

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

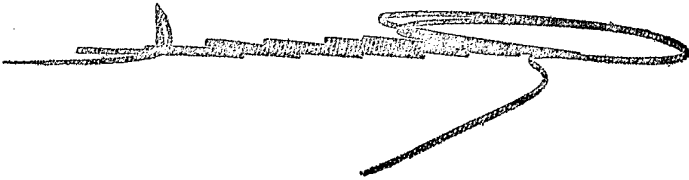
N.º 97 192

REQUERENTE: KABI PHARMACIA AB, sueca, com sede em S-751
82 Uppsala, Suécia.

EPÍGRAFE: "SISTEMA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA TRANSDERMAL"

INVENTORES: Jens Hansen e Brigitee Möllgaard

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.



Descrição referente à patente de invenção de KABI PHARMACIA AB, sueca, industrial e comercial com sede em S-751 82 Uppsala, Suécia, (inventores: Jens Hansen e Brigitte Möllgaard, residentes na Dinamarca) para "SISTEMA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA TRANSDERMAL"

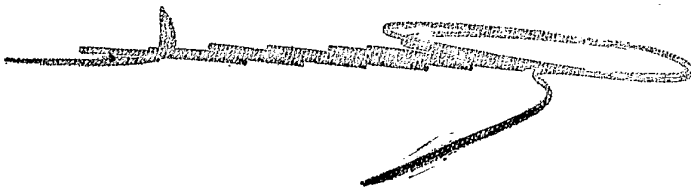
D E S C R I Ç Ã O

Ambito de Invenção

A presente invenção refere-se a um sistema transdérmico de libertação controlada. Especificamente, esta invenção refere-se a um sistema de libertação a partir do qual a velocidade de libertação de uma substância activa é governada ou controlada por um princípio novo. O sistema de libertação, de acordo com esta invenção, é de particular interesse para a libertação transdérmica de fármacos.

Antecedentes

Os sistemas transdérmicos de libertação de fármacos podem classificar-se em três tipos gerais. Os primeiros dispositivos possuíam uma configuração "Band-Aid", de duas camadas simples, composta por uma camada de suporte revestido com adesivo. Usualmente o fármaco é misturado na camada adesiva que fixa o penso à pele. estes penos medicinais possuem uma quantidade de fármaco conhecida para uma área da pele conhecida para um período de tempo também conhecido, mas não possuem mecanismo para controlar a veloci-



— dade com que o fármaco se liberta para o doente.

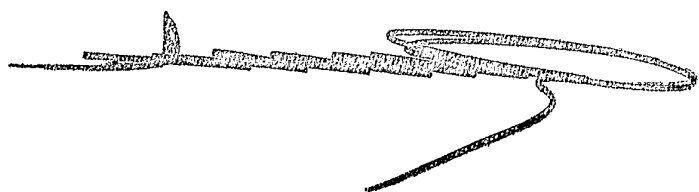
O segundo tipo de dispositivo, neste contexto referido como um sistema monolítico, é um sistema que incorpora uma camada de suporte, uma camada matriz e uma camada adesiva. A camada matriz é feita de um material polimérico no qual se dispensa o fármaco sólido e a velocidade para a qual o fármaco se liberta do dispositivo é controlado pela matriz de polímero. Com este tipo de sistema, a velocidade de libertação do fármaco diminui com o tempo à medida que o fármaco, no lado da matriz em contacto com a pele, se esgota.

C Este tipo de sistema transdérmico de libertação do fármaco é exemplificado pelo desenvolvimento e promoção do sistema terapêutico transdérmico de libertação da nitroglicerina (Nitro-Due by Key), que foi aprovado pela FDA como medicação uma vez ao dia para a angina de peito.

O terceiro tipo do dispositivo é o sistema reservatório. Neste caso, o fármaco está contido num reservatório separado da pele por uma membrana polimérica inerte que controla a velocidade para a qual o fármaco se liberta para a pele. Estes dispositivos oferecem uma vantagem importante sobre os de geometria monolítica porque enquanto a solução do fármaco no reservatório permanecer saturada, a velocidade de libertação do fármaco através da membrana é constante.

A velocidade de libertação do fármaco a partir deste tipo de sistema transdérmico de libertação do fármaco pode ser dimensionado fazendo variar a composição do polímero, o coeficiente de permeabilidade e/ou a espessura da membrana de controlo da velocidade e adesivo. Vários sistemas transdérmicos terapêuticos foram desenvolvidos com sucesso a partir desta tecnologia e exemplificam-se melhor pelo desenvolvimento e promoção dum sistema transdérmico terapêutico de libertação da nitroglicerina (transderm-Nitro by Ciba), que foi aprovado pela U S Food and Drug Administration (FDA) para a medicação uma vez ao dia da angina de peito, um sistema

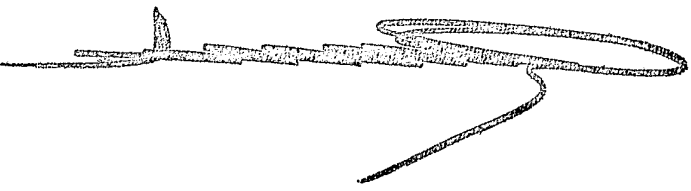
•
•
•
—



transdérmico terapêutico de libertação da escopolamina (transderm-Scop by Ciba) para protecção para 3 dias dos enjoos em viagens e um sistema transdérmico terapêutico de libertação da clonidina. Um quarto tipo de dispositivo é um sistema de libertação do fármaco tipo microreservatório. Nesta abordagem o reservatório do fármaco é formado por uma primeira suspensão de sólidos do fármaco na solução aquosa de um polímero solúvel na água (por exemplo poli-etileno-glicol) e depois pela disposição da suspensão do fármaco homogeneamente num polímero lipofílico, por força mecânica de corte elevado, para formar milhares de esferas microscópicas não lixiviáveis dos reservatórios do fármaco. Esta dispersão termodinamicamente instável é rapidamente estabilizada por reticulação imediata da cadeia do polímero in situ, o que produz um disco polimérico com o medicamento com uma superfície constante e espessura fixa. Um sistema transdérmico terapêutico é depois produzido, posicionando o disco com o medicamento no centro de uma almofada adesiva. Esta tecnologia foi utilizada, com sucesso, no desenvolvimento e promoção de um sistema transdérmico terapêutico de libertação da nitroglicerina (Nitrodisc by Searle) que foi aprovado pela FDA para tratamento, uma vez ao dia, da angina de peito.

A forma de libertação do fármaco a partir do dispositivo é importante. Se o fármaco se liberta para a pele a uma velocidade menor do que a velocidade máxima a que ele pode ser absorvido pela pele, o dispositivo é o principal mecanismo de controlo de dosagem. Quando o fármaco se liberta na pele mais depressa do que a pele o pode absorver a superfície da pele fica então sempre saturada pelo fármaco e o factor limitativo para a dosagem sistémica é a velocidade de absorção através da pele.

Como a pele é essencialmente impermeável à maioria dos fármacos a velocidade de libertação é controlada pela pele, na maioria dos sistemas reais. Uma abordagem para resolver este problema é administrar um melhorador da impregnação em conjunto com o fármaco.



Estes melhoradores podem ser utilizados no novo sistema, de acordo com a presente invenção, assim como, nos sistemas antigos.

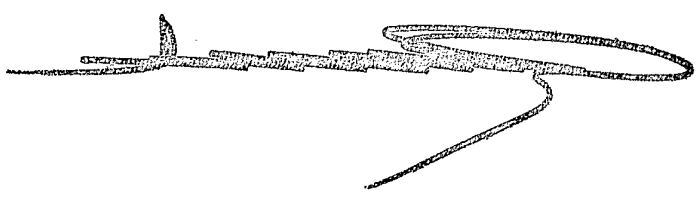
Sumário da Invenção

De acordo com a presente invenção a velocidade de libertação duma substância activa, por exemplo um fármaco, a partir dum sistema transdérmico, é controlada pela dissociação de um complexo de inclusão da substância num depósito de fármaco. Especificamente a substância activa no depósito ou reservatório está, pelo menos parcialmente, na forma de um complexo de inclusão. É preferível, que o composto ciclo, de acordo com esta invenção, seja um polissacarídeo ciclozado. O mais conhecido destes compostos e o mais preferido de todos são as ciclo-dextrinas. Os derivados e polímeros das ciclo-dextrinas são também de especial interesse nesta conexão.

Era previamente conhecida a utilização das ciclo-dextrinas em sistemas transdérmicos. O fim mais importante para o qual estes compostos se tem utilizado é o de obter propriedades superiores como a solubilidade, propriedades de libertação, estabilidade, biodisponibilidade e eficácia de certas substâncias activas, por exemplo alguns esteróides (pedido de patente japonesa 113275/1983), 2-nitroximetil-6-cloro-piridina (patente Norte Americana 4.749.574) e nitroglicerina (pedido de patente Japonesa 81 123912).

Era assim anteriormente conhecido que as substâncias activas, por exemplo, fármacos, podiam ser incluídas nos pensos transdérmicos na forma de complexos de ciclo-dextrina, por várias razões. Tanto quanto se sabe, no entanto, não foi descrito ou sugerido que esses complexos pudessem ser utilizados para o controlo da velocidade de libertação a partir do sistema, de acordo com a presente invenção.

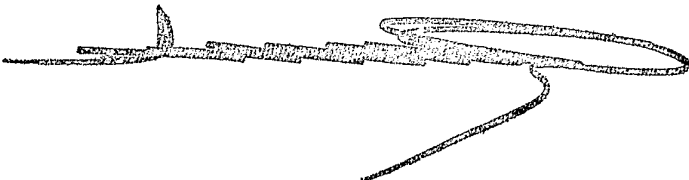
O novo conceito de controlo de veloci-



dade de libertação a partir dum dispositivo, de acordo com a presente invenção, pode ser adaptado para a libertação de substâncias activas diferentes, para velocidades diferentes e não necessita obrigatoriamente de uma membrana separadora para controlar a velocidade de libertação da substância activa. Adicionalmente, o sistema, de acordo com esta invenção, oferece várias possibilidades de determinar a velocidade de libertação para uma substância activa específica. Pode assim ser possível obter um perfil de velocidade de libertação pré-determinado da substância activa a partir do sistema, de acordo com esta invenção. Neste contexto uma velocidade de libertação pré-determinada inclui também uma velocidade de libertação essencialmente constante. Estas possibilidades são, naturalmente, baseadas em factores que influenciam a dissociação do complexo de inclusão no meio que o rodeia. O termo "libertação controlada" designa uma libertação gradual durante um tempo pré-determinado e para uma velocidade desejada durante um período de libertação pré-determinado.

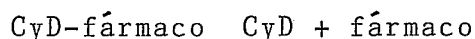
De acordo com a presente invenção o complexo de inclusão formado entre a substância fármaco activo e uma ciclo-dextrina constitui um depósito de fármaco a partir do qual se liberta uma substância activa numa forma controlada dependente da dissociação do complexo de inclusão sob as condições correntes.

Para um complexo de inclusão em solução, alguma da substância activa incluída pode ser deslocada por moléculas solventes. A sua extensão depende da constante de dissociação do complexo de inclusão sob as condições correntes, quando, de acordo com o comportamento de partição/afinidade da substância activa as moléculas da substância activa, se distribuem entre o meio circundante e a cavidade do composto ciclo. Este processo competitivo determina a quantidade de moléculas da substância activa presentes como moléculas livres e como moléculas ligadas do complexo, respectivamente. A substância activa presente como moléculas livres pode difundir-se muito mais facilmente do que a substância



activa ligada do complexo devido à grande diferença no tamanho e, assim, a quantidade da substância activa livre presente é determinante para a velocidade de libertação da substância activa a partir do sistema transdérmico de libertação do fármaco.

Para o complexo 1:1 a equação de equilíbrio do processo de dissociação será



e assim, a constante de dissociação do complexo será:

$$K_d = \frac{[\text{CYD}] \times [\text{fármaco}]}{[\text{CyD-fármaco}]}$$

A quantidade da substância activa livre presente no sistema transdérmico de libertação do fármaco pode depender da dimensão da constante de dissociação e da velocidade para a qual se estabelece o equilíbrio de dissociação. Assim, o controlo da velocidade de libertação da substância activa a partir do sistema transdérmico de libertação do fármaco é governado pela dissociação do complexo de inclusão. Uma dissociação pré-determinada do complexo de inclusão pode resultar num perfil de libertação do fármaco específico. De acordo com esta invenção pode conseguir-se um perfil da velocidade de libertação desejada por:

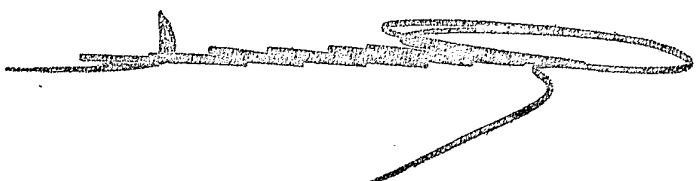
1. Escolha da ciclo-dextrina, por exemplo α -, β - ou γ -ciclo-dextrina, seus derivados ou polímeros.

