

(11) *Número de Publicação:* **PT 817621 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/70 A

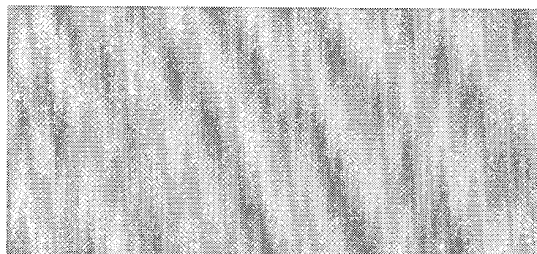
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.03.29	(73) <i>Titular(es):</i> SANOFI-SYNTHELABO 174, AVENUE DE FRANCE 75635 PARIS CÉDEX 13 FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.03.30 FR 9503776	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.01.14	(72) <i>Inventor(es):</i> HENRY SAUNAL BRIGITTE ILLEL FR FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.06.20	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA FORMADORA DE PELÍCULA PARA ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA

(57) *Resumo:*

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA FORMADORA DE PELÍCULA PARA
ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA



DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA FORMADORA DE PELÍCULA
PARA ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA "**

A presente invenção refere-se, de maneira geral, a uma nova composição farmacêutica para administração transdérmica.

Mais precisamente, a invenção diz respeito a uma composição farmacêutica para administração transdérmica, capaz de formar uma película flexível depois de secar sobre a pele bem como uma matriz utilizável numa composição farmacêutica desse tipo.

A administração transdérmica de princípios activos medicamentosos representa uma técnica sedutora, porque não é invasiva, dotada de vantagens seguras tais como ausência de efeitos secundários gastro-intestinais ou alterações da substância activa pelas enzimas hepáticas.

Para ser eficaz, esta técnica deve, no entanto, permitir uma penetração transcutânea do medicamento num período prolongado e de maneira suficiente para atingir níveis plasmáticos compatíveis com um tratamento terapêutico.

O estradiol, assim como outras hormonas, é uma substância absorvível através da pele mediante uma formulação adaptada.

Como são necessárias doses fracas, da ordem dos 50 a 120 pg/ml de

plasma, para uma eficácia clínica, por exemplo, para o tratamento de deficiências em estrogénios, o estradiol representa um princípio activo de eleição para uma aplicação transdérmica.

Até hoje, foram propostos diversos sistemas ou dispositivos para este tipo de administração que permitem introduzir, no fluxo sanguíneo, doses controladas de substâncias medicamentosas em geral e de estradiol em particular.

Conhece-se, por exemplo, o dispositivo de administração transdérmica comunmente designado por "adesivo" constituído por um reservatório formado por materiais plásticos sintéticos contendo o princípio activo. Este reservatório pode estar coberto, sobre a face que fica em contacto com a pele, por uma membrana microporosa cuja permeabilidade à substância activa regula a sua difusão e, por consequência, o seu doseamento.

Apesar das reais possibilidades oferecidas por este dispositivo, em particular para uma aplicação com estradiol, podem preferir-se outros sistemas. Com efeito, sabe-se que o adesivo pode descolar-se da pele e, por outro lado, apresentar um aspecto que é frequentemente inestético.

Géis contendo estradiol foram igualmente propostos. Todavia, esta forma farmacêutica pode apresentar certos inconvenientes de utilização, geralmente um toque pegajoso desagradável para o paciente e também porque se torna difícil regular a dose de princípio activo administrado e delicado controlar a superfície a cobrir.

Foram igualmente comunicados outros sistemas que ajudam à administração transdérmica de princípios medicamentosos.

A este título, podem citar-se composições pulverizáveis comportando, nomeadamente, polímeros capazes de formar uma película em contacto com a pele e de libertar o princípio activo para uma administração transcutânea. Composições deste tipo, descritas por exemplo na patente EP 0 319 555, compreendem um princípio activo, uma matriz polimérica formando uma película flexível depois de secar, um solvente controlando a libertação da substância activa, a saber um sorbitan macrogol-laurato, uma parafina, um diglicérido ou triglicérido de ácido gordo de cadeia média ou carbonato de propileno bem como um solvente, para a matriz, capaz de se evaporar sobre a pele e, finalmente, um agente propulsor permitindo pulverizar esta composição contida num dispositivo apropriado.

Uma matriz constituída por etilcelulose é, no entanto desaconselhada devido à sua tendência para obturar o sistema de pulverização.

No âmbito da presente invenção, experimentou-se uma composição pulverizável, de acordo com a patente EP atrás referida, contendo 2% de estradiol como princípio activo.

No seguimento de testes praticados sobre a pele de rato nu, não se registou, no entanto, senão um fluxo de estradiol da ordem dos $0,03 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ em equilíbrio o que permite prever desempenhos e uma eficácia assaz limitadas quando se trate de aplicar estas composições sobre uma superfície cutânea reduzida com vista a um tratamento terapêutico.

Por outro lado, composições como as que foram propostas pela referida patente, caracterizadas pela presença de um gás propulsor, por exemplo um hidrocarboneto halogenado, são cada vez mais controversas face aos potenciais riscos que são susceptíveis de provocar no ambiente.

Para além disto, as composições da patente EP 0 319 555, devido à presença de derivados polimetacrílicos, libertam um odor característico bastante desagradável para o paciente ou para quem lhe está próximo.

Outras composições farmacêuticas para administração tópica contendo um princípio activo, um solvente e diversos outros ingredientes são igualmente conhecidas.

