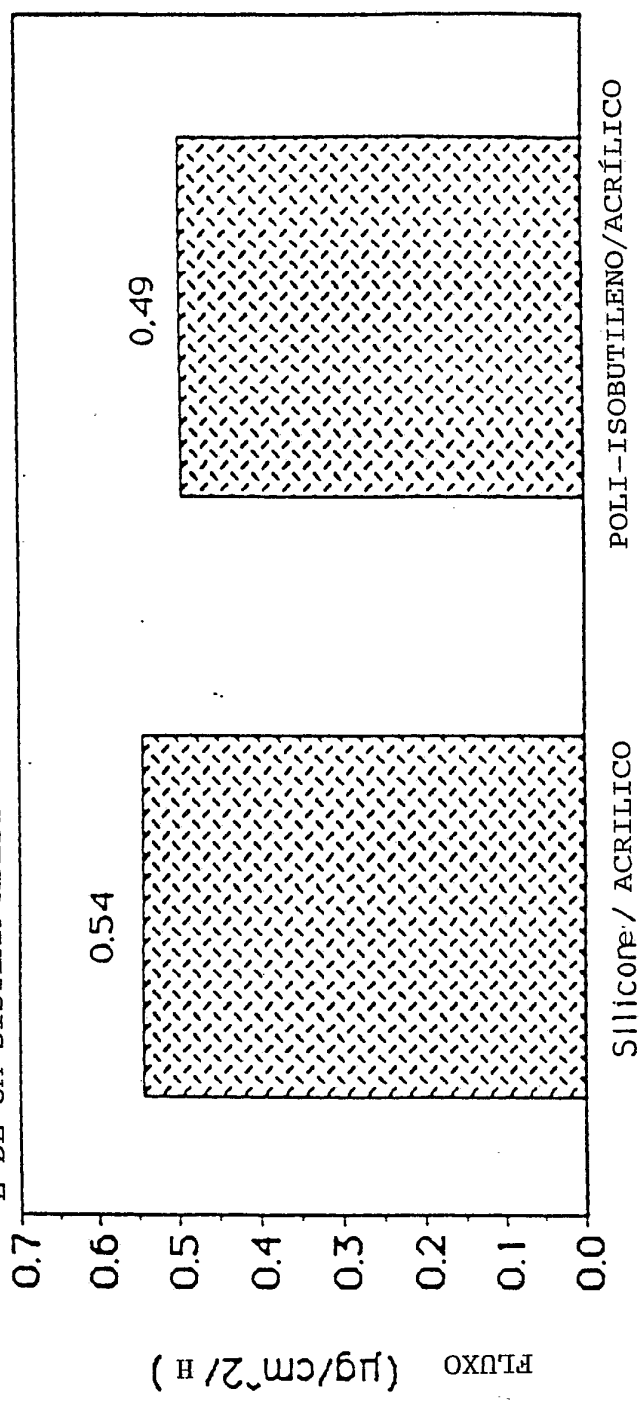
FLUXO DE ALBUTEROL E NITROGLICERINA EM REGIME PERMANENTE ATRAVÉS DA EPIDERMIS HUMANA IN VITRO A PARTIR DOS SISTEMAS DOS EXEMPLOS 24-27, E NITRO-DUR, RESPECTIVAMENTE



COMPOSIÇÃO

FIG. 11

FLUXO DE ESTRADIOL EM REGIME PERMANENTE ATRAVÉS DA EPIDERMES HUMANA A PARTIR DE UM SISTEMA ADESIVO DE SILICONE/ACRÍLICO E DE UM SISTEMA ADESIVO DE POLI-ISOBUTILENO ACRÍLICO



(EXEMPLO 29) ADESIVO (EXEMPLO 28)

