



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

(21) **PI0711858-9 A2**

(22) Data de Depósito: 22/05/2007
(43) Data da Publicação: 13/12/2011
(RPI 2136)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/70
A61K 31/485

(54) **Título:** SISTEMA TERAPÊUTICO
TRANSDÉRMICO AUTODESTRUTIVO

(30) **Prioridade Unionista:** 31/05/2006 DE 10 2006 025 282.9

(73) **Titular(es):** Lts Lohmann Therapie-Systeme AG

(72) **Inventor(es):** Hans-Rainer Hoffmann, Thomas Hille

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007004516 de
22/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/137732de
06/12/2007

(57) **Resumo:** SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO
AUTODESTRUTIVO. A presente invenção refere-se a um sistema
terapêutico transdermal (TTS), preferencialmente na forma de um
emplastro transdermal, que contém uma substância ativa, um agente
que torna inutilizável a substância ativa e um meio que faz com que ao
retirar o TTS da pele do paciente, a substância ativa, por exemplo,
buprenorfina, e o agente, por exemplo, permanganato de potássio,
entrem em contato um com o outro e que através deste contato a
substância ativa é destruída.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO AUTODESTRUTIVO**".

A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdermal que se autodestrói depois do uso, ou também denominado de em-
5 plastro transdérmico (TTS). O TTS de acordo com a presente invenção contém uma substância ativa terapêutica, de preferência, do grupo dos analgésicos.

Os TTS com as substâncias ativas buprenorfina e fentanila, por exemplo, são formas de medicamentos para o tratamento de dores crônicas
10 na terapia de longo prazo. Devido à liberação contínua desses analgésicos altamente eficientes através da pele, um paciente com dores crônicas recebe continuamente um analgésico, de modo que altos e baixos de plasma são evitados.

Isto tem a vantagem de que através de uma concentração de
15 plasma baixa, porém suficiente, da substância ativa, tanto efeitos colaterais devido à overdose, como também estados de dores devido a doses baixas demais, são evitados. O técnico conhece, por exemplo, os produtos comercialmente disponíveis Transtec® mas também Duragesic® ou Durogesic Smat, que há tempos se consagraram na terapia de dores. A desvantagem
20 dos TTS na terapia de dores é que para a manutenção do chamado gradiente de concentração e, por conseguinte, do nível de plasma desejado da substância ativa durante o tempo de aplicação dos TTS, cada vez precisa estar contido mais substância ativa no TTS do que realmente é liberado para o paciente. Isto tem como consequência que os TTS usados significam um
25 potencial de uso indevido para, por exemplo, viciados em drogas, uma vez que estes grupos de pessoas são muito bem capazes de colecionar TTS usados e de extrair com os meios mais primitivos, a substância ativa ainda presente e de aproveitá-la para satisfazer sua dependência de drogas.

Portanto, no passado não faltarem tentativas de impedir este uso
30 indevido pelo fato de que se aconselhou os pacientes a cortar o emplastro usado e fazer chegar à canalização através da privada. A desvantagem desse processo é que nem o legislador nem o fabricante do medicamento po-

dem assumir a garantia de que esta medida seja realmente cumprida pelos pacientes. Por esta razão foram desenvolvidos TTS que além da substância ativa também continham um antagonista (por exemplo, WO 2004/098576, WO 90/04965, WO 2004/037259). Dessa forma pretendia-se impedir, pelo menos dificultar consideravelmente, a obtenção ou extração acima descrita da substância ativa analgésica do TTS usado. Porém, estas medidas de proteção não se mostraram suficientes para evitar o uso indevido de medicamentos, uma vez que agora como antes, com meios relativamente simples, a substância ativa propriamente dita pode ser separada do antagonista através de precipitação fracionada.