A título de exemplo, pode citar-se a patente EP 55 396 que descreve composições antimicóticas formadas por:

- um éter de celulose
- de 2 a 10% de um agente de alastramento como o miristato de isopropilo ou o palmitato de isopropilo
- de 1 a 8% de um agente de solubilização
- de 0,05 a 1% de um princípio activo e
- um solvente como isopropanol

No entanto, se por um lado estas composições podem ser utilizadas para aplicações tópicas dermatológicas, por outro revelam-se totalmente inadaptadas para uma aplicação para pulverização mesmo após a adição de 10 a 40% de um gás propulsor, como recomendado, pois têm uma aparência demasiado viscosa e são susceptíveis de trazer vários inconvenientes como o entupimento do dispositivo de pulverização.

Pode-se, igualmente, citar a patente EP 319 964 que descreve composições antifúngicas capazes de formar uma película compreendendo:

- de 0,1 a 1,5% de tolnaftalato
- de 10 a 20% de um copolímero metacrilato de

dimetilaminoetilo/metacrilato

- de 0,5 a 10% de um éster de ácido gordo
- um solvente de tipo álcool e, eventualmente, de 0,1 a 5% de um derivado celulósico.

Esta composição tão-pouco parece adaptada a uma pulverização. Por outro lado, como já anteriormente referido, a presença de derivados metacrílicos confere-lhe um odor redibitório.

A patente WO 94/13257 diz respeito a loções de tratamento dermatológico do tipo emulsão água em óleo compreendendo água, um emoliente, um poliol, um polímero e um agente terapêutico. Neste documento, os polímeros celulósicos não são mencionados.

Para terminar, pode indicar-se a patente EP 289 900 que se refere a composições antibacterianas para utilização tópica compreendendo:

- de 0,5 a 10% de um princípio activo antibacteriano
- de 1 a 30% de um polímero não hidro-solúvel, nomeadamente etilcelulose ou um copolímero de polivinilpirrolidona
- de 0,5 a 40% de um plastificante, geralmente um óleo essencial, desempenhando igualmente o papel de promotor de absorção transcutânea
- de 50 a 95% de um solvente como etanol

Como se sabe, os óleos essenciais são constituídos na sua grande maioria por derivados terpénicos.

No âmbito da invenção, experimentou-se uma composição análoga à que se encontra descrita nesta patente contendo, nomeadamente, estradiol como

princípio activo e limoneno, que é um terpeno, como promotor de absorção transdérmica. Todavia, essa composição apenas forneceu fluxos muito fracos de difusão transcutânea deste princípio activo.

A procura de uma composição que permita a difusão transdérmica de princípios activos medicamentosos, nomeadamente o estradiol, a partir de uma reduzida superfície de cobertura e a níveis compatíveis com um tratamento terapêutico ao mesmo tempo que esteja isenta dos inconvenientes anteriormente referidos continua a ser de supremo interesse.

Ora, descobriu-se, de maneira surpreendente de acordo com a invenção, que é possível fornecer composições farmacêuticas para administração transdérmica de estradiol ou de outras substâncias medicamentosas, a partir de uma película formada ao nível da pele, composições desprovidas dos inconvenientes atrás referidos mas capazes, a partir de uma reduzida e controlável zona de cobertura, fornecer o princípio activo no fluxo sanguíneo de maneira regular, contínua e a níveis plasmáticos que atinjam, largamente, patamares terapêuticos.

Assim, a invenção tem por principal objecto uma composição farmacêutica para administração transdérmica compreendendo:

- 1) eventualmente, uma matriz polimérica de libertação capaz de formar uma película flexível depois de seca
- 2) um princípio activo
- 3) um promotor de absorção transcutânea do princípio activo
- 4) um solvente não aquoso fisiologicamente aceitável capaz de dissolver a matriz de libertação, o princípio activo e o promotor de absorção transcutânea bem como de se eliminar rapidamente por evaporação em contacto com a pele.

No presente contexto, bem como na descrição e nas reivindicações, entende-se por "princípio activo" quer uma substância medicamentosa destinada, após administração, a provocar uma resposta preventiva ou terapêutica, quer uma associação de duas ou várias substâncias deste tipo.

A matriz polimérica é geralmente escolhida entre substâncias poliméricas ou copoliméricas capazes de, simultaneamente, formarem uma película flexível após evaporação do solvente e de libertarem o princípio activo.

Geralmente, esta matriz está presente à razão de 0% a 6% do peso da composição de acordo com a invenção, por exemplo de 4% a 6%, por exemplo, 5%. Preferencialmente, utiliza-se de 1 a 5% em peso de matriz, nomeadamente 5%.

A escolha desta matriz incidirá principalmente sobre substâncias poliméricas ou copoliméricas solúveis no solvente fisiológico de maneira a formar uma solução homogénea.

Entre os polímeros ou copolímeros capazes de responder aos critérios atrás referidos, retêm-se, mais particularmente, polímeros ou copolímeros celulósicos nomeadamente porque, depois de secarem, apresentam uma resistência à abrasão e uma estabilidade mecânica apropriadas. Por esta razão, matrizes celulósicas deste tipo poderão ser lavadas com água sem que se tema a sua deterioração ou, ainda, a eliminação do princípio activo.

A título de exemplo, desse tipo de polímeros ou copolímeros celulósicos utilizáveis nas composições da invenção, é possível citar a etil-celulose, o acetato butirato de celulose, o acetato propionato de celulose ou uma

hidroxipropilmetilcelulose enxertada ou não, como a hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato.

Contudo, a etilcelulose representa o polímero celulósico preferido e, em consequência, a matriz polimérica de libertação de eleição para a formação de uma película flexível em contacto com a pele.

Por outro lado, a matriz polimérica pode ser constituída por um copolímero vinilpirrolidona/acetato de vinilo tal como polivinilpirrolidona/acetato de vinilo que adiante designaremos por PVP VA.