FIG. 12

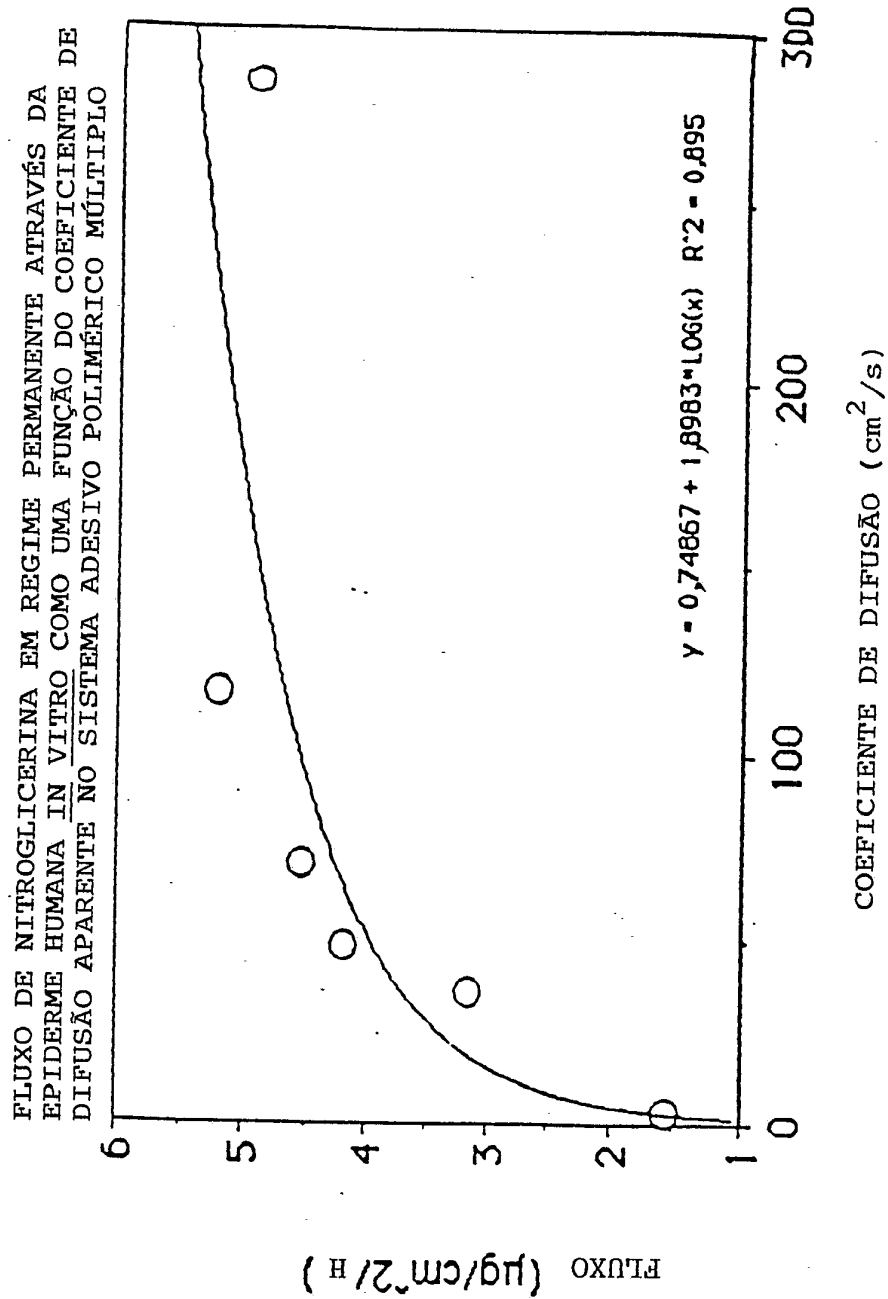


FIG. 13

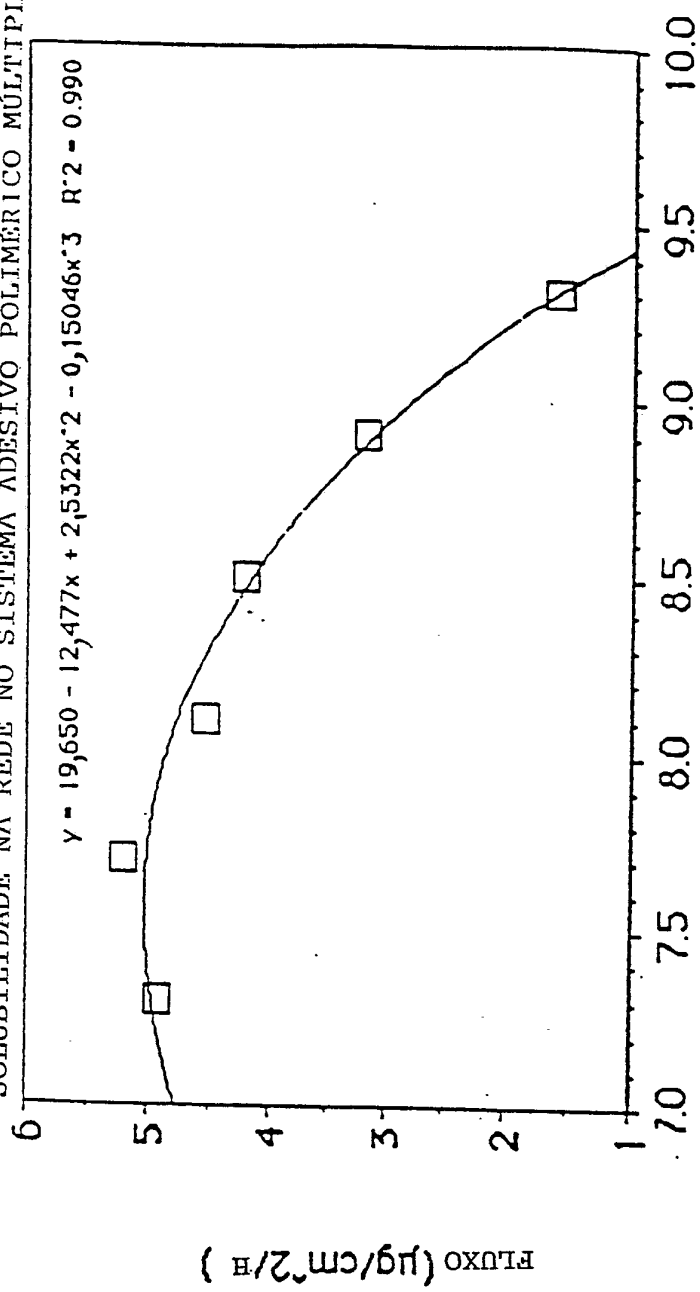
C

C

C

C

FLUXO DE NITROGLICERINA EM REGIME PERMANENTE ATRAVÉS DA
EPIDERMIS HUMANA IN VITRO COMO UMA FUNÇÃO DO PARÂMETRO DE