Na WO 02/094172 é descrito um sistema para evitar o uso indevido de sistemas de dosagem, porém, neste sistema a substância ativa pode agora como antes ser ativado e não é destruída. Também na WO 2005/070003. Lá, a substância ativa é apenas absorvida o que agora como antes resulta a possibilidade de separar o agente de absorção/adsorção. Finalmente, também na WO 2004/098568 é descrito um sistema de dosagem transdérmico "resistente ao uso indevido". Do mesmo modo como nos demais sistemas conhecidos deste gênero, também neste caso, a substância ativa não é destruída, e sim, apenas neutralizada no seu efeito por um antagonista.

Portanto, a presente invenção tem a tarefa de fornecer um TTS onde depois do uso indevido do medicamento descrito pode ser evitado, pelo menos amplamente.

Esta tarefa é solucionada pelo fornecimento de um TTS, preferencialmente na forma de um emplastro transdérmico a ser colocado sobre a superfície da pele do paciente que depois do uso, isto é, depois da retirada do TTS da pele do paciente se autodestrói - automaticamente. TTS autodestrutivo significa em primeiro lugar, que a substância ativa do medicamento contido é destruído, quimicamente transformado e/ou tornado inutilizável depois do uso. Nisso é garantido que este processo de destruição não se inicia antes ou durante a aplicação do TTS.

O objeto da presente invenção é, portanto, um sistema terapêu-

tico transdermal (TTS), de preferência, na forma de um emplastro transdermal contendo pelo menos uma substância ativa terapêutica e uma substância ou uma mistura de substâncias (agente) que pode destruir ou tornar inutilizável a substância ativa, preferencialmente por meio de reação química, sendo que a substância ativa e o agente estão presentes separadamente um do outro (preferencialmente espacialmente separados) e sendo que o TTS contém pelo menos um meio que faz com que na retirada do TTS da pele do paciente, a substância ativa e o agente entrem em contato mutuo, e a substância ativa seja destruída devido a este contato ou é tornado inutilizável na sua eficácia.

O agente pode ser uma substância ou uma mistura de substâncias que, por sua vez, podem estar presentes como substância sólida, solução, gel, dispersão ou outra forma de manifestação. De preferência, o agente é uma substância que reage quimicamente com a substância ativa, destruindo a assim, em especial um meio de oxidação química, tais como, por exemplo, reagentes inorgânicos, como permanganatos, por exemplo, permanganato de potássio, dióxido de manganês, dióxido de tetracetato de chumbo, sais de cério(IV), cromatos, ácido de cromo, tetróxido de ósmio, ácido nítrico, nitretos como nitrito de potássio, dióxido de selênio, peróxido de hidrogênio e outros compostos peroxo, bromo, cloro, hipohalogenetos ou enxofre; de preferência, permanganato de potássio, peróxido de hidrogênio e nitrito de potássio; oxidantes orgânicos, tais como sulfoxido dimetilico, N-bromosuccinimida, quininas, compostos de iodo hipervalentes, perácidos e perésteres, mas também enzimas. Em uma dada substância ativa, o agente preferencialmente é selecionado em virtude da sua capacidade de reação química com a substância ativa.

A substância ativa preferencialmente é uma substância ativa do grupo dos analgésicos como, por exemplo, narcóticos. De preferência cabe mencionar derivados da morfina, heroína e buprenorfina ou fentanila e seus derivados sufentanila e alfentanila. A princípio, também podem ser usadas todas as demais combinações de substância ativa e agente, para as quais a aplicação por meio de um TTS é a forma apropriada de administração. O

meio que faz com que na retirada do emplastro/TTS da pele dos pacientes, a substância ativa e o agente entram em contato um com o outro e/ou passem juntos por uma reação química, também pode ocorrer em múltiplas formas. Precisa ser garantido que em cada retirada do TTS, independentemente do sentido de retirada, o meio cumpre sua função. O meio, no caso é ajustado para a forma, onde o agente está presente (por exemplo, como solução em um saco). De preferência, o meio é fixado internamente na camada de cobertura externa do TTS, por exemplo, através de colagem no lado interno da camada de cobertura. Exemplos para o meio de acordo com a presente invenção, em dependência da forma de manifestação do agente, aparecem para o técnico com a escolha do agente e sua forma de colocação no TTS.