Em consequência, de acordo com outro dos seus aspectos, a invenção tem por objecto uma composição farmacêutica para administração transdérmica compreendendo:

- 1) uma matriz polimérica de libertação capaz de formar uma película flexível depois de secar, escolhida entre polímeros ou copolímeros celulósicos ou copolímeros vinilpirrolidona / acetato de vinilo.
- 2) um princípio activo, em particular o estradiol
- 3) um promotor de absorção transcutânea do princípio activo
- 4) um solvente não aquoso fisiologicamente aceitável capaz de dissolver a matriz de libertação, o princípio activo e o promotor de absorção transcutâneo bem como eliminar-se rapidamente por evaporação ao contacto com a pele.

Quanto ao princípio activo, será escolhido entre substâncias medicamentosas solúveis no solvente fisiologicamente aceitável e capazes de penetrar de maneira contínua na epiderme e na derme com um fluxo suficiente para dar uma concentração sanguínea terapeuticamente eficaz a partir de uma zona cutânea de dimensão reduzida mas suficiente.

As referidas substâncias serão seleccionadas entre os princípios activos que mostram uma meia-vida biológica relativamente curta e um efeito fisiológico importante a fracos níveis plasmáticos.

Além do estradiol, que constitui um princípio activo preferido de acordo com a invenção, podem citar-se diferentes substâncias medicamentosas que poderão ser vantajosamente incorporadas em composições de acordo com a invenção. Estas substâncias podem ser escolhidas entre os grupos que se seguem:

- um broncodilatador como o cromoglicato sódico, o salbutamol ou a teofilina
- um diurético como a furosemida ou a hidroclorotiazida
- um agente antibacteriano como uma penicilina, uma cefalosporina, tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina ou cloramfenicol
- um agente anti-acneico como a eritromicina
- um sedativo ou tranquilizante como o pentobarbital ou o seu sal sódico, o secobarbital ou o seu sal sódico ou codeína
- um psico-estimulante como o acetato de 3-(2-aminopropil)-indole ou o acetato de 3-(2-aminobutil)-indole
- um ansiolítico como o diazepam, o clordiazepóxido, a reserpina, a clorpromazina ou o tiopropazato
- uma hormona como um adrenocorticosteróide, por exemplo, a 6-metil-prednisolona
- um esteróide androgénico, por exemplo, a testosterona ou a metiltestosterona
- um esteróide estrogénico, por exemplo, a estrona ou o etinil estradiol
- um esteróide progestativo, por exemplo, a progesterona, a 17- α -hidroxiprogesterona, a medroxiprogesterona ou o seu acetato, a 19-

norprogesterona, a noretindrona, a noretindrona acetato, a demegestrona ou o nomegestrol acetato

- um antipirético como o ácido acetilsalicílico, a salicilamida, o salicilato sódico ou o salicilato de metilo.

- um analgésico narcótico como a morfina ou um analgésico principal

- um hipoglicemiante, por exemplo, uma sulfonil-ureia como a glipizida, o glibúrico, a clorpropamida ou a insulina

- um anti-espasmódico como a atropina ou o brometo de metescopolamina

- um antitabágico como a lobelina ou a nicotina

- um antimalárico como uma 4-aminoquinoleína ou uma 9-aminoquinoleína

- um beta-bloqueador como o metoprolol

- um agente anti-artrítico como o sulindac

- um agente anti-inflamatório não esteróide como o ibuprofeno ou naproxeno

- um agente antiosteoporótico como o etidronato, o tiludronato ou seus sais sódicos

- um agente de branqueamento cutâneo como o ácido ascórbico

- um vasodilatador como o dipiridamole, a trinitrina ou o dinitrato de isossorbido

- um anti-hipertensor como o propranolol, a prazosina, o diltiazem ou a clonidina

- um antiparkinsoniano como a metildopa ou a selegilina

- um anti-cefaleico como a di-hidroergotamina

- um anti-ulceroso como a cimetidina

- um anticanceroso como o tamoxifeno

- um suplemento nutricional como vitaminas, ácidos aminados essenciais ou ácidos gordos essenciais.

Estes princípios activos medicamentosos, compreendendo o estradiol, serão incorporados nas composições da invenção à razão, nomeadamente, de 0,1% a 20% em peso destas composições, partindo-se do princípio de que cada princípio activo será introduzido a concentrações individualizadas e conhecidas do estado da técnica para uma administração transdérmica ou adaptadas a esta via de administração.

Por exemplo, o estradiol pode figurar nas composições da invenção à razão de 0,5% a 6% do peso desta composição nomeadamente de 0,5% a 4%, de preferência de 1% a 2%.

Como adiante referiremos, as composições da invenção podem, eventualmente, conter um princípio activo formado por uma associação de várias substâncias medicamentosas seleccionadas entre os grupos enumerados anteriormente.

A título de exemplo, podemos citar uma associação estro-progestativa para o tratamento de sintomas da menopausa constituída por um esteróide estrogénico como o estradiol e um esteróide progestativo como o acetato de noretindrona ou, ainda, uma associação contraceptiva como o levonorgestrel/estradiol.

De maneira a atingir uma concentração sanguínea eficaz em princípio activo sem no entanto cobrir uma superfície de pele muito importante, associa-se à matriz polimérica e ao princípio activo um promotor de absorção transcutânea. Este último entra nas composições da invenção vantajosamente à

razão de 15% a 30% em peso desta composição, de preferência de 15% a 25%, por exemplo, 20%.