2. A escolha da proporção molar entre o fármaco e a ciclo-dextrina no complexo de inclusão.

3. Mistura de diferentes ciclo-dextrinas nos complexo de inclusão.

4. Adição da quantidade em excesso da ciclo-dextrina ao sistema.

5. Adição do fármaco livre ao sistema, isto é dos primária.



6. Adição de agentes para ajustar o Ph do sistema.

7. Adição de solventes hidrofílicos ou lipofílicos aos sistemas.

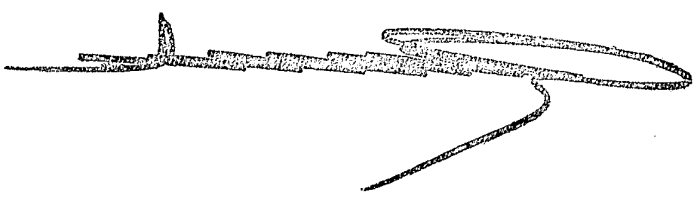
Por razões econômicas é preferível utilizar ciclo-dextrinas compostas de 6 a 8 unidades de α -D-glucopirranose. Estas ciclo-dextrinas são chamadas α -, β - e γ -ciclo-dextrinas, respectivamente, e são compostos ciclo preferidos no contexto desta invenção; especialmente preferidos são as γ -ciclo-dextrinas. A γ -ciclo-dextrina consiste de sete unidade de glicose e a cavidade possui um diâmetro interno de aproximidade 7-8 Å.

Neste contexto o termo "polímeros de ciclo-dextrina" simboliza moléculas que incluem duas ou mais unidades de ciclo-dextrina e possuem um peso molecular que excede 2000. Os polímeros de ciclo-dextrina preferidos, de acordo com esta invenção, são os compostos por α -, β -e/ou γ -ciclo-dextrinas.

Neste contexto "derivados da ciclo-dextrina" simboliza ciclo-dextrinas substituídas ou polímeros de ciclo-dextrina substituídos.

Os princípios e métodos para a preparação dos derivados da ciclo-dextrina são bem conhecidos dos especialistas e são revistos em, por exemplo, Szejtli, J. "Cyclodextrins and their inclusion complexes", Akademia Kiado, Budapeste 1983, pp. 75-81 cuja referência é aqui feita.

A proporção molar entre o hóspede e o hospedeiro num complexo de inclusão formado entre a substância activa e a ciclo-dextrina é de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 10:1, especialmente de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 5:1, em particular, de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 4:1. Os valores apresentados são a proporção entre a substância activa e o monômero do composto ciclo. Por exemplo para um complexo de inclusão com uma proporção molar de 1:1, uma molécula hóspede é envolvida numa molécula de ciclo-dextrina. Se o complexo de inclusão é forma-



do entre um plímero de ciclo-dextrina constituído por três unidades de ciclo-dextrina (três unidades monoméricas) e uma molécula hóspede, uma proporção de 1:1 denota que uma molécula do hóspede é envolvida pela unidade de ciclo-dextrina monomérica, isto é, uma molécula do polímero de ciclo-dextrina pode hospedar de facto três moléculas hóspedes. Uma estequiometria de 0,5:1 denota que duas moléculas de ciclo-dextrina (calculadas como unidades monoméricas) hospedam uma molécula hóspede. Esta situação pode aplicar-se quando a molécula hóspede é demasiado volumosa para ser incluída numa cavidade de ciclo-dextrina, por exemplo, as hormonas de esteróide normalmente necessitam mais do que uma molécula de ciclo-dextrina para a inclusão. Uma estequiometria de, por exemplo, 2:1 é obtida quando duas moléculas hóspedes estão situadas numa molécula de ciclo-dextrina (calculadas como unidades monoméricas). Esta situação pode aplicar-se quando a molécula hóspede é muito mais pequena do que a cavidade na molécula de ciclo-dextrina. Os complexos de inclusão mais comuns possuem uma esquiometria de aproximadamente 1:1.

O equilíbrio entre o complexo de inclusão e a substância activa livre pode ser deslocado numa direcção que favoreça a existência do complexo de inclusão de ciclo-dextrina-fármaco pela adição à camada reservatório de uma quantidade calculada do composto ciclo-dextrina livre e diminuindo assim a velocidade de libertação da substância activa a partir do sistema.

Nalguns casos é desejável incorporar uma quantidade adequada da substância activa livre para obter um acesso rápido da substância activa à pele, de forma a saturar os locais de ligação na pele e/ou obter um efeito terapêutico imediato, a chamada dose principal.

Os agentes que podem influenciar a constante de dissociação para complexos contendo fármacos na forma de ácidos/bases incluem agentes de ajustamento do Ph. Os agentes para ajustar o Ph são agentes que influenciam o Ph no meio envolvente, por exemplo, sais farmacêuticamente

aceitáveis, tais como sais de metais alcalinos e metais alcalino terrosos e substâncias tampão tais como acetato, citrato, fosfato, tartaratos, bicarbonatos e carbonatos, etc.

Outros agentes que podem influenciar a dissociação do complexo de inclusão incluem solventes hidrofílicos e/ou hidrofóbicos. Os exemplos de solventes hidrofílicos polióis, tais como propileno-glicol, poli-etileno-glicóis, glicerol e análogos, e os exemplos de solventes hidrofóbicos incluem glicéridos de ácidos gordos, tais como, migliol, ésteres de ácidos gordos, tais como, miristato de isopropilo, poli-sorbatos etc., parafina líquida, silicone fluído e análogos e suas misturas.

No presente contexto o termo "sistema transdérmico de libertação" engloba sistemas que são aplicados sobre a superfície da pele intacta, ou da pele doente de um mamífero, em particular um humano, com o objectivo de libertação de uma substância activa na pele, para obter um efeito localizado sobre a pele ou na pele, para obter um efeito sistémico depois da entrada da substância activa no sistema circulatório através da pele ou para obter um efeito por intermédio do sistema linfático.

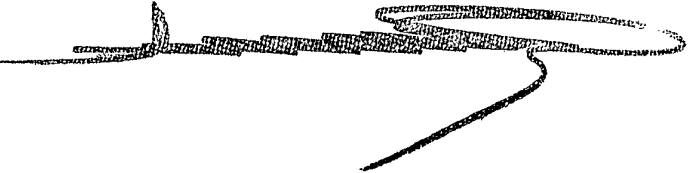
Consequentemente, esta invenção refere-se a um sistema transdérmico de libertação, na forma de um dispositivo multilaminar a ser aplicado sobre a pele de um mamífero, para a libertação controlada de uma substância activa no mamífero, constituído pelas camadas seguintes:

A) no lado da pele, uma membrana de suporte que é essencialmente impermeável à substância activa,

B) opcionalmente uma ou mais camadas de adesivo, incluindo opcionalmente uma substância activa,

C) uma camada reservatório constituída por uma substância activa e, opcionalmente, um agente adesivo,

D) opcionalmente, uma membrana de



protecção adjacente à camada reservatório e oposta à membrana de suporte e,

E) uma protecção removível do lado do dispositivo a ser aplicado à pele, protecção removível essa adaptada para ser removida antes da utilização.

Um sistema transdérmico de libertação de acordo com esta invenção, é constituído por uma ou mais substâncias activas. A substância activa pode estar presente numa ou várias camadas ou lâminas de adesivo e/ou estar presente numa camada ou lâmina reservatório incluindo a substância activa como um depósito..

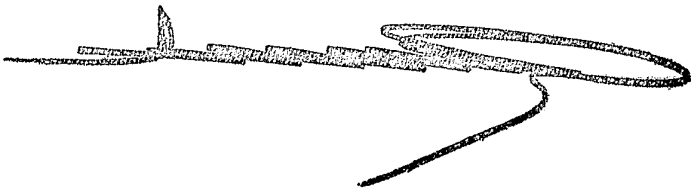
Pelo menos, parte da substância activa está na forma de um complexo de inclusão formado entre a substância activa e um composto ciclo.

A substância ou substâncias activas incluídas no sistema de libertação desta invenção podem ser seleccionadas a partir de vários grupos terapêuticos incluindo fármacos anti-inflamatórios (por exemplo, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, diclofenac, ácido tolfenâmico, piroxicam), analgésicos (por exemplo, buprenorfina, codeína, fentanilo, morfina hidromorfona), tranquilizantes (por exemplo, diazepam, droperidol, fluspirileno, haloperidol, lorazepam) glicosídeos cardíacos (por exemplo digoxin, ouabain), antagonistas narcóticos (por exemplo naloxone, nalorfina), agentes antipartinsonismo (por exemplo, bromocriptina, biperideno, benzexol, benztropina), anti-depressivos (por exemplo imipramina, nortriptilina, protriptileno), agentes anti-neoplásicos e imunossuppressores (por exemplo bleomicina, ciclosporina A, fluorouracil, mercaptopurina, metotrexate, mitomicina), agentes anti-virais (por exemplo, idoxuridina, aciclovir, interferons, vidarabina), agentes antibióticos (por exemplo clindamicina, eritromicina, ácidos fusídico, gentamicina), supressores do apetite (por exemplo, fenfluramina, mazindol, fentermina), anti-eméticos (por exemplo metoclopramida, droperidol, haloperidol, prometazina), anti-histamínicos (por exemplo, clorfeniramina, terfenadina, triprolidina), agentes anti-enxaqueca



(por exemplo, di-hidro-ergotamina, ergotamina, pizotilina) vaso-dilatadores coronários, cerebrais ou periféricos (por exemplo nifedipina, diltiazem) anti-anginais (por exemplo, tri-nitrato de glicerilo, di-nitrato de iso-sorbido, molsidomina, verapamil), bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo verapamil, nifedipina, diltiazem, nicardipina), agentes hormonais (por exemplo, estradiol, estron, estriol, poli-estradiol, poli-estriol, dienestrol, di-etil-estilbestrol, progesterona, didrogesterona, ciproterona, danazol, linestrenol, etinodiol, noretisterona, mestranol, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, medroxi-progesterona), agentes anti-trombóticos (por exemplo heparina, warfarina), diuréticos (por exemplo, hidro-clorotiazida, flunarizina, minoxidil), agentes anti-hipertensivos (por exemplo, propranolol, metopropol, clonidina, pindolol), fármacos de dependência química (por exemplo nicotina, metadona), anestésicos locais (por exemplo, lidocaína, prilocaína, benzocaína), corticosteróides (por exemplo, beclometasona, betametasona, clobetasol, desonido, desoxi-metasona, dexametasona, diflucortolona, flumetasona, , fluocinolona-acetonido, fluocinonido, hidrocortisona, metil-prednisolon, trinacinolona acetonido, budesonide, halcinonide), agentes dermatológicos (por exemplo, nitro-flurantoín, ditranol, clioquinol, hidroxiquinolína, isotretinoína, metoxsalene, metotrexato, tretinoína, trioxsalene, ácido salicílico, penicilamina), e análogos.

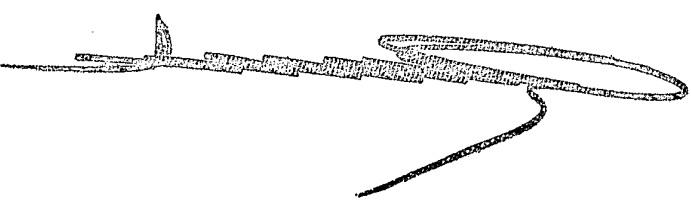
São exemplos de substâncias activas específicas os esteróides, tais como, estradiol, progesterona, noretindrona, levonorgestrol, etinodiol, levenorgestrel, norgestimate, gestanina, desogestrel, 3-ceton-desogestrel, demegestona, prometoestrol, testosterona, espironolactona e seus ésteres; um composto nitro, tal como, nitratos de amilo, nitratos de nitroglicerina e isosorbide; um composto amina, tal como, prilocaína, cloreto de oxi-butinina, lodocaína, benzocaína, nicotina, clorfeniramina, terfenadina, triprolidina, propranolol e metoprolol; um derivado oxicam tal como piroxicam; um muco-poli-sacarídeo tal como, tiomucase; um opióide, tal como, morfina e fármacos semelhantes à morfina



tais como buprenorfina, oxi-morfona, hidro-morfona, levorfanol, fentanilo e derivados do fentanilo e análogos; uma prostaglandina, tal como, um elemento da séries PGA, PGB, PGE e PGF, tal como, por exemplo, misoprostol e enaprostil; uma benzamida, tal como, metoclopramida e escopolamina; um peptídeo, tal como factores de libertação da hormona de crescimento, factores de crescimento (EGF, TGF, PDGF e análogos), somatostatina e insulina; uma xantina tal como cafeína e teofilina; uma catecholamina tal como efedrina, salbutamol e terbutalina; uma di-hidro-piridina tal como nifedipina; uma tiazida tal como hidro-cloro-tiazida e flunarizina; uma sidnonimina tal como molsidomina; e um poli-sacarídeo silfata-do tal com heparina.