De resto, para a produção do TTS ou do emplastro transdérmico de acordo com a presente invenção, podem ser usados aqueles materiais que o técnico conhece para estes sistemas.

O TTS de acordo com a presente invenção preferencialmente possui uma construção em camadas, para a qual é explicada no exemplo de execução, a título de exemplo, uma variação possível. O TTS pode estar presente na forma de um emplastro de matriz, onde a substância ativa está contida em uma matriz que consiste em uma ou em várias camadas, que com a ajuda de uma camada de cola apóia-se diretamente na pele. Na realização como emplastro de membrana que também é possível, encontra-se entre o reservatório de substância ativa e a pele uma membrana adesiva que controla a liberação da substância ativa para a camada superior da pele, a epiderme.

Para a produção do TTS de acordo com a presente invenção, a princípio, o técnico pode recorrer aos materiais, processos de produção e a construção dos TTS ou emplastos transdérmicos conhecidos do estado da técnica, que de acordo com a presente invenção adicionalmente apresentam uma combinação apropriada de meio/agente (veja, por exemplo, Transdermale Pflaster; Spektrum der Wissenschaft 10/2003, 42; Transdermal Controlled Systemic Medications, Y. W. Chien, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, vol. 31; Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems, S. Kanada-

villi et. al., Pharmaceutical Technology, Maio de 2002, 62-80). Pré-requisito para a propriedade de um material sintético para estes usos medicinais é, além de propriedades de material favoráveis (por exemplo, resistência mecânica e processabilidade), por motivos de higiene, em especial sua boa capacidade de ser esterilizado. A estas exigências atendem, por exemplo, polietileno, polipropileno, cloreto de polivinilo, poliestireno, polimetacrilatos, poliamidas e policarbonatos.

A presente invenção é explicada detalhadamente com a ajuda do seguinte exemplo, sem ser restrito ao mesmo. Do mesmo modo, realizações especiais, descritas no TTS de acordo com a presente invenção, podem ser generalizadas individualmente ou em combinações entre si como características preferidas para a presente invenção como tal.

Exemplo 1.

A 1,4 kg de uma solução de um poliacrilato de reticulação automática, consistindo em monômeros 2-etilexilacrilato, vinilacetato, butilacrilato e ácido acrílico na mistura dos solventes orgânicos etilacetato, heptano e isopropanol/toluol, acrescenta-se 100 g de ácido de levulose, 150 g de oleioleato, 100 g de polivinilpirolidona, 150 g de etanol, 200 g de etilacetato e 100 g de buprenorfina base e agita esta mistura até a homogeneização durante mais ou menos duas horas. Depois da homogeneização aplica-se esta mistura no lado siliconizado de uma folha de poliéster de 100 μm e removem-se os solventes no armário de secagem por meio de secagem de dez minutos a 60 °C ou 80 °C. A espessura de revestimento foi escolhida de tal modo que depois da remoção do solvente resulta um peso superficial de cerca de 80 g/m^2 . Depois da remoção dos solventes, o laminado consistindo em folha de poliéster siliconizada e camada de polímero contendo a substância ativa é coberta com um material absorvente, por exemplo, papel mata-borrão ou um velo. Depois, todo o laminado é cortado em quadrados de 5 x 5 cm. A folha de poliéster siliconizada de 5 x 5 cm é retirada e o laminado de camada adesiva contendo buprenorfina e velo é colocado sobre o lado siliconizado de uma outra folha de poliéster de tal modo que a folha de poliéster projeta-se em todos os lados para fora da camada adesiva contendo a

substância ativa, coberta com velo duro absorvente. Agora é colocada sobre o velo uma estrela de cinco pontas de um material sintético duro. Sobre o velo absorvente é colocado um saco, cheio de solução de permanganato de potássio que é configurado de tal maneira que ele na sua superfície total é menor do que a camada de polímero contendo a substância ativa. Sem restrição para a presente invenção, o saco pode ter medidas de 4 x 4 cm. Em um segundo passo de trabalho foi preparado anteriormente um laminado consistindo em papel siliconizado, camada de cola dura sem substância ativa e folha de poliéster de 23 μm . Retira-se o papel siliconizado e cobra-se o produto intermediário, consistindo em folha de poliéster siliconizada, o qual, consistindo em camada de polímero contendo velo absorvente e estrela, coberto por um saco de polietileno de 4 x 4 cm, cheio de solução de permanganato de potássio, e o TTS é estampado de um modo que a camada de cola dura sem substância ativa projeta-se por todos os lados para fora da camada de cola dura contendo a substância ativa.