Este promotor de absorção é escolhido de maneira a poder transportar fluxos transdérmicos importantes para atingir as concentrações plasmáticas desejadas mediante uma cobertura cutânea aceitável, ou seja, inferior a 150 cm² mas, de preferência, compreendida entre 10 e 40 cm², por exemplo, 30 cm².

O promotor de absorção transcutânea em questão, para ser eficaz, deve ser capaz de desorganizar de maneira transitória a barreira cutânea de maneira a aumentar a permeabilidade da pele sem a irritar, ao mesmo tempo que favorece a difusão do princípio activo escolhido de acordo com uma cinética e uma concentração suficientes que seja possível manter durante certo tempo.

Este promotor de absorção transcutânea será seleccionado entre substâncias solúveis no solvente fisiológico não aquoso capaz de se evaporar rapidamente em contacto com a pele.

Preferencialmente, será escolhido entre os compostos que se seguem, os quais apresentam o grau de solubilidade necessária no solvente fisiológico em questão e que reúnem as melhores qualidades atrás referidas, ou seja, entre:

- ésteres de ácido gordo alifáticos, essencialmente ésteres tendo, no total, de 10 a 30 átomos de carbono eventualmente substituídos por um ou dois grupos hidroxil, carboxil ou aciloxil em C₁-C₄ tal como acetoxil, ou eventualmente interrompidos por uma ou duas ligações etilénicas ou por um ou dois oxigénios éter

- alcoóis gordos alifáticos, essencialmente alcoóis em C₁₀-C₃₀,

eventualmente substituídos por um ou dois grupos hidroxílicos, carboxílicos ou aciloxi em C₁-C₄ tal como acetoxi, ou eventualmente interrompidos por uma ou duas ligações etilénicas ou por um ou dois oxigénios éter.

Promotores de absorção particularmente preferidos que podem ser seleccionados entre os ésteres de ácidos gordos alifáticos e alcoóis gordos alifáticos mencionados anteriormente são a seguir referidos, a saber:

a) ésteres de ácidos gordos alifáticos de fórmula geral:



na qual R representa um grupo alquilo ou alquenilo, linear ou ramificado, em C₂-C₁₇ eventualmente substituído por um grupo hidroxil, carboxil ou aciloxil em C₁-C₄ e R₁ representa um grupo alquilo, linear ou ramificado, em C₃-C₈ eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxil tal como, por exemplo, um grupo isopropilo, 2-etil-hexilo, 1,2-di-hidroxil-etilo ou R₁ representa um grupo -CH₂-CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CH₃, comportando o éster de ácido gordo alifático um mínimo de 10 átomos de carbono e um máximo de 2 grupos hidroxil.

b) alcoóis gordos alifáticos de fórmula geral:



na qual R₂ representa um grupo alquilo em C₁₀-C₂₀.

A título de compostos particulares que tenham demonstrado as melhores potencialidades para promover a absorção transcutânea de princípios activos, nomeadamente o estradiol, podem citar-se:

2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo (Composto 1) miristato de isopropilo (Composto 2) miristato do éter mono-etílico do dietileno-glicol (Composto 3) palmitato de isopropilo (Composto 4) 2-octildodecanol (Composto 5) undecilenato de 2-etil-hexilo (Composto 6) succinato de 2-etil-hexilo (Composto 7) 12-hidroxi-estearato de 2-etil-hexilo (Composto 8) 12-acetoxi-estearato de 2-etil-hexilo (Composto 9) isostearato de glicerol (Composto 10) laurato de hexilo (Composto 11)

O 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo representa o promotor de absorção preferido nomeadamente para composições transdérmicas de acordo com a invenção cujo princípio activo é o estradiol.

Quanto ao solvente não aquoso fisiologicamente aceitável, capaz de dissolver a matriz de libertação, o princípio activo e o promotor de absorção transcutânea, será escolhido entre compostos de ponto de ebulição relativamente fraco, a saber inferior a 100°C a pressão atmosférica, de maneira a poder ser rapidamente eliminado por evaporação ao contacto com a pele e, da mesma maneira, ajudar a formar uma película por secagem sem, no entanto, provocar irritação local.

Esse tipo de solventes fisiologicamente aceitáveis são geralmente usados à razão de 44% a 84,9% em peso da composição final e podem ser seleccionados entre compostos voláteis como diclorometano, etanol, isopropanol ou acetato de etilo.

O etanol e o isopropanol constituem solventes de eleição. Todavia, o etanol representa um solvente preferido de acordo com a invenção pois contribui com eficácia para a formação de películas particularmente homogéneas ao mesmo tempo que se evaporam rapidamente ao contacto com a pele.

Em consequência, de acordo com um dos seus aspectos particulares, a invenção diz respeito a uma composição transdérmica compreendendo:

1) de 0% a 6% de uma matriz polimérica de libertação capaz de formar uma película flexível depois de secar, escolhida em particular entre polímeros ou copolímeros celulósicos como a etilcelulose

2) de 0,1% a 20% de um princípio activo, em particular de 1% a 2% de estradiol

3) de 15% a 30% de um promotor de absorção transcutânea do princípio activo, em particular de 15% a 25% de um éster de ácido gordo ou de um álcool gordo escolhido entre:

2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo

miristato de isopropilo

miristato do éter mono-etílico de dietileno-glicol

palmitato de isopropilo

2-octildodecanol

undecilenato de 2-etil-hexilo

succinato de 2-etil-hexilo

12-hidroxi-estearato de 2-etil-hexilo

12-acetoxi-estearato de 2-etil-hexilo

isostearato de glicerol

laurato de hexilo

4) de 44% a 84,9% de um solvente não aquoso fisiologicamente aceitável capaz de dissolver a matriz de libertação, o princípio activo e o promotor de absorção transcutânea bem como de se eliminar rapidamente por evaporação em contacto com a pele, em particular o etanol ou o isopropanol.