A substância activa presente no sistema transdérmico de libertação na forma de um complexo de inclusão ou como uma substância activa livre não ligada ao complexo pode estar em várias formas, tais como, moléculas não carregadas, complexos moleculares ou um sal farmaceuticamente aceitável, tal como, um cloridrato, bromidrato, sulfato, laureato, palmitato, fosfato, nitrito, nitrato, borato, acetato, maleato, tarterato, oleato e salicilato. Como substâncias activas ácidas podem ser utilizadas, sais de metais alcalinos, tais como sódio ou potássio, metais alcalino terrosos como magnésio ou cálcio, aminas, aminoácidos, catiões orgânicos ou amónio quaternário. Adicionalmente, a substância activa livre ou ligada ao complexo de inclusão no sistema transdérmico de libertação pode também estar na forma de um éster, éter ou amida, que antes ou depois da sua libertação do sistema de libertação pode ser convertida por enzimas, hidrolizada pela acção da água do corpo para um pH fisiologicamente relevante ou por outro processo metabólico à forma original ou a uma forma biologicamente activa. Esses derivados bio-reversíveis que são essencialmente inactivos per se são designados pró-fármacos.

Os complexos de inclusão da ciclo-dextrina podem preparar-se de acordo com métodos bem conhecidos dos especialistas. Os procedimentos mais comuns incluem



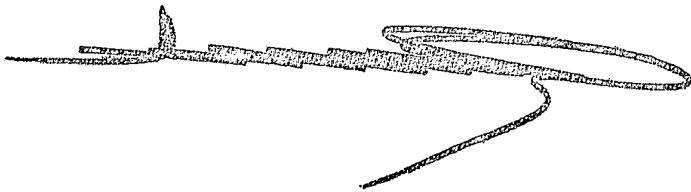
a agitação de uma solução aquosa da ciclo-dextrina particular com a substância hóspede ou uma sua solução. A reacção realiza-se, de preferência, num solvente comum análogo à água ou em solventes diferentes mas miscíveis ou não miscíveis ou em não solventes, a pH ácido ou neutro e a uma temperatura baixa, temperatura ambiente ou elevada. Depois de se atingir o equilíbrio, o solvente pode remover-se por filtração e secagem no forno por vácuo, congelação ou aspersão subsequente ou remove-se o solvente por qualquer outro método adequado bem conhecido dos especialistas.

Para os fármacos que não podem ser administrados por via transdérmica velocidade suficientemente elevada para se conseguir um nível terapêutico no sangue, é necessário envolver métodos para reduzir as propriedades barreira da pele. Podem utilizar-se duas abordagens para aumentar a penetração do fármaco, pró-fármacos bio-convertíveis e melhoradores da penetração.

Os pró-fármacos podem ser vistos como derivados terapêuticamente inactivos de um fármaco terapêuticamente activo que sofrem bio-conversão, por transformação química ou enzimática, num ambiente biológico para regenerar o fármaco de origem terapêuticamente activo, antes de manifestar as suas actividades farmacológicas.

O conceito de pró-fármaco pode aplicar-se na libertação transdérmica controlada do fármaco alterando a permeabilidade da pele por modificação das propriedades físico-químicas da molécula do fármaco, para melhorar a sua velocidade de penetração transdérmica.

Os pró-fármacos de um fármaco dificilmente permeável através da pele pode ser sintetizado para melhorar as características de absorção percutânea. Durante a penetração transdérmica os pró-fármacos podem ser transformados pelo fármaco. Por outras palavras, se um fármaco activo possui uma afinidade bastante baixa com a pele, não será fácil a partição nesta numa grande extensão. O comportamento de partição de um tal fármaco pode ser melhorado por uma



modificação química simples, para formar um pró-fármaco lipofílico. Depois da absorção e penetração através da pele o pró-fármaco é rapidamente metabolizado para regenerar o fármaco de origem, activo. Um exemplo típico desta abordagem é a esterificação do estradiol menos permeável à pele em formas ésteres de estradiol lipofílico, por exemplo, estradiol-17-acetato e estradiol-3,17-di-acetato.

Os melhoradores da penetração através da pele são compostos que podem aumentar a permeabilidade dos fármacos através da pele. Os sistemas transdérmicos de libertação do fármaco libertam um ou mais melhoradores de penetração da pele na superfície do estrato córneo para modificar as propriedades barreira da pele antes da libertação controlada do fármaco activo e para tornar a pele mais permeável ao fármaco. Os melhoradores devem ser incorporados na camada depósito do fármaco e/ou na camada adesiva do sistema transdérmico de libertação. Um ou mais dos melhoradores de penetração podem estar presentes no sistema transdérmico de libertação.

Algumas classes representativas de potenciais melhoradores de penetração da pele são:

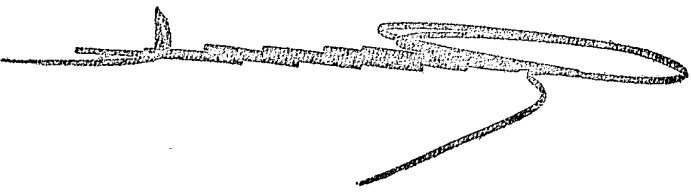
- sulfoxidos de alquil-metilo, por exemplo sulfóxido de decil-metilo, sulfóxido de di-metilo;

- ácidos gordos saturados e seus ésteres de alquilo, por exemplo, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido laurico, ácido esteárico, ácido palmítico;

- ácidos gordos insaturados e seus ésteres de alquilo, por exemplo, ácido oleico, ácido limoléico, ácido limolénico, ácido palmitoleico;

- álcoois gordos saturados, por exemplo álcool miristílico, álcool laurílico, álcool estearílico, álcool palmitílico, álcool cetílico;

- álcoois gordos insaturados, por



exemplo álcool oleilíco, álcool palmitoleilíco, álcool elaidilíco, álcool linoleilíco, álcool linolenilíco;

- azociclo-alcan-2-onas, por exemplo 1-dode-cilaza-ciclo-heptan-2-ona (AzonaTM);

- pirrolidonas, por exemplo 2-pirrolidona, alquil-2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona;

- glicóis, por exemplo propileno-glicol, poli-etileno-glicóis, glicerol, di-propileno-glicol, tri-propileno-glicol, di-etileno-glicol, tri-etileno-glicol;

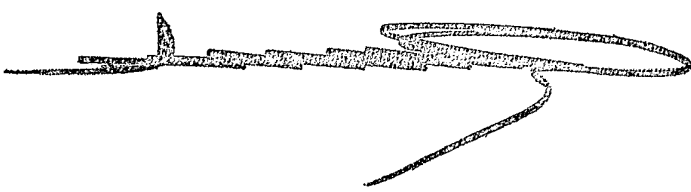
- alcoois, por exemplo etanol, álcool isopropilíco, ciclo-hexanol,

- outros, por exemplo di-etil-toluamida, álcool tetra-hidro-furfurilíco, di-metil-formamida, di-metil-acetamida, 2,2,2-tri-cloro-etanol, 2,2,2-tri-fluoro-etanol, ureia, ácido salicílico, éter mono-metilíco de etileno-glicol, N,N-di-alquil-hidroxil-amina, 1,2-isopropilideno-glicerol, N,N-di-alquil-nicotinamida, óxido de alquil-amino, hialuronidase, miristato de isopropilo, mono-oleato de sacarose, lecitinas, tensio-activos não iônicos, ácido cólico e seus derivados.

De acordo com a presente invenção a substância activa está presente numa camada reservatório do sistema de libertação. Os materiais adequados da camada reservatório são materiais que não influenciam a substância activa por qualquer via não adequada do modo a, por exemplo, diminuir a mobilidade da substância activa na camada reservatório. Na Memória Descritiva e Reivindicações o termo "camada reservatório" designa qualquer tipo de camada que sirva como uma camada reservatório do fármaco.

Assim, a camada reservatório pode incluir uma matriz polimérica sólida na qual se pode dispersar o complexo de inclusão.

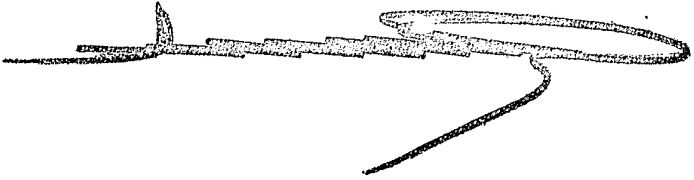
A camada reservatório pode incluir também uma matriz polimérica viscosa na qual se incorpora o complexo de inclusão para formar uma suspensão análoga



a creme.

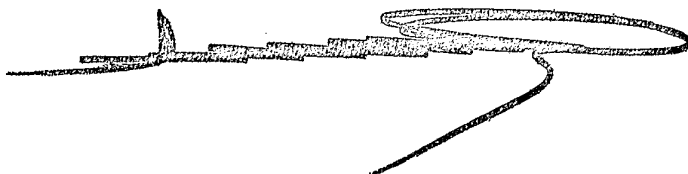
Se a camada reservatório por fluída, a camada é, normalmente, coberta por uma membrana protectora para manter a integridade do sistema, não possuindo a referida membrana de protecção uma influência essencial na libertação do fármaco a partir do sistema. Uma camada flexível do material absorvente pode conferir estrutura à camada reservatório. Os materiais são, de preferência, duma estrutura não tecida, por exemplo, poliéster, polietileno, polipropileno ou poliamidas. As estruturas tecidas podem, no entanto, ser também utilizadas.

Os exemplos de materiais matriz adequados incluindo materiais semi-pólios são os seleccionados a partir do grupo constituído por derivados da celulose tais como ésteres de celulose [acetato de celulose, acetato-butilato de celulose (RabisanTM), acetato-ftalato de celulose (Eastman C A P)], nitratos de celulose (Collodium), ésteres de celulose [carboxi-metil-celulose (Celloge CTM, CellosanTM), etil-celulose (EthocelTM), hidróxi-etil-celulose (Cellosize Polymer PCG-10TM, -HECTM), hidróxi-propil-celulose (Klucel), metil-celulose (MethocelTM, TylosenTM), metil-etil-celulose (Cellofas ATM), metil-hidróxi-propil-celulose (Celacol HPM)], poli-etileno-glicol, polímero de celulose (AlcoramnosanTM, IdroramnosanTM), polividonas (KollidonTM, PeristonTM), alginatos (KelcoalginateTM, KelcogelTM, KelcosolTM, KelgineTM, KelmarTM, KeltoneTM, Manucol-EsterTM, ProtanalTM, ProtatekTM), ácidos poli-acrílicos (Carbomer, Carbopol), poli-acrilatos (Permasor^{bTM}, AcronalTM), poli-acril-amidas (CyanamerTM, GelamideTM), poloxamero (PluronicTM), gelatinas (Pharmagel A, ThiogelTM), alcoois polivinílicos (ElvanolTM, GelvatolTM, LemolTM, Polivirol, Vinilon), polivinil-acetatos (MowilithTM, VinnapasTM), pectinas, pectina-amidas polietileno-glicóis (CarbowaxTH, CarboxTH, Dow PolyglycolsTM), dextranos (Macro⁻dexTM, RheomacrodexTM), silícones (Dow CorningTM 470A, 471A, GE-SiliconesTM, Poli-siloxanos), carrageno (SantiagelTM, SantiagumTM), sílica (VeegumTM, LudoxTM, sílica coloidal, MacoloidTM),



polímero de bloco de poli-oxi-etileno-poli-oxi-propileno (Poloxamina, TetronicTM), copolímero de éter metil-vinílico-anidrido do ácido maleíco (ViscofasTM), gomas de Karaia (goma Sterculia, goma de alcantira da Índia), goma de alcantira (Gum DragonTM) TragantTM, goma de xantina (biopolímero XB-23), poli-estirenos (Polystyrol LG, LitexTM), copolímero de estireno-butadieno (AmeripolTM), AustrapolTM, DuradeneTM, SynaprenTM), cloreto polivinílico (LutofanTM, RhenoflexTM, VinnolTM), cloreto de polivinilideno (DiafanTM), polietileno (AldurolTM, CelipalTM, LudopalTM; DinapolTM); polipropilenos (AlprodurTM), poli-sulfonas (Udel, SulfilTM), poli-isobutilenos (OppanolTM, LuvitolTM), poli-isobutenos (ParleamTM), poli-uretanos (BecKocoatTM, DesmodurTM).

A membrana de suporte é feita, de preferência, de uma folha ou película que é essencialmente impermeável ao fármaco seleccionado. A camada é de uma espessura da ordem dos 10 a 75 micra e pode ou não conter pigmento. A camada é, de preferência, dum material que permite ao dispositivo imitar os contornos da pele e ser usado confortavelmente sobre áreas da pele, tais como articulações ou outros pontos de flexão que são normalmente submetidos a deformação mecânica com pequena probabilidade ou sem probabilidade do dispositivo se separar da pele devido a diferenças na flexibilidade ou resiliência da pele e do dispositivo. Os exemplos de polímeros que são adequados são copolímeros de bloco poli-éter, amida (por exemplo, copolímeros PEBax), copolímeros de bloco polietileno-meta-crilato de metilo (EMA), tais como, polímeros NUKRELL, poliuretanos, tais como polímeros PELLATHA-NE ou ESTANE, elastómeros de silicone, copolímeros de bloco de poliéster que são compostos por segmentos duros e macios (por exemplo polímeros HYTREL; poli-isobutileno de base borraça, estireno e sopolímeros de estirenos-butadieno e estireno-isopreno. Outros polímeros que podem ser utilizados incluem polietileno, polipropileno, poliésteres, por exemplo, tereftalato de poliéster (PET), que podem estar na forma de películas ou laminados. O polímero preferido utilizado para o suporte depende do material ou fármaco incorporado no dispositivo



e da natureza de quaisquer veículos, solubilizantes ou análogos que se utilizem.