SOLUBILIDADE NA REDE NO SISTEMA ADESIVO POLIMÉRICO MÚLTIPLO



PARÂMETRO DE SOLUBILIDADE NA REDE (cal/cm³)^{1/2}

FIG. 14



COEFICIENTE DE DIFUSÃO APARENTE DA NITROGLICERINA COMO
UMA FUNÇÃO DO PARÂMETRO DE SOLUBILIDADE DO SISTEMA ADESIVO

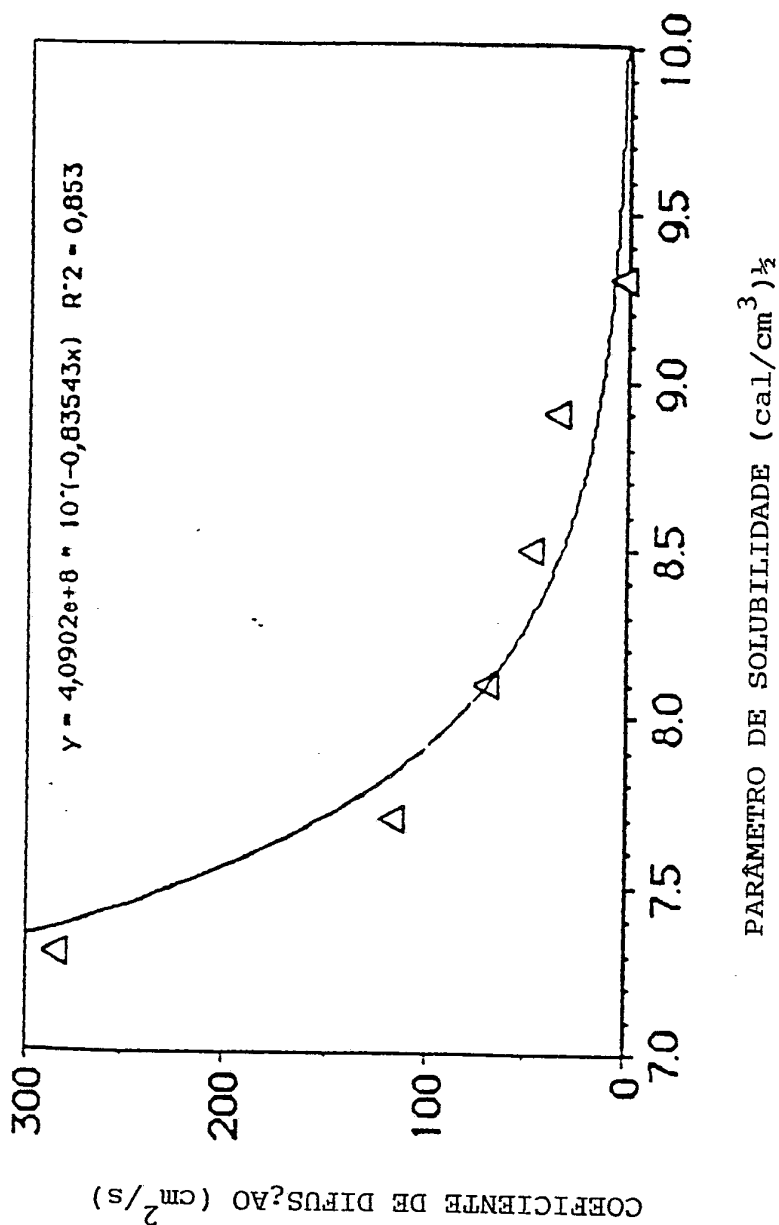


FIG. 15