As composições de acordo com a invenção para administração transdérmica podem ser preparadas, de maneira clássica, misturando os diversos constituintes em proporções escolhidas.

Por exemplo, pode-se, sob agitação, dissolver o promotor de absorção transcutâneo no solvente fisiológico e, depois, juntar o princípio activo e, finalmente, a matriz de libertação.

O conjunto das substâncias que entram nas composições da invenção constituem produtos conhecidos ou que podem ser preparados por métodos conhecidos. Alguns destes produtos estão disponíveis no comércio.

As composições transdérmicas da invenção assim obtidas podem ser aplicadas por qualquer meio sobre uma zona cutânea pré-determinada, por exemplo, sobre uma zona compreendida entre 10 e 40 cm², por exemplo, 30 cm², nomeadamente e, de preferência, por pulverização directa por meio de uma bomba doseadora de tipo conhecido e comercializado sem o auxílio de agente propulsor tal como um gás comprimido ou liquefeito.

Embora o estado da técnica afirme o contrário, verificou-se, de maneira surpreendente, que uma matriz de libertação formada por etilcelulose não provoca obstrução por colagem à saída do orifício da cabeça de pulverização, de maneira que as composições da invenção poderão ser pulverizadas sem necessidade de gás propulsor e sem que se tema a deterioração do recipiente pulverizador.

Se se desejar, pode-se, no entanto, administrar as composições da invenção por pulverização a partir de um recipiente munido de uma válvula

doseadora contendo, adicionalmente, um gás propulsor comprimido como azoto ou protóxido de azoto, ou liquefeito como butano.

De acordo com outro objecto, a invenção diz respeito a uma matriz destinada a composições farmacêuticas para administração transdérmica compreendendo:

- a) uma matriz polimérica, para a libertação de um princípio activo, capaz de formar uma película flexível depois de secar.
- b) um promotor de absorção transcutânea de um princípio activo
- c) um solvente não aquoso fisiologicamente aceitável capaz de dissolver a matriz de libertação e o promotor de absorção transcutânea bem como de se eliminar rapidamente por evaporação ao contacto com a pele.

A matriz polimérica será seleccionada entre substâncias poliméricas ou copoliméricas, em particular entre polímeros ou copolímeros celulósicos tais como anteriormente indicados ao passo que o promotor de absorção transcutânea figurará entre ésteres de ácido gordo alifáticos ou alcoóis gordos alifáticos tais como anteriormente descritos, em particular ésteres de fórmula I ou alcoóis de fórmula II.

Quanto ao solvente não aquoso fisiologicamente aceitável, trata-se de um composto cujo ponto de ebulição é inferior a 100°C a pressão atmosférica tal como anteriormente referido.

Estes diferentes compostos da matriz para composição farmacêutica transdérmica serão repartidos de tal maneira que, nos termos da composição farmacêutica em questão contendo o princípio activo, a matriz de libertação representa de 0% a 6%, o promotor de absorção transcutânea representa de 15% a

30% e o solvente não aquoso fisiologicamente aceitável representa de 44% a 84,9%, sendo estas percentagens expressas em peso da composição farmacêutica final.

Estas matrizes para composições transdérmicas de acordo com a invenção podem ser preparadas, de maneira clássica, misturando, nas proporções escolhidas, os diversos ingredientes que as constituem.

As composições formadoras de película da invenção, bem como as matrizes para composições transdérmicas de acordo com a invenção apresentam vantagens incontestáveis visto serem capazes de provocar a difusão transcutânea de um princípio activo, por exemplo, o estradiol, de maneira a produzirem níveis plasmáticos constantes e controlados ao longo de um período prolongado de pelo menos 12 horas a partir de uma zona de cobertura cutânea da ordem dos 10 aos 40 cm².

Os níveis sanguíneos em princípio activo assim fornecido são compatíveis com um tratamento terapêutico, contrariamente aos níveis libertados pelas composições e matrizes para composições transdérmicas conhecidas tais como as que estão descritas, por exemplo, na patente EP 0 319 555.

Por outro lado, as composições e matrizes para composições transdérmicas de acordo com a invenção, ao mesmo tempo que são desprovidas de qualquer odor desagradável, espalham-se numa película homogénea sobre a zona cutânea seleccionada e, para este efeito, não necessitam, necessariamente, de utilizar como intermediário agentes gasosos propulsores nocivos para o ambiente.

Estas películas são suficientemente flexíveis e resistentes à abrasão

para evitarem qualquer deterioração sobre a pele de um paciente e apresentam uma tolerância superior à dos dispositivos transdérmicos conhecidos porque, devido à sua fina espessura e à ausência de qualquer cobertura, as trocas gasosas e aquosas com o exterior não são necessariamente perturbadas.

Para terminar, as composições da invenção, sob forma de película flexível, proporcionam ao paciente mais conforto do que um adesivo transdérmico e, graças à sua transparência, são totalmente invisíveis.

Foram efectuados vários ensaios *in vitro* e *in vivo* de maneira a evidenciar as características e particularidades das composições da invenção.

I. Ensaios in vitro

A. Matriz: 5% de etilcelulose

Princípio activo: estradiol

A passagem transcutânea de um princípio activo incorporado num veículo promotor de absorção pode ser calculada quantitativamente pela medida do fluxo deste princípio activo susceptível de atravessar a pele.

Os ensaios, implicando composições da invenção, foram realizados *in vitro* em células de difusão de tipo Frantz que permitem obter condições experimentais muito reprodutíveis facilitando os estudos comparativos.