Os exemplos de materiais adequados para a camada adesiva incluem poli-siloxanos poli-isobutilenos, poli-acrilatos, poliuretanos, copolímeros plastificados de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de bloco de poliéter-amida de baixo peso molecular (copolímeros PEBAX), borrachas, viscosas como poli-isobuteno, copolímeros de poliestireno-isopreno, copolímeros de poliestireno-butadieno e suas misturas. A espessura da camada adesiva pode variar mas está normalmente na goma de aproximadamente 10 a aproximadamente 125 micra.

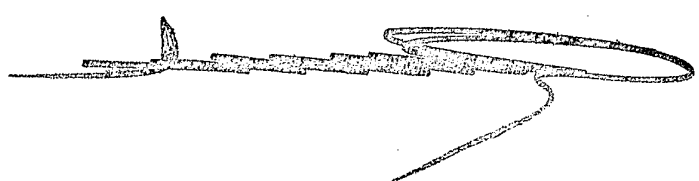
A função da membrana de protecção é apenas de proteger o depósito de fármaco e a passagem desta mão deve contribuir para a libertação controlada dos fármacos a partir do sistema transdérmico. Exemplos de materiais plásticos: poliestireno, copolímero de estireno-butadieno, cloreto de polivinil, polietileno, polipropileno, poli-sulfona, ésteres de celulose, fluoreto de polivinilideno, copolímero de etileno-acetato de vinilo.

Antes de se utilizar, o sistema transdérmico inclui uma protecção removível. Imediatamente antes da utilização, remove-se esta camada do sistema para expor a camada adesiva de contacto. A protecção removível pode normalmente ser feita de um material impermeável fármaco/veículo/melhorador que é inerentemente "removível" ou tornada removível por técnicas, tais como, tratamento com silicone ou fluorocarbonetos.

Os exemplos a seguir ilustram adicionalmente a invenção. Não devem ser consideradas limitativas da invenção, de qualquer forma. A não ser se indicado de outro modo as proporções são em peso.

Materiais e aparelhos utilizados nos exemplos

Materiais



Álcool Cinâmílico, Zimtalkohol zur Synthese, Merck-Schuchardt:
álcool cinamílico é utilizado como uma substância modelo.

Nicotina, (-)-Nicotin zur Synthese, Merck-Schuchardt

Polyvidon 90, polivinil-pirrolidona, BASF

Propileno-glicol, Ph. Eur. 2nd Ed.

Parafina líquida, Paraffinum liquidum, Ph. Eur. 2nd Ed.

Hexano, n-Hexan z.A., Merck

Acronal V 205, BASF

Adesivo médico 355, Dow Corning

Oppanol 10, BASF

Oppanol 50, BASF

Oppanol 120, BASF

β -ciclodextrina, (β -CD), Avebe

Complexo de inclusão β -ciclodextrina de álcool cinamílico
(β -CD-CA) e nicotina (β -CD-N) prepararam-se no laboratório.

Membrana de suporte: folha de Poliéster, Mylar tipo D, Dupontt
Protecção Removível: lâmina de polietileno (HDPE), 4P Folie
Forchheim GmbH.

Aparelhos

Equipamento para tratamento de coroa. Vetaphone Elektronik
A/S, Kolding, Denmark

Equipamento de revestimento: RK Print Coat Instrument Ltd.,
Littington, Great Britain, Type KCC 202, revestimento de con-
trole K

barra: N° 7

Equipamento de secagem: O equipamento de secagem é construído
por Pharmacia.

Espectrofotômetro: LKB UltrospecTM II

Exemplo 1

Preparação do complexo de
inclusão de β -CD e nicotina (β -CD-N).

Aqueceram-se 100g de água
a 75°C. Adicionaram-se 28g de β -CD e dissolveram-se enquanto
se agitava a solução. Adicionaram-se 3,5ml de nicotina. Agitou-
-se a mistura durante 4 h à temperatura ambiente. Filtrou-

-se a mistura obtida e secou-se num forno de secagem a 35°C.

Exemplo 2

Preparação de complexo de inclusão de β -CD e álcool cinamílico (β -CD-CA).

Dissolveram-se 227g de β -CD em 1750 ml de água enquanto agitavam e aqueciam a 70°C. Adicionaram-se 26,83g de álcool cinamílico fundido. Agitou-se a mistura durante aproximadamente 2 h à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura obtida e secou-se num forno de secagem à temperatura ambiente.

Exemplo 3

Preparação do gel polyvidon 90 para utilização na camada reservatório.

Composição: Etanol 99.9%	226 g
Água desmineralizada	200 g
Polyvidon 90	125 g

Misturaram-se o etanol e a água e adicionaram-se gradualmente o polyvidon 90 enquanto se agitava. Continuou-se a agitação por mais 10 minutos, depois do que se deixou o gel expandir durante pelo menos 16 horas.

Exemplo 4

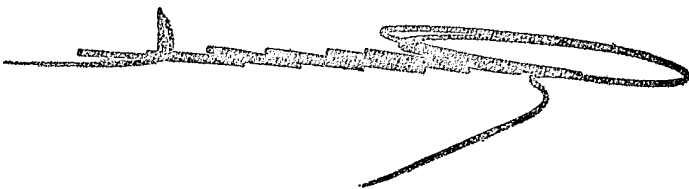
Composição das preparações adesivos.

I Um tipo poli-isobutileno: Oppanol 10	1.0 g
Oppanol 50	1.5 g
Oppanol 120	2.0 g
Hexano	30.0 ml
Parafino líquida	5.5 g

II Um tipo acrílico: Acronal V 205, BASF, que de acordo com o fornecedor é uma dispersão de copolímeros acrílicos em água.

III Um tipo silicone: 355 Medical Adhesive, Dow Corning.

Composição de acordo com o fornecedor: 18,5% de di-metil-poli-siloxano em peso, em tri-cloro-tri-fluor-etano.



Exemplo 5

Os procedimentos gerais de fabrico para a preparação de sistemas transdérmicos de libertação do fármaco são esquematizados na fig. 1.

Com vista a assegurar uma boa ligação da camada reservatória do fármaco à membrana de suporte as folhas de poliéster que vão formar a membrana de suporte expuseram-se a tratamento de coroa imediatamente antes da aplicação do gel do fármaco.

Evaporaram-se os solventes voláteis das folhas revestidas de gel e das folhas revestidas de adesivo colocando as folhas num forno de secagem que funciona de acordo com o princípio seguinte: soprou-se ar fresco limpo para as folhas húmidas por meio dum propulsor. Faz-se a exaustão do ar seco carregado com o solvente.

Exemplo 6

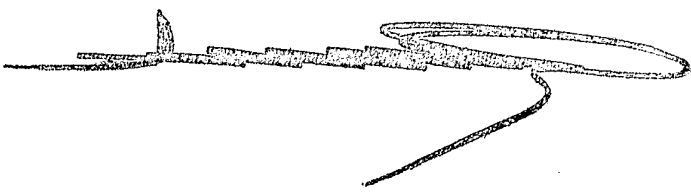
Sistemas transdérmicos de libertação do fármaco com álcool cinamílico como substância activa.

Sistema 1

Fez-se a suspensão de 16g de β -CD-CA em 16g de água desmineralizada e adicionou-se a suspensão 15g do gel polyvidon 90 (exemplo 3) para produzir o gel do fármaco. O gel do fármaco espalhou-se, por solvente, numa folha de poliéster com 75 μ m de espessura, por meio de uma máquina de revestimento numa camada fina (70 μ m). Depois de secar à temperatura ambiente a preparação adesiva I (exemplo 4) espalhou-se, por solvente, numa folha revestida de gel e, subsequentemente, secou-se à temperatura ambiente.

Cobriu-se a camada adesiva com a protecção removível e mantiveram-se as folhas a 8°C até à sua utilização.

A folha resultante com membrana de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha 120 μ m



de espessura. Determinou-se a concentração do álcool cinamílico de acordo com o exemplo 8 em 0,15mg de álcool cinamílico por cm².

Sistema 2

Fez-se a suspensão de 16g de β -CD-CA em 5g de propileno-glicol misturado com 11g de água desmineralizada. Adicionou-se a suspensão a 15g do gel polyvidon 90 (exemplo 3) para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco numa folha de poliéster de 75 μ m de espessura por meio de uma máquina de revestir, numa camada fina (70 μ m). Depois da secagem, à temperatura ambiente, a preparação adesiva I (exemplo 4) espalhou-se, por solvente, numa folha revestida de gel e subsequentemente secou-se à temperatura ambiente.

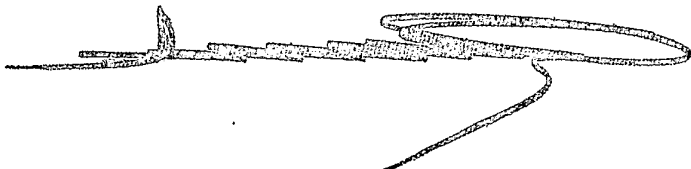
Cobriu-se a camada adesiva com a protecção removível e mantiveram-se as folhas a 8°C até à utilização.

A folha resultante com membrana de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha a espessura de 128 μ m. Determinou-se a concentração do álcool cinamílico, de acordo com o exemplo 8, em 0,16 mg de álcool cinamílico por cm².

Sistema 3

Adicionou-se 2,0g de álcool cinamimico a 32,0g do gel polyvidon 90 (exemplo 3) para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco numa folha de poliéster com 75 μ m de espessura, por meio duma máquina de revestir, numa camada fina (70 μ m). Depois da secagem à temperatura ambiente a preparação adesiva I (exemplo 4) espalhou-se, por solvente, numa folha revestida de gel e subsequentemente seca à temperatura ambiente. Cobriu-se a camada adesiva com a protecção removível e mantiveram-se as folhas a 8°C até à utilização.

A folha resultante com membrana



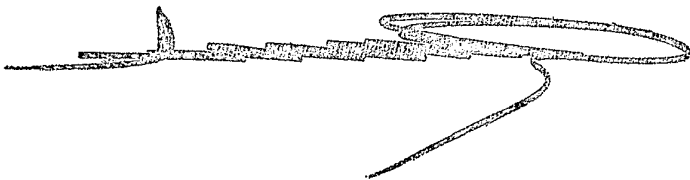
de suporte, camada reservatório e camada adesiva tilha uma espessura de 112 μm . Determinou-se a concentração, de acordo com o exemplo 8, em 0,45 mg de álcool cinamílico por cm^2

Realizaram-se estudos de libertação in vitro, de acordo com o exemplo 9, com os sistemas 1, 2, e 3 anteriormente descritos. Representaram-se graficamente os resultados destes estudos na fig. 2. Para o sistema 1 que é constituído por complexo de inclusão de ciclodextrina e álcool cinamílico na camada reservatório, o álcool cinamílico liberta-se lentamente, com uma velocidade constante de $4,37 \mu\text{g cm}^{-2}\text{h}^{-1}$. Para o sistema 2 que é constituído por complexo de inclusão β -ciclodextrina de álcool cinamílico e propileno-glicol na camada reservatório, o álcool cinamílico liberta-se com uma velocidade constante algo elevada de $7,91 \mu\text{g cm}^{-2}\text{h}^{-1}$. Como representado, os dois sistemas 1 e 2 revelam cinéticas de libertação aproximadamente de ordem zero. Para comparação realizaram-se estudos de libertação com o sistema 3 que é constituído por álcool cinamílico puro, sem β -ciclodextrina na camada reservatório. O sistema 3 revelou um perfil curvo-linear e a substância activa libertou-se muito rapidamente, com aproximadamente 40% da dose libertada em aproximadamente 100 minutos.

Assim, em conclusão, os complexos de inclusão β -ciclodextrina como depósitos de fármaco controlam a libertação da substância activa e, por adição de solventes, por exemplo, propileno-glicol no meio circundante da camada reservatório, é possível influenciar a velocidade de libertação.

Sistema 4

Fez-se a suspensão de 16g de β -CD-CA em 16g de água desmineralizada, e adicionou-se a suspensão a uma mistura de 7,5g de poli-etileno-glicol 400 e 10,5g de polietileno-glicol 6000 para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster com 75 μm de espessura por meio de



uma máquina de revestimento, numa camada fina (70 μm). Depois de secar à temperatura ambiente a preparação adesiva III (exemplo 4) espalhou-se, por solvente, na folha revestida de gel e subsequentemente secou-se à temperatura ambiente.

Cobriu-se a camada adesiva com a protecção removível e mantiveram-se as folhas a 8°C até à sua utilização.