Na aplicação do TTS, primeiro é preciso retirar a camada de poliéster siliconizada ("*releaseliner*"), o que é fácil. Se o TTS for colado na pele de um paciente, o saco cheio de solução aquosa de permanganato de potássio permanece sem ser danificado. Porém, se depois do tempo de aplicação de 2 a 7 dias o TTS for retirado da pele do paciente, então pelo menos uma ponta da estrela de cinco pontas fura o saco contendo a solução de permanganato de potássio devido à sua rigidez, destruindo-o necessariamente. Em virtude da geometria da estrela é garantido que o saco fura em qualquer caso, independentemente de em que sentido o TTS é retirado da pele do paciente. Graças ao velo absorvente, a solução de permanganato de potássio espalha-se dentro de pouco tempo sobre a superfície do TTS. Dessa forma é iniciado um processo de oxidação que no caso de, por exemplo, buprenorfina, produz sua destruição oxidativa. Mesmo se o TTS usado, imediatamente depois da retirada do TTS é levado para a extração, este processo de decomposição não pode mais ser parado, pelo contrário, ele acelera pelo fato de que tanto o opiado buprenorfina como também o agente de oxidação permanganato de potássio são colocados em solução. Dessa for-

ma é garantido que a substância ativa não pode ser usada indevidamente.

O emplastro transdermal descrito no exemplo possui, portanto a seguinte construção (de camadas) (1 a 6):

- | | |
|----|--|
| 6 | folha de poliéster com camada de cola dura sem substância ati- |
| 5 | va |
| 5 | estrela de material sintético |
| 4 | solução de permanganato de potássio (saco) |
| 3 | velo |
| 2 | camada de cola dura contendo substância ativa |
| 10 | 1 camada de poliéster siliconizada (<i>releaseliner</i>) |
| | 0 pele |

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema terapêutico transdermal (TTS) contendo uma substância ativa, um agente que torna inutilizável a substância ativa e um meio que faz com que ao retirar o TTS da pele do paciente, a substância ativa e o agente que torna inutilizável a substância ativa entrem em contato um com o outro e que através deste contato a substância ativa é destruída.
2. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o TTS é um emplastro de ação transdérmica.
3. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a substância ativa e o agente são espacialmente separados um do outro.
4. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a substância ativa e o agente reagem quimicamente um com o outro depois da retirada do TTS da pele do paciente.
5. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é um analgésico.
6. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é um narcótico.
7. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é um derivado de morfina, heroína ou buprenorfina.
8. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é fentanila, sufentanila ou alfentanila.
9. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o agente é um agente de oxidação.
10. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com uma ou vá-

rias das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o agente é permanganato de potássio.

11. Sistema terapêutico transdermal, de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a substância
5 ativa é buprenorfina e o agente, permanganato de potássio.

12. Uso de um sistema terapêutico transdermal, como definido em uma ou várias das reivindicações 1 a 11 na terapia de dor.

RESUMO

Patente de Invenção: "**SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO AUTODESTRUTIVO**".

5 A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdermal (TTS), preferencialmente na forma de um emplastro transdermal, que contém uma substância ativa, um agente que torna inutilizável a substância
ativa e um meio que faz com que ao retirar o TTS da pele do paciente, a substância ativa, por exemplo, buprenorfina, e o agente, por exemplo, permanganato de potássio, entrem em contato um com o outro e que através
10 deste contato a substância ativa é destruída.