Estas células de difusão, que possuem um compartimento receptor com um volume de 30 ml, são especialmente elaboradas com a finalidade de testar formulações do tipo "spray" a pulverizar sobre uma superfície cutânea de 10 cm².

No teste praticado, de acordo com o método preconizado em *Curr. Probl. Dermatol.* 7, 58-68 (1978), estudou-se portanto a absorção percutânea do estradiol atravessando biópsias de 10 cm² de pele dorsal de rato sem pelos colocadas sobre as células de difusão em questão.

Para este efeito, aplicou-se, por pulverização, 50 µl de uma composição da invenção contendo estradiol e doseou-se, após 8, 24 e 30 horas, este princípio activo no líquido receptor em contacto com a face dérmica da pele.

Como a permeabilidade da pele à passagem do princípio activo foi por vezes muito diferente, de um lote de animais para outro, os resultados obtidos são essencialmente comparativos dentro de uma mesma série de estudos.

a) Composição com 2% de estradiol

	% em peso
Etilcelulose	5%
Estradiol	2%
Promotor de absorção transcutânea	20%
Etanol	73%

Numa primeira série de ensaios, efectuados com os Compostos 1, 2, 5, 6, 8, 9 e 11, registaram-se fluxos de estradiol variando de 0,115 a 0,330 µg. h⁻¹. cm⁻², numa segunda série com os Compostos 1, 2, 7 e 10, indo os fluxos de 0,121 a 0,290 µg. h⁻¹. cm⁻² e, numa terceira série, com os Compostos 1, 3 e 4, fluxos compreendidos entre 0,159 e 0,280 µg. h⁻¹. cm⁻².

Estes resultados mostram que os fluxos gerados pelos Compostos 2 a 11 são comparáveis aos que se registaram com o Composto 1 sem que se tenha registado qualquer diferença realmente significativa.

Uma série de ensaios suplementares foi efectuada com uma composição da invenção de fórmula seguinte:

	% em peso
Etilcelulose	5%
Estradiol	2%
Composto 1	W%
Etanol	(93-W)%

Registaram-se os resultados a seguir referidos:

Composto 1 (W %)	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
0	$0,198 \pm 0,038$
5	$0,310 \pm 0,032$
10	$0,460 \pm 0,066$
15	$0,501 \pm 0,122$
20	$0,603 \pm 0,136$

Estes resultados mostram que os fluxos de difusão do estradiol aumentam proporcionalmente à concentração do promotor na composição.

No entanto, para além dos 20%, já não se regista o aumento característico dos fluxos transcutâneos de estradiol, embora estes se mantenham elevados como o provam os resultados a seguir indicados:

Composto 1 (W %)	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
20	$0,369 \pm 0,058$
30	$0,197 \pm 0,019$

A título comparativo, efectuaram-se igualmente testes a partir:

- quer de uma composição de acordo com a invenção compreendendo, em peso:

Etilcelulose	5%
Estradiol	2%
Composto 1	20%
Etanol	73%

- quer de composições do estado da técnica representada pela patente EP 0 319 555 (Composições X e Y) compreendendo, em peso:

Estradiol	2%
n-Butil éster do ácido polimetacrílico	3,66%
Polivinilpirrolidona VA (PVP VA*)	
(solução etanólica a 50%)	6,66%
Etanol	11,66%
Sorbitan macrogol-laurato	1,66%
Cloreto de metileno	74,36%

* PVA VA: foram utilizados dois tipos de PVP VA, um a 30% de polivinilpirrolidona (PVP VA 335 ISP) na Composição X e outro a 70% de polivinilpirrolidona (PVP VA 735 ISP) na Composição Y

Os resultados obtidos foram os seguintes:

Composições	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Da invenção	$0,295 \pm 0,105$
Composição X	$0,032 \pm 0,01$
Composição Y	$0,024 \pm 0,007$

Estes resultados mostram a nítida superioridade das composições da invenção sobre as composições anteriores, sendo os fluxos registados 8 a 9 vezes mais importantes.

Um teste suplementar, efectuado com as Composições X e Y pulverizadas sobre 10 cm^2 de alumínio e, depois, colocadas em contacto com a pele após evaporação dos solventes de acordo com a técnica descrita na patente EP 0 319 555, atrás referida, evidenciou fluxos de difusão transcutânea de estradiol de $0,009 \pm 0,011$ e $0,002 \pm 0,003 \mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ respectivamente.

b) Composições com 1% de estradiol

Numa outra série de ensaios, efectuaram-se testes análogos com vista a evidenciar a superioridade das composições da invenção em relação a composições transdérmicas idênticas nas quais se substituiu o promotor de absorção transcutânea de maneira a calcular as qualidades dos compostos de fórmula I.

Para este efeito, utilizaram-se composições respondendo à formulação que se segue:

Etilcelulose	5% em peso
Estradiol	1% em peso
Composto Z	20% em peso
Etanol	74% em peso

sendo o Composto Z quer um promotor de absorção transcutânea de fórmula I atrás referida, quer um composto retirado do estado da técnica.

Igualmente, praticou-se um teste comparativo a partir de um gel com estradiol (estradiol: 0,06%*; etanol 95°: 40%*; CARBOPOL® : 1%*; trietanolamina: 1%*; água purificada: q.s.p. 100%) comercializado sob a marca OESTROGEL®.

* % em peso.