A folha resultante com a membrana de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha uma espessura de 136 μm . Determinou-se a concentração do álcool cinamílico de acordo com o exemplo 8 em 0,14 mg por cm^2 .

Realizaram-se estudos de libertação in vitro de acordo com exemplo 8 sobre o sistema 4 anteriormente descrito. O perfil de libertação era essencialmente semelhante ao obtido para o sistema 1, fig. 2.

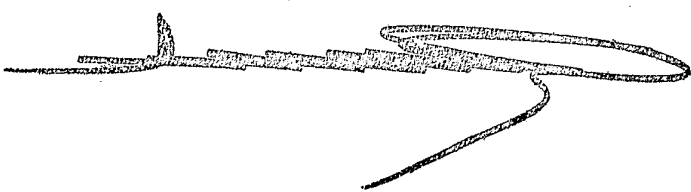
Sistema 5

Fez-se a suspensão de 16g de β -CD-CA em 16g da preparação adesiva II (exemplo 4) misturada com 1,5g de água desmineralizada para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco numa folha de poliéster com 75 μm de espessura, por meio duma máquina de revestimento, numa camada fina (70 μm) e subsequentemente secou-se à temperatura ambiente.

Cobriu-se a camada reservatório que é também a camada adesiva com a protecção removível e mantiveram-se as folhas a 8°C até à sua utilização.

A folha resultante com camada de suporte e camada reservatório/adesiva tinha a espessura de 97 μm . Determinou-se a concentração do álcool cinamílico, de acordo com o exemplo 8, em 0,25 mg de álcool cinamílico por cm^2 .

Realizou-se o estudo de libertação in vitro, de acordo com o exemplo 9, sobre o sistema 5 anteriormente descrito. O resultado do estudo representa-se



graficamente na fig. 3. Como representado, o sistema 5 revelou uma cinética de libertação de ordem aproximadamente zero com uma velocidade de libertação de $11,19 \mu\text{g cm}^{-2}\text{h}^{-1}$.

Exemplo 7

Sistema transdérmico de libertação do fármaco com nicotina como substância activa.

Sistema 6

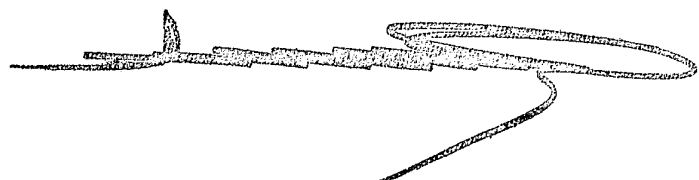
Fez-se a suspensão de 3g de β -CD-N em 2,8g de água desmineralizada misturada com 120 mg de propileno-glicol. Adicionou-se a suspensão a 2,8g do gel polyvidon 90 (exemplo 3) para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster com 75 μm de espessura, por meio da máquina de revestimento, numa camada fina (70 μm). Depois da secagem à temperatura ambiente espalhou-se, por solvente a preparação adesiva II (exemplo 4) sobre a folha revestida de gel e subsequentemente secou-se à temperatura ambiente.

Cobriu-se a camada adesiva com a protecção removível e mantiveram-se as folhas a 8°C até à sua utilização.

A folha resultante com camada de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha uma espessura de 119 μm . Determinou-se a concentração da nicotina, de acordo com o exemplo 8, em 0,4 mg de nicotina por cm^2 .

Sistema 7

Adicionaram-se 1000 μl de mistura de nicotina e 400 μl de propileno-glicol a 12,5g de gel de polyvidon 90 (exemplo 3) para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster com 75 μm de espessura, por meio duma máquina de revestimento, numa camada fina (70 μm). Depois da secagem à temperatura ambiente espalhou-se, por solvente, a preparação adesiva II (exemplo 4) sobre a folha revestida de gel e subsequentemente secou-se à temperatura ambiente.



Cobriu-se a camada adesiva com a protecção removível e mantiveram-se as folhas a 8°C até à sua utilização.

A folha resultante com a camada de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha uma espessura de 109 μm . Determinaram-se a concentração da nicotina, de acordo com o exemplo 8, em 0,2 mg de nicotina por cm^2 .

Realizaram-se estudos de libertação in vitro de acordo com o exemplo 9 sobre os sistemas 6 e 7 anteriormente descritos. Representaram-se os resultados daqueles estudos, graficamente, na fig. 4. Do sistema 6 que é constituído por complexo de inclusão β -ciclodextrina de nicotina na camada reservatório, a nicotina liberta-se com uma velocidade mais lenta do que a apartir do sistema 7 que é constituído por nicotina pura sem β -ciclodextrina na camada reservatório. Como representado, a velocidade de libertação da nicotina do sistema 6 diminui ligeiramente ao longo do tempo mas está mais próxima da libertação de ordem zero do que da libertação de primeira ordem.

Exemplo 8

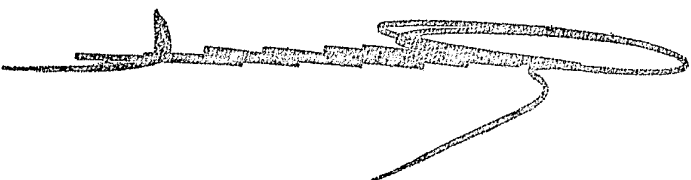
Determinação quantitativa do teor de substância activa nos sistemas transdérmicos de libertação do fármaco.

Cortaram-se pensos de 0,63 cm^2 e extraíram-se com 5,00 ml de etanol no caso do álcool cinamílico e 5,00 ml de HCl 0,01 N no caso de nicotina. Determinou-se a quantidade extraída de substância activa por espectrofotometria UV (λ máx. (álcool cinamílico) = 251 nm, λ máx. (nicotina) = 260 nm) e expressou-se a concentração dos sistemas em mg de substância activa por cm^2 .

Exemplo 9

Estudos de libertação in vitro de sistemas transdérmicos de libertação do fármaco.

A célula de difusão utilizada



consistia de um filtro do tipo GSWP de éster de celulose Millipore com 24 mm de diâmetro montado sobre uma extremidade destacável de um cilindro de aço inoxidável utilizando cola de silícone, dividindo assim a célula em dois compartimentos: um compartimento dador e um compartimento receptor agitado, maior.

Cortaram-se pensos de $1,54 \text{ cm}^2$ e montaram-se sobre o filtro Millipore. Acompanhou-se a difusão da substância activa a partir do compartimento superior à temperatura ambiente, por remoção de amostras periodicamente e medição da concentração dos fármacos. A fase receptora, nos estudos era de 15,00 ml de HCl 0,01 N com nicotina e 15,00 ml de tampão fosfato 0,05 M, pH 7,4, co' álcool cinamilíco.

Determinou-se a quantidade de substâncias activa nas amostras por espectrofotometria-UV de acordo com o exemplo 8.

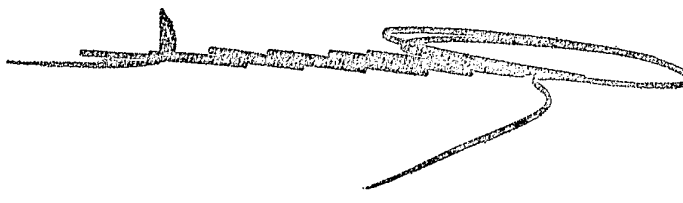
Exemplo 10

Penetração in vitro a partir do sistema transdérmico de libertação do fármaco, com nicotina como substância activa.

Sistema 8

Fez-se a suspensão de 18,0g de β -CD-N em 40,0g de água desmineralizada. Adicionou-se a suspensão a 26,0g do gel polyvidon 90 (exemplo 3) depois do que se adicionaram 6,0g de propileno-glicol para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster com $75 \mu\text{m}$ de espessura, por meio duma máquina de revestimento numa camada de 1,0 mm e secou-se a camada de gel à temperatura ambiente. Espalhou-se, por solvente, a preparação adesiva I (exemplo 4) sobre uma lâmina de polietileno siliconizado e depois secou-se o laminado sobre a folha revestida de gel por meio de um cilindro de aço (5,5 kg).

Cobriu-se a camada adesiva com



com uma protecção removível (PerlasticTM -L36, PETP-Folie) e mantiveram-se as folhas, em bolsas vedadas a quente (BarexTM, laminado de poliacril-nitrilo/alumínio) a 8°C até à sua utilização.

A folha resultante com camada de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha a espessura de 0,5 mm e determinou-se a concentração da nicotina de acordo com o exemplo em $1,4 \text{ mg. cm}^{-2}$.

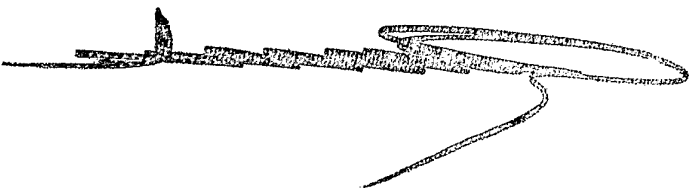
Investigou-se a penetração in vitro da nicotina, a partir do sistema transdérmico 8, através da epiderme humano com células de difusão Franz.

Separou-se, por aquecimento, a epiderme da espessura total da pele humana e montou-se em células de difusão de vidro com uma área de difusão disponível de $1,8 \text{ cm}^2$. Cortaram-se pensos de $1,54 \text{ cm}^2$ do sistema 8 e aplicaram-se sobre a superfície da pele e expôs-se o lado da derme a 12,1 ml da fase recipiente, solução tampão acetato 0,01 M de pH 4.

A penetração de nicotina foi seguido por remoção de amostras, periodicamente, e medição da concentração por um método de HPLC, de acordo com o exemplo 11. Representa-se na fig. 5 a quantidade cumulativa da nicotina presente na fase recipiente em função do tempo. Como se verifica, o sistema 8 revela uma cinética de penetração de ordem aproximadamente zero, embora a velocidade de penetração da nicotina diminua ligeiramente com o tempo. Calculou-se a velocidade de penetração inicial em $22,2 \mu\text{g cm}^{-2}\text{h}^{-1}$.

Exemplo 11

A determinação quantitativa do teor de nicotina nas amostras da fase recipiente a partir de estudos de penetração da pele, realizou-se por um método HPLC. Utilizou-se, um sistema LKB constituído por uma bomba HPLC LKB 2249, um monitor de comprimento de onda variável LKB 2141, um integrador LKB 2221 e um auto-amostrador LKB 2157



(injectado 20 ul). A coluna utilizada, 12 cm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, foi cheia com Nucleosil 5 CN. Eluíu-se a coluna isocriticamente, à temperatura ambiente, com uma fase móvel consistindo de água desmineralizada-acetonitrilo-dietilamina (400:100: 0,38 v/v). O caudal era de 1,0 ml/min. e controlou-se o efluente de coluna a 254 nm.

Exemplo 12

Penetração e libertação in vitro a partir dum sistema transdérmico de libertação de fármaco com nicotina como substância activa.

Sistema 9

Adicionou-se 24g de β -CD-N a 70g de gel do tipo-poli-iso-butileno composto por 2,0g Oppanol 10, 1,5g de Oppanol 50, 1,0g de Oppanol 120 dissolvidos em 30,0 ml de hexano, e em seguida adicionaram-se 2,0g de parafina líquida para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster com 75 μ m de espessura, por meio duma máquina de revestimento, numa camada de 0,8 mm. Depois da secagem à temperatura ambiente laminou-se a preparação adesiva 1 (exemplo 4) sobre a folha revestida do gel. A laminação efectuou-se espalhando, por solvente, a preparação 1 sobre uma lâmina de polietileno silicizada, numa camada de 100 μ m, secagem à temperatura ambiente e compressão da camada sobre a camada de gel do fármaco seca, por meio de um cilindro de aço (5,5 kg) depois do que se removeu a lâmina de poli-etileno.

Cobriu-se a camada adesiva com uma protecção removível (perlasticTM-L36, PETP-Folie) e mantiveram-se as folhas em bolsas vedadas a quente (BarexTM, laminado de poliacril-nitrilo/alumínio) a 8°C, 25°C e 40°C para investigar a estabilidade do produto para estas três temperaturas.

A folha resultante com camada de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha uma espessura de 413 μ m. Determinou-se a concentração da nicotina



em $1,5 \text{ mg cm}^{-2}$ de acordo com o método seguinte. Cortaram-se pensos de $0,63 \text{ cm}^2$ e extraíram-se com 5,00 ml de heptano. Extraíu-se a fase heptano com 10,00 ml de HCl N e depois da separação das fases determinou-se a quantidade de substância activa na fase aquosa, de acordo com o exemplo 8.

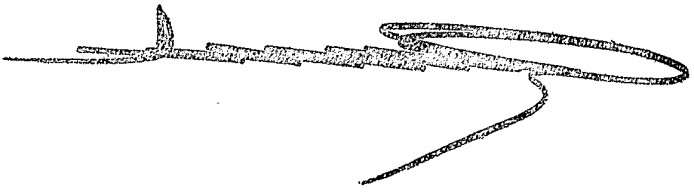
Sistema 10

Adicionaram-se 2,4g de nicotina a 91,6g de gel do tipo poli-iso-butileno composto por 2,0g de Oppanol 10, 1,5g de Oppanol 50, 1,0g de Oppanol 120 dissolvidos em 30 ml de hexano e, em seguida adicionaram-se 2,0g de parafina líquida para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster com 75 μm de espessura, por meio duma máquina de revestimento, numa camada de 0,8 mm. Depois de secagem à temperatura ambiente, laminou-se a preparação adesiva 1 (exemplo 4) sobre a folha revestida de gel. A laminação efectuou-se espalhando, por solvente, a preparação adesiva 1 sobre uma lâmina de polietileno siliconizada numa camada de 100 μm , secagem à temperatura ambiente e compressão da camada, sobre a camada do gel do fármaco seco, por meio dum cilindro de aço (5,5 Kg), depois do que se removeu a lâmina de polietileno. Cobriu-se a camada adesiva com uma protecção removível (PerlasticTM-L36, PETP-Folie) e mantiveram-se as folhas em bolsas vedadas a quente (BarexTM, laminado de poli-acril-nitrilo/alumínio) a 8°C até à sua utilização.

A folha resultante com camada de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha uma espessura de 293 μm . Determinou-se a concentração da nicotina em $0,8 \text{ mg cm}^{-2}$ de acordo com o método seguinte:

Cortaram-se pensos com $0,63 \text{ cm}^2$ e extraíram-se com 5,00 ml de heptano. Extraíu-se a fase heptano com 10,00 ml de HCl 0,01 N e depois de separação das fases determinou-se a quantidade de substância activa na fase aquosa de acordo com o exemplo 8.

Realizaram-se estudos de liberta-



ção in vitro de acordo com o método de pá VSP (USP XXII, pag. 1581, aparelho 3, pá sobre disco) sobre os sistemas 9 e 10 anteriormente descritos. Representaram-se os resultados destes estudos, graficamente, na fig. 6. Do sistema 9 constituído por complexo de inclusão β -ciclodextrina de nicotina na camada reservatório, a nicotina libertou-se com uma velocidade menor do que do sistema 10 constituído por nicotina pura sem β -ciclodextrina na camada reservatório. Como representado, o perfil de libertação para o sistema 9 é aproximadamente linear para uma libertação de ordem zero.

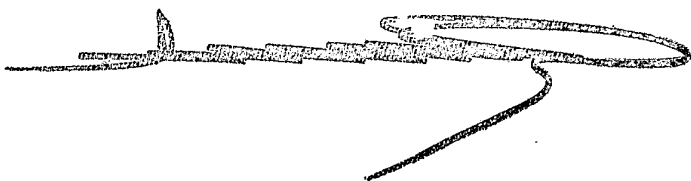
Investigou-se a penetração in vitro da nicotina a partir dos sistemas transdérmicos 9 e 10 através da epiderme humana, com células de difusão Franz.

Separou-se, pelo calor, a epiderme a partir da espessura total da pele humana e montou-se em células de difusão de vidro com uma área de difusão disponível de $1,8 \text{ cm}^2$. Cortaram-se pensos com $1,54 \text{ cm}^2$ dos sistemas 9 e 10 e aplicaram-se sobre a superfície da pele, expondo-se o lado da derme da pele a $12,1 \text{ ml}$ da fase recipiente, solução tampão de acetato $0,010 \text{ M}$ com $\text{pH } 4$.

Seguiu-se a penetração da nicotina removendo amostras periodicamente e medindo a concentração por um método HPLC de acordo com o exemplo 11. Representaram-se na fig. 7 as quantidades cumulativas da nicotina presente na fase recipiente em função do tempo. Como se verifica, o sistema 9 revela cinéticas de penetração de ordem zero com uma velocidade de penetração de $6,7 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$. Como objectivo de comparação realizaram-se estudos de penetração sobre o sistema 10 constituído por nicotina pura sem β -ciclodextrina na camada reservatório. O sistema 10 revelou um perfil linear curvo e a substância activa penetrou muito rapidamente com aproximadamente 80% da dose libertada em aproximadamente 30 horas.

Sistema 11

Adicionaram-se 24g de β -CD-N

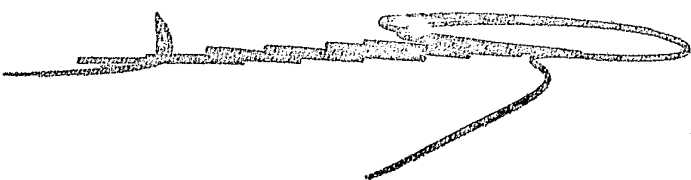


a 68,4g do gel tipo poli-iso-butileno composto por 2,0g de Oppanol 10, 1,5g de Oppanol 50, 1,0g de Oppanol 120 dissolvidos em 30,0 ml de hexano, e, em seguida, adicionaram-se 2,4g de nicotina e 2,0g de parafina líquida para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster com 75 μ m de espessura, por meio duma máquina de revestimento, numa camada de 0,8 mm. Depois de secagem à temperatura ambiente laminou-se a preparação adesiva 1 (exemplo 4) sobre a folha revestida de gel. A laminação efectuou-se espalhando, por solvente, a preparação adesiva 1 sobre uma lâmina de polietileno siliconizada numa camada de 100 μ m, secagem à temperatura ambiente e composição da camada, sobre a camada de gel do fármaco seca, por meio de um cilindro de aço (5,5 kg) depois do que se removeu a lâmina de polietileno. Cobriu-se a camada adesiva com uma protecção removível (PerlasticTM-L36, PETP-Folie) e mantiveram-se as folhas em bolsas vedadas a quente (BarexTM, laminado de poli-acril-nitrilo/alumínio) a 8°C até à sua utilização.

A folha resultante com camada de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha 290 μ m de espessura. Determinou-se a concentração da nicotina em 2,1 mg cm⁻², de acordo com o método seguinte. Cortaram-se pensos de 0,63 cm² e extraíram-se com 5,00 ml de heptano. Extraíu-se a fase heptano com 10,00 ml de HCl 0,01 N e depois da separação das fases determinou-se a quantidade de substância activa na fase aquosa de acordo com o exemplo 8.

Sistema 12

Adicionaram-se 24g de β -CD-N a 68,8g do gel tipo poli-iso-butileno composto por 2,0g de Oppanol 10, 1,5g de Oppanol 50, 1,0g de Oppanol 120 dissolvidos em 30,0ml de hexano, depois do que se adicionaram 1,2g de nicotina e 2,0g de parafina líquida para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster de 75 μ m de espessura, por meio duma máquina de revestimento, numa camada de 0,8 mm. Depois da secagem à temperatura ambiente laminou-se a preparação adesiva

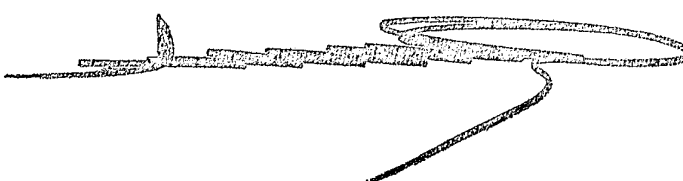


1 (exemplo 4) sobre a folha revestida de gel. Efectuou-se a laminação espalhando por solvente, a preparação adesiva 1 sobre uma lâmina de polietileno siliconizada numa camada de 100 μm , secagem à temperatura ambiente e compressão da camada, sobre a camada de gel do fármaco seca, por meio dum cilindro de aço (5,5 kg) depois do que se removeu a lâmina de polietileno. Cobriu-se a camada adesiva com uma protecção removível (PerlasticTM-L36, PETP-Folie) e mantiveram-se as folhas em bolsas vedadas a quente (BarexTM, laminado de poli-acril-nitrilo/alumínio) até à sua utilização. A folha resultante com camada de suporte, camada reservatório e camada adesiva tinha 290 μm de espessura. Determinou-se a concentração da nicotina em 1,8 mg cm^{-2} de acordo com o método seguinte. Cortaram-se pensos de 0,63 cm^2 e extraíram-se com 5,00 ml de heptano. Extraíu-se a fase heptano com 10,00 ml de HCl 0,01 N e depois da separação das fases determinou-se a quantidade de substância activa na fase aquosa, de acordo com o exemplo 8.

Investigou-se a penetração in vitro da nicotina a partir dos sistemas transdérmicos 11 e 12 através da epiderme humana, com células de difusão Franz.

Separou-se a epiderme a quente a partir da espessura total da pele humana e montou-se em células de difusão de vidro com uma área de difusão disponível de 1,8 cm^2 . Cortaram-se pensos com 1,54 cm^2 dos sistemas 11 e 12 e aplicaram-se sobre a superfície da pele e expôs-se o lado dérmico da pele a 12,1 ml da fase recipiente, solução tampão de acetato 0,01 M com pH 4.

Seguiu-se a penetração da nicotina removendo-se amostras periodicamente e medindo a concentração por um método HPLC de acordo com o exemplo 11. Representa-se na fig. 8 a quantidade cumulativa da nicotina presente na fase recipiente em função do tempo como se verifica, a adição de nicotina pura (por exemplo uma dose primária) resulta numa velocidade de penetração inicialmente maior, a qual diminui, eventualmente, para uma velocidade de penetração constante



de $4,1 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$.

Exemplo 13

Sistemas transdérmicos de liberação do fármaco com 17 -estradiol como substância activa.

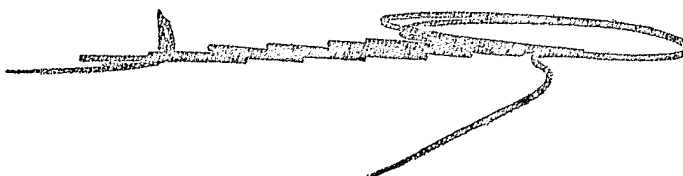
Preparou-se o complexo de inclusão de β -CD e estradiol (β -CD-E) como se segue. Misturaram-se 104,2g de β -CD e 12,5g de 17 -estradiol com 1,570 ml de água enquanto se agitavam e aqueciam ao ponto de ebulição em 1,5 horas. Agitou-se a mistura durante 42,5 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se o complexo obtido e lavou-se duas vezes com 250 ml de etanol a 99.9% para remover o estradiol não ligado enquanto se secou este num forno de secagem à temperatura ambiente.

Sistema 13

Fez-se a suspensão de 18g de β -CD-E em 40g de água desmineralizada adicionaram-se 26g do gel polyidon 90 (exemplo 3) e 6g de propileno-glicol para produzir o gel do fármaco. Espalhou-se, por solvente, o gel do fármaco sobre uma folha de poliéster com $75 \mu\text{m}$ de espessura, por meio duma máquina de revestimento, numa camada de 0,8 mm e secou-se a camada de gel à temperatura ambiente. Espalhou-se, por solvente, a preparação adesiva 1 (exemplo 4) sobre uma lâmina de polietileno siliconizada e depois laminou-se e secou-se sobre a folha revestida de gel por meio de um cilindro de aço (5,5 kg).

Cobriu-se a camada adesiva com uma protecção removível e mantiveram-se as folhas a 8°C até à sua utilização. Determinaram-se a concentração do estradiol em $1,2 \text{ mg/cm}^2$. Cortaram-se pensos de $0,63 \text{ cm}^2$ e extraíram-se com etanol. Determinou-se a quantidade de estradiol extraída por espectrofotometria-UV (max.=282).

Realizaram-se estudos de libertação in vitro de acordo com o método da pá USP (USP XXII, pág. 1581, aparelho 3, pá sobre disco) sobre o sistema 13. Apresen-



ta-se na fig. 9 a quantidade cumulativa de estradiol, presente na fase recipiente, em função do tempo, como se verifica, o sistema 13 revelou cinéticas de libertação em $28 \text{ ug cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Sistema de libertação controlada transdermal com uma camada reservatório constituída por uma substância activa, parte da qual pelo menos está sob a forma de um complexo de inclusão formado entre um ciclo-composto e a substância activa, caracterizado por a velocidade de libertação a partir do sistema ser controlada pela dissociação do complexo no sistema, pelo que a dissociação para uma camada reservatório específica é controlada por:

- a) uma escolha do ciclo-composto;
- b) uma escolha da proporção molar entre a substância activa e o ciclo-composto no complexo de inclusão;
- c) mistura de complexos de inclusão diferentes;
- d) adição de uma quantidade em excesso do ciclo-composto ao sistema;
- e) adição da substância activa livre ao sistema;
- f) adição, de agentes que ajustam o pH, ao sistema;
- e/ou g) adição de solventes hidrofílicos ou lipofílicos ao sistema, de tal forma que uma velocidade de libertação pre-determinada pode ser obtida para libertação do agente activo à pele doente ou intacte.

- 2ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a velocidade de libertação ser substancialmente constante.



- 3ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a velocidade de libertação ser substancialmente constante após uma primeira dose iniciadora.

- 4ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o sistema estar na forma de um dispositivo multilaminar compreendendo as camadas seguintes:

- a) no lado distal da pele, uma membrana de suporte que é substancialmente impermeável à substância activa;
- b) opcionalmente, uma ou mais camadas de adesivo, compreendendo opcionalmente a substância activa;
- c) uma camada reservatório compreendendo a substância activa opcionalmente o agente activo, e
- d) opcionalmente, uma membrana de protecção adjacente à camada reservatório oposta à membrana de suporte; e
- e) um revestimento de libertação situado ao lado que aplica à pele, o qual é removido antes de se utilizar.