Obtiveram-se os resultados que se seguem:

1) Composições pulverizáveis

Composto Z	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Composto 1	$0,116 \pm 0,042$
Éter mono-etílico de dietilenoglicol (TRANSCUTOL®)	$0,032 \pm 0,014$
Dimetilisossorbido	$0,028 \pm 0,021$

2) Gel

OESTROGEL®	$0,014 \pm 0,003$
------------	-------------------

Estes resultados mostram que os fluxos de difusão transcutânea de

estradiol por cm^2 , gerados pela composição da invenção contendo o Composto 1, são de longe superiores aos que foram obtidos a partir de composições pulverizáveis nas quais se substituiu este Composto 1 pois são 3 a 4 vezes mais importantes.

No caso do gel, observa-se que os fluxos de difusão transcutânea do princípio activo são 7 a 8 vezes mais fracos que aqueles que são produzidos pela composição da invenção.

Expressos em termos de superfície real de aplicação, a saber 30 cm^2 para a composição da invenção e 100 cm^2 para o produto OESTROGEL®, estes resultados traduzem-se numa quantidade duas vezes mais importante de princípio activo difundido em 24 horas a partir da composição da invenção relativamente ao gel visto ter registado cerca de $40 \mu\text{g}$ para o gel contra $80 \mu\text{g}$ para a composição da invenção.

Por outro lado, estudos experimentais praticados com composições formadoras de película com 1% de estradiol de acordo com a invenção, lavadas 8 horas depois da aplicação, não revelaram qualquer incidência sobre a difusão do princípio activo mesmo 30 horas depois da sua aplicação sobre a pele.

Do conjunto dos resultados relatados anteriormente, pode concluir-se que as composições transdérmicas da invenção apresentam uma nítida superioridade em relação às outras composições testadas devido, nomeadamente, à presença de um promotor de absorção transcutânea do princípio activo, capaz de contribuir eficazmente para a produção de fluxos importantes de difusão transdérmica deste princípio activo.

Estes importantes fluxos transdérmicos deixam antever um melhor desempenho das composições da invenção, por exemplo, para gerar, a partir de

uma mesma zona de aplicação cutânea, níveis plasmáticos em princípio medicamentoso melhor adaptados à terapêutica.

c) Composições com 2%, 4% ou 6% de estradiol

Fizeram-se testes análogos ao que foi descrito no parágrafo I. A. atrás referido com vista a mostrar a influência da concentração em estradiol sobre os fluxos transcutâneos.

Para este efeito, utilizaram-se composições respondendo à formulação que se segue:

	% em peso
Etilcelulose	5%
Estradiol	Es%
Composto 1	20%
Solvente	(75-Es)%

Obtiveram-se os seguintes resultados:

Estradiol (Es%)	Solvente: (75-Es)%	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
2	Etanol: 73%	$0,369 \pm 0,058$
4	Etanol / Isopropanol 30/70 : 71%	$0,369 \pm 0,050$
6	Isopropanol: 69%	$0,769 \pm 0,159$

B. Matriz : 0%, 2%, 3%, 4%, 5% ou 6% de etilcelulose

Princípio activo: estradiol

Testes análogos ao que foi descrito no parágrafo I.A. foram realizados *in vitro* em células, de difusão do tipo Frantz, a partir de uma

composição da invenção de formulação seguinte:

	% em peso
Etilcelulose	Et%
Estradiol	2%
Composto 1	20%
Etanol	(78-Et)%

Registaram-se os resultados a seguir referidos:

Etilcelulose (Et%)	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
0	$0,214 \pm 0,032$
2	$0,362 \pm 0,079$
3	$0,445 \pm 0,099$
4	$0,354 \pm 0,092$
5	$0,347 \pm 0,095$
6	$0,397 \pm 0,034$

Estes resultados mostram que a concentração em etilcelulose tem pouca influência nos fluxos de estradiol em equilíbrio.

C. Matriz: 5% de etilcelulose

Princípios activos: estradiol, selegilina, ibuprofeno, clonidina, testosterona, acetato de noretindrona, ácido acetilsalicílico

Utilizou-se, para este fim, um teste *in vitro* em células de difusão de tipo Frantz análogo ao que foi anteriormente descrito para o estradiol (parágrafo I. A. atrás referido).

O conjunto dos estudos quantitativos efectuados visou os princípios activos radiomarcados.

Para este efeito aplicaram-se, por pulverização, 50 μ l de uma composição contendo 10 μ Ci de princípio activo radiomarcado sobre 10 cm² de pele e doseou-se, após 7, 24 e 30 horas, a radioactividade total por cintilação líquida em recolhas de 1 ml de líquido receptor em presença de uma mistura cintilante.

Os ensaios com diferentes princípios activos foram realizados comparativamente com composições contendo o 17 β estradiol radiomarcado com trítio por diluição isotópica (2, 4, 6, 7 - ³H - estradiol)

a) Princípio activo: selegilina

Os ensaios, realizados sobre a molécula marcada com trítio por diluição isotópica, forneceram os seguintes resultados:

1ª série de ensaios

	% em peso	Fluxo (μ g. h ⁻¹ . cm ⁻²)
Etilcelulose	5	0,732 $\pm$ 0,110
Estradiol	2	
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	4,010 $\pm$ 0,898
Selegilina	4	
Composto 7	20	
Etanol	71	

2ª série de ensaios

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	
Estradiol	2	$0,598 \pm 0,173$
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	
Selegilina	10	$7,878 \pm 2,600$
Composto 2	20	
Etanol	65	
Etilcelulose	5	
Selegilina	10	$6,645 \pm 0,809$
Composto 2	20	
Etanol	65	

b) Princípio activo: ibuprofeno

Os ensaios efectuados sobre a molécula radiomarcada com trítio por diluição isotópica forneceram os seguintes resultados:

1ª série de ensaios

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	
Estradiol	2	$0,909 \pm 0,184$
Composto 1	20	
Etanol	73	

Etilcelulose	5	
Ibuprofeno	2	1,432 ± 0,307
Composto 1	20	
Etanol	73	

Um ensaio comparativo suplementar efectuado com uma composição contendo 5% de etilcelulose, 2% de ibuprofeno e 93% de etanol forneceu fluxos de difusão transcutâneos de 0,780 $\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$.