- 5ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o sistema compreender também um intensificador de impregnação.

- 6ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ciclo-composto ser um poli-sacarido ciclizado de preferência ciclodextrina.

- 7ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a substância activa ser um fármaco.

- 8ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o fármaco ser seleccionado entre o grupo constituído por esteroides, compostos nitro ou amino, derivados oxícam, opídes, prostaglandina, benzamidas, peptídes xantinas, catecolaminas, oli-hidro-piridinas, tiazidas, sidnomiminas, poli-sacarídes sulfatados e muco-poli-secarídes.

- 9ª -

Sistema de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado por o fármaco ser nicotina ou estradiol.

Lisboa, 28 de Março de 1991
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL





R E S U M O

"SISTEMA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA TRANSDERMAL"

A invenção refere-se a um sistema de libertação controlada transdermal com uma camada reservatório constituída por uma substância activa, parte da qual pelo menos está sob a forma de um complexo de inclusão formado entre ciclo-composto e a substância activa, em que a velocidade de libertação a partir do sistema é controlada pela dissociação do complexo no sistema, pelo que a dissociação para uma camada reservatório específica é controlada por:

- a) uma escolha do ciclo-composto;
- b) uma escolha da proporção molar entre a substância activa e o ciclo-composto no complexo de inclusão;
- c) mistura de complexos de inclusão diferentes;
- d) adição de uma quantidade em excesso do ciclo-composto ao sistema;
- e) adição da substância activa livre ao sistema;
- f) adição, de agentes que ajustam o pH, ao sistema;
- e/ou g) adição de solventes hidrofílicos ou lipofílicos ao sistema, de tal forma que uma velocidade de libertação pre-determinada pode ser obtida para libertação do agente activo `pele doente ou intacta.

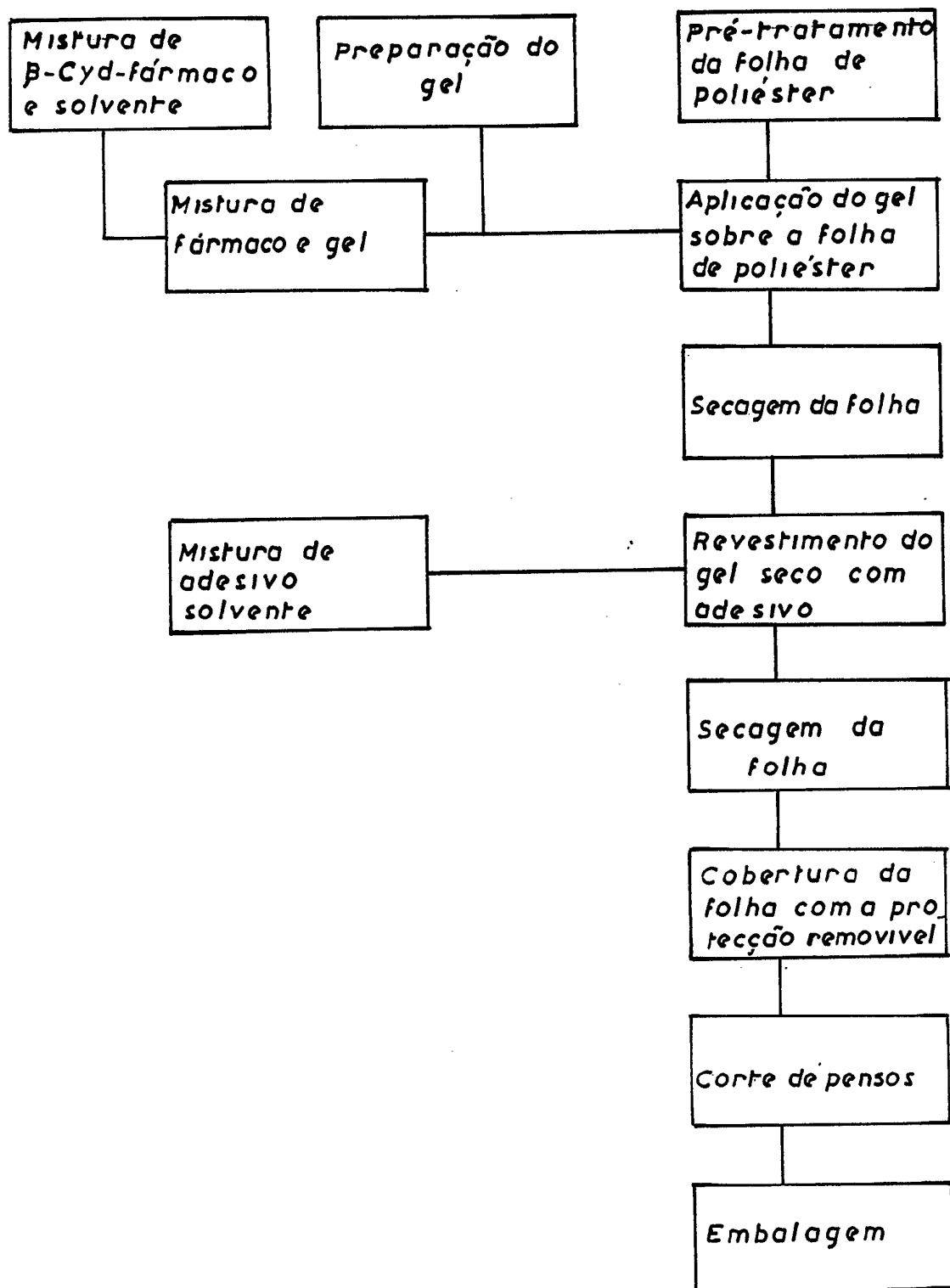


Figura 1

Procedimento para o fabrico de sistemas transdérmicos de libertação do fármaco, de acordo com a invenção

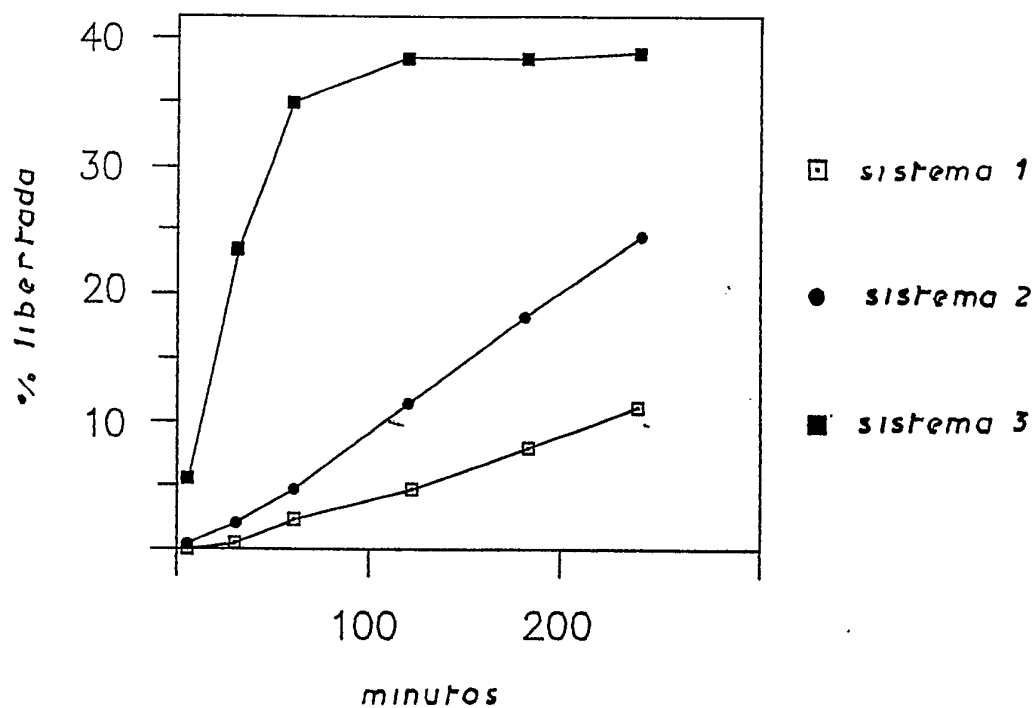


Figura 2

Libertação do álcool cinâmílico em função do tempo para os sistemas transdérmicos de libertação do fármaco do exemplo 6, sistema 1, 2 e 3.

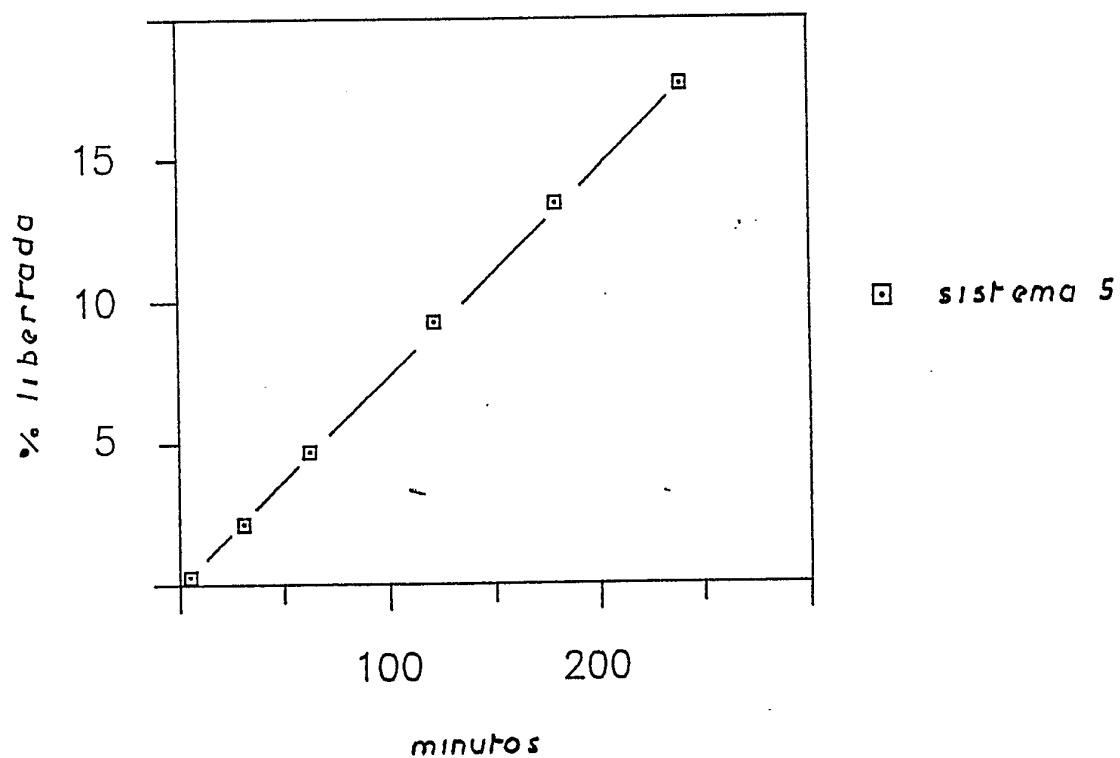


Figura 3

Libertação do álcool cinâmílico em função do tempo para os sistemas transdérmicos de libertação do fármaco do exemplo 6; sistema 5 .

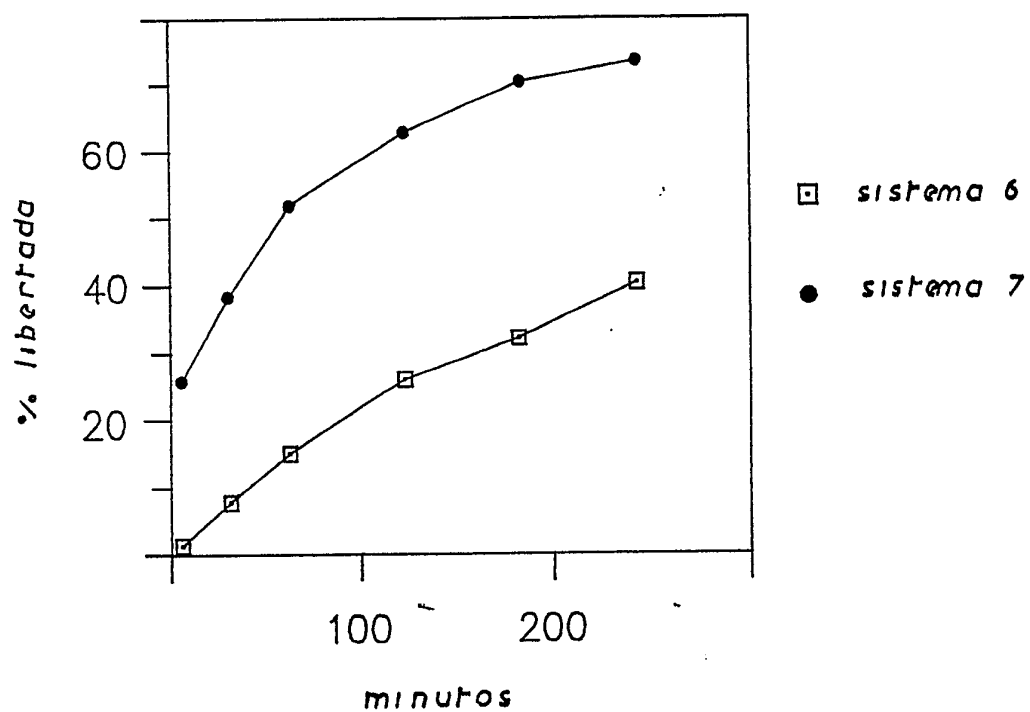
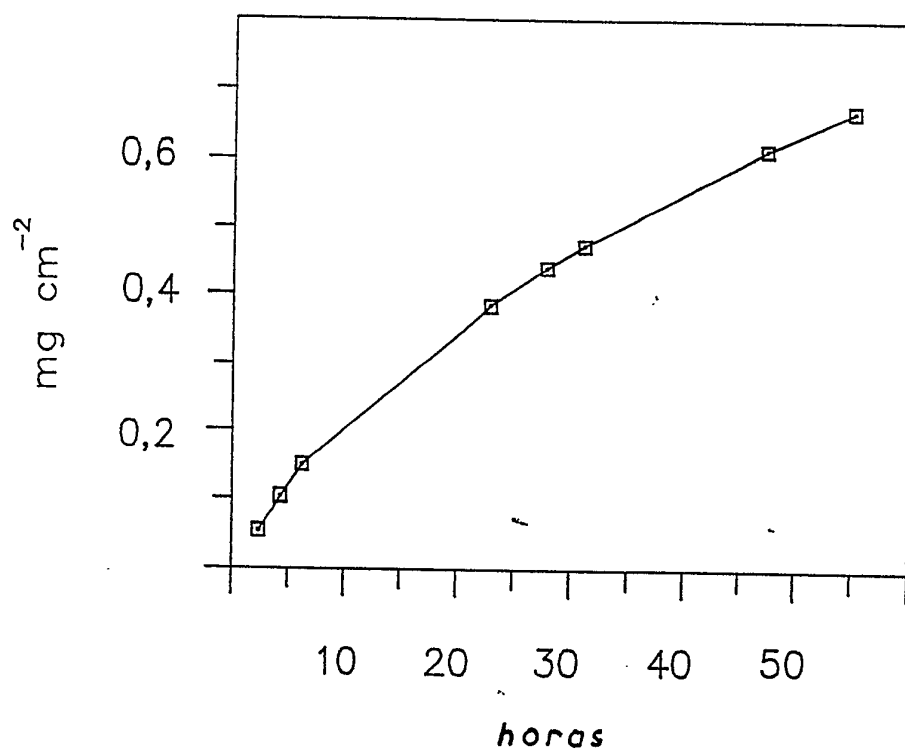


Figura 4

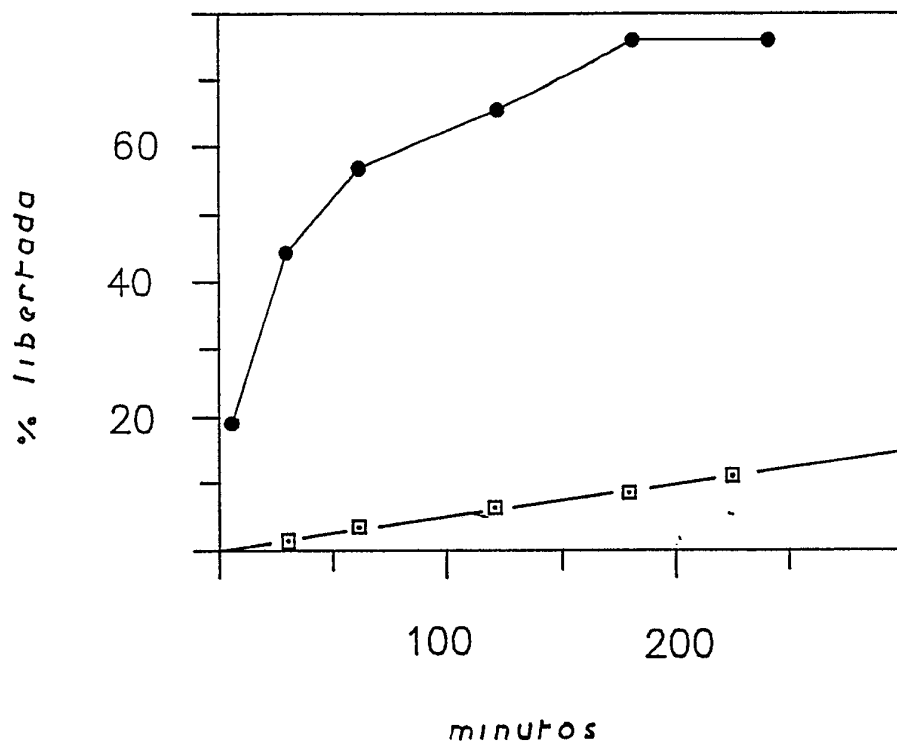
Nicotina libertada, em função do tempo, para os sistemas transdérmicos de libertação do fármaco do exemplo 7; sistema 6 e 7.



□ sistema 8

Figura 5

Penetração da nicotina através da epiderme humana a partir do sistema transdérmico de libertação do fármaco do exemplo 10; sistema 8.

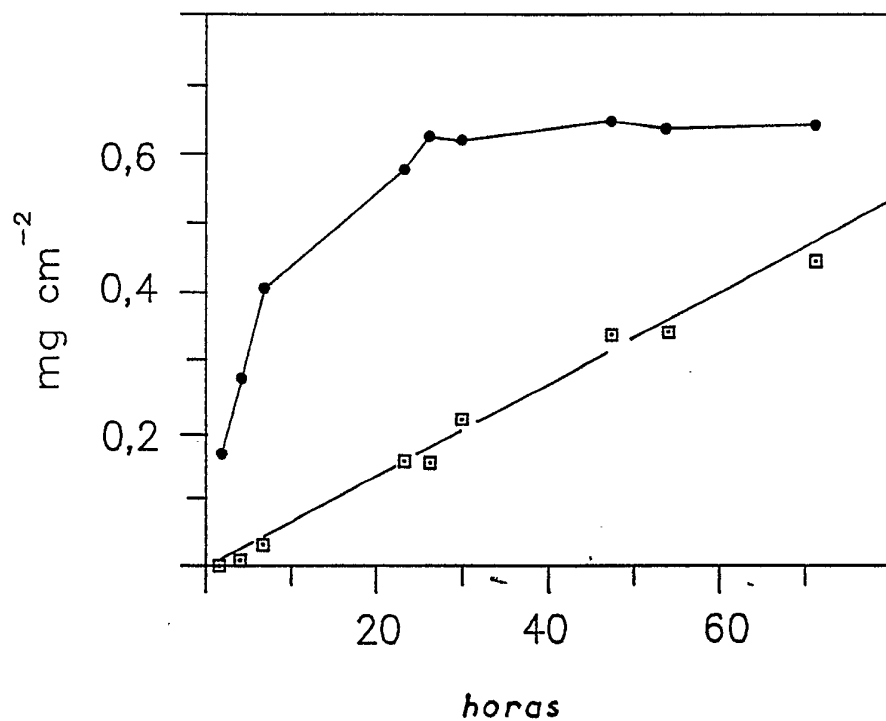


□ sistema 9

● sistema 10

Figura 6

Libertação da nicotina a partir dos sistemas transdérmicos de libertação do fármaco do exemplo 10; sistema 9 e 10.



□ sistema 9

● sistema 10

Figura 7

Penetração da nicotina através da epiderme humana a partir dos sistemas transdérmicos de libertação do fármaco do exemplo 10; sistema 9 e 10.

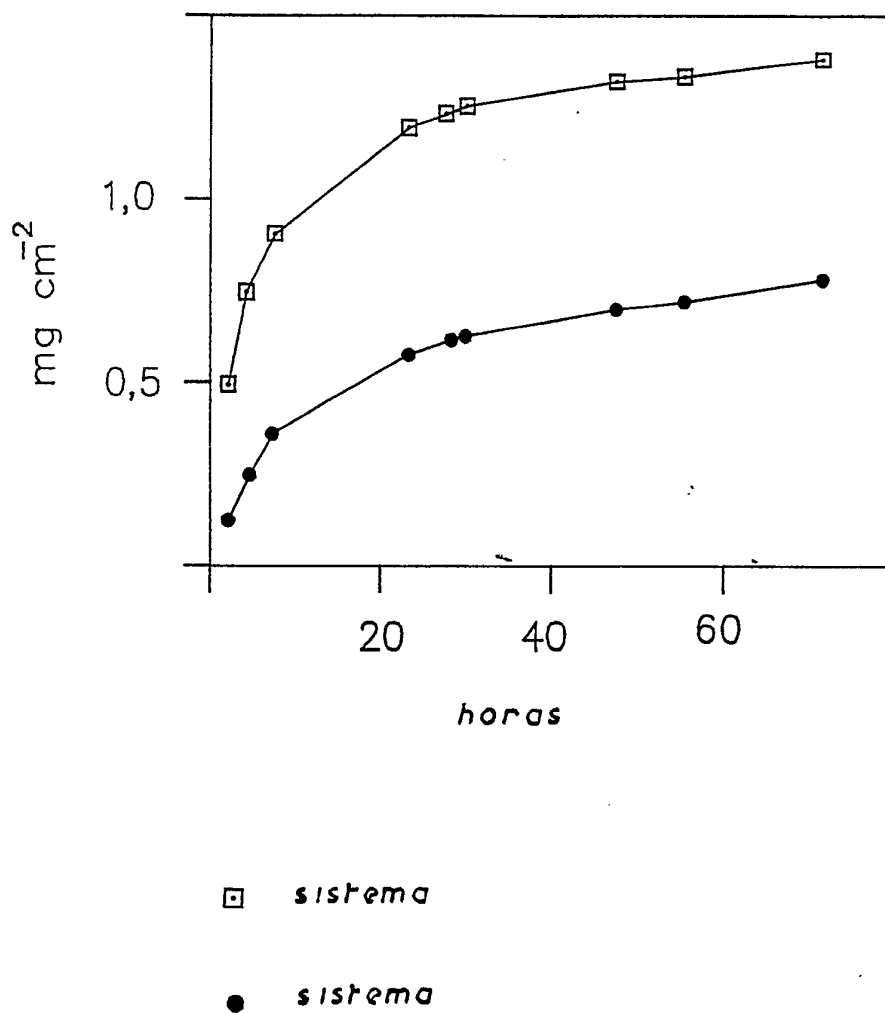
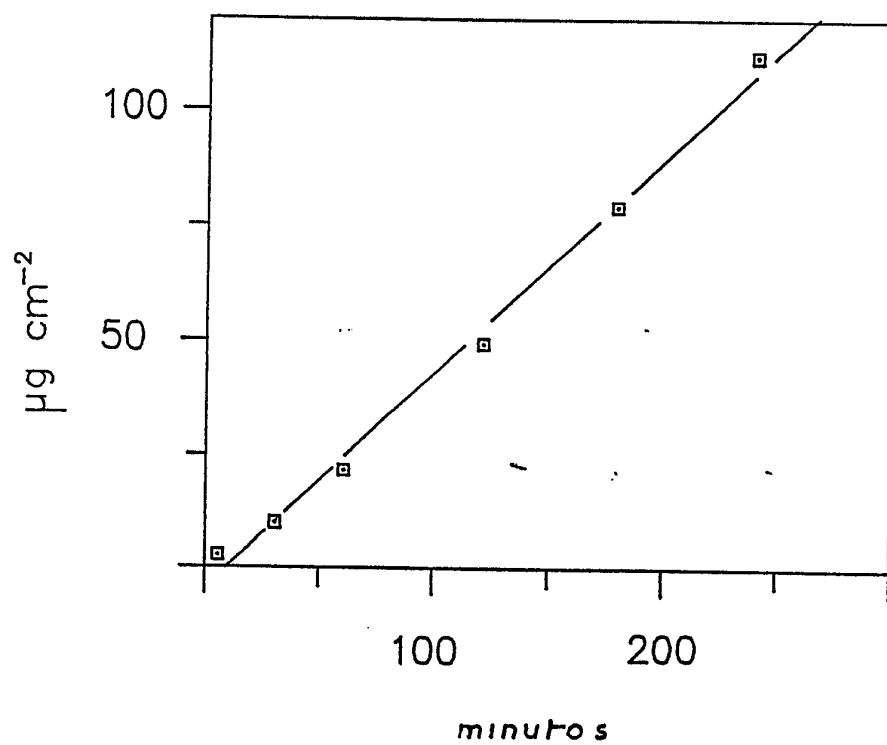


Figura 8

Penetração da nicotina através da epiderme humana a partir dos sistemas transdérmicos de libertação do fármaco do exemplo 10; sistema 11 e 12.



□ sistema 13

Figura 9

Libertação de 17 B-estradiol a partir dos sistemas trans-dérmicos de libertação do fármaco do exemplo 12; sistema 13.