Este resultado mostra nitidamente que o Composto 1 desempenha um papel de promotor de absorção transdérmica do ibuprofeno.

2ª série de ensaios

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	
Estradiol	2	0,805 ± 0,102
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	
Ibuprofeno	2,5	1,911 ± 0,137
Composto 1	20	
Etanol	72,5	
Etilcelulose	5	
Ibuprofeno	2	1,272 ± 0,292
Composto 7	20	
Etanol	73	

c) Princípio activo: clonidina

Os ensaios, realizados com a molécula marcada com trítio por diluição isotópica (cloridrato de fenil-4-³H-clonidina), forneceram os resultados que se seguem:

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	
Estradiol	2	$0,761 \pm 0,134$
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	
Ibuprofeno	2	$0,213 \pm 0,127$
Composto 1	20	
Etanol	73	

Um ensaio comparativo suplementar efectuado com uma composição contendo 5% de etilcelulose, 2% de clonidina e 93% de etanol forneceu fluxos de difusão transcutâneos de $0,079 \pm 0,118 \mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$.

Este resultado mostra que o Composto 1 desempenha um papel de promotor de absorção transdérmica da clonidina.

d) Princípio activo: testosterona

Os ensaios, realizados sobre a molécula marcada com trítio por diluição isotópica (1, 2, 6, 7-³H-testosterona), forneceram os seguintes resultados:

1ª série de ensaios

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	
Estradiol	2	$0,679 \pm 0,065$
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	
Testosterona	2	$1,637 \pm 0,164$
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	
Testosterona	2	$1,274 \pm 0,128$
Composto 1	15	
Etanol	78	

2ª série de ensaios

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	
Testosterona	2	$1,419 \pm 0,189$
Composto 1	20	
Etanol	73	

Um ensaio suplementar efectuado com uma composição contendo

5% de etilcelulose, 2% de testosterona e 93% de etanol forneceu fluxos de difusão transcutânea de $0,443 \pm 0,190 \mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$.

Este resultado mostra que o Composto 1 desempenha, efectivamente, um papel de promotor de absorção transdérmica da testosterona.

e) Princípio activo: acetato de noretindrona

Os ensaios, realizados com a molécula marcada com trítio por diluição isotópica, forneceram os resultados que se seguem:

1ª série de ensaios

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	$0,588 \pm 0,077$
Estradiol	2	
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	$0,438 \pm 0,194$
Acetato de noretindrona	3	
Composto 1	20	
Etanol	72	
Etilcelulose	5	$0,241 \pm 0,101$
Acetato de noretindrona	2	
Composto 7	20	
Etanol	73	

2ª série de ensaios

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	
Estradiol	2	$0,276 \pm 0,143$
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	
Estradiol	2	$0,341 \pm 0,078$
Composto 1	20	
Etanol	73	

Um ensaio suplementar efectuado com uma composição contendo 5% de etilcelulose, 2% de acetato de noretindrona e 93% de etanol forneceu fluxos de difusão transcutânea de $0,066 \pm 0,026 \mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, o que mostra que o Composto 1 desempenha efectivamente um papel de promotor de absorção transdérmica para o acetato de noretindrona.

f) Princípio activo: ácido acetilsalicílico

Os ensaios, realizados com a molécula marcada a ^{14}C por diluição isotópica (ácido carboxil- ^{14}C acetilsalicílico), forneceram os resultados seguintes:

	% em peso	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Etilcelulose	5	
Estradiol	2	$0,554 \pm 0,108$
Composto 1	20	
Etanol	73	

Etilcelulose	5	
Ácido acetilsalicílico	2	$1,724 \pm 0,153$
Composto 1	20	
Etanol	73	
Etilcelulose	5	
Ácido acetilsalicílico	2	$1,689 \pm 0,127$
Composto 7	20	
Etanol	73	

D. Matriz: polvinilpirrolidona / acetato de vinilo

Princípio activo: estradiol

Efectuou-se uma série de ensaios suplementares análogos ao que foi descrito no parágrafo I. A. de maneira a determinar os fluxos de difusão transcutânea de estradiol a partir de composições da invenção comportando uma matriz de polivinilpirrolidona / acetato de vinilo (PVP VA).

Para este efeito, utilizaram-se composições de formulação seguinte:

	% em peso
PVP VA	P%
Estradiol	2%
Composto 1	20%
Etanol	(78-P)%

comparativamente a uma Composição C da invenção comportando uma matriz formada por etilcelulose:

	% em peso
Etilcelulose	5%
Estradiol	2%
Composto 1	20%
Etanol	73%

Obtiveram-se os seguintes resultados:

PVP VA (P%)	Fluxo ($\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
2	$0,165 \pm 0,014$
3	$0,212 \pm 0,026$
4	$0,209 \pm 0,023$
5	$0,205 \pm 0,037$
Composição C	$0,321 \pm 0,073$

Com vista a um teste comparativo, tentou-se preparar uma composição transdérmica comportando 2% de estradiol, uma matriz, um solvente e um gás propulsor análogos aos que foram descritos na patente EP 0 319 555, a saber, 2,5% de PVP VA, 2,5% de n-butil éster do ácido metacrílico, 15% de etanol, 13% de diclorometano e 61,5% de freon aos quais se juntaram 5% de Composto 1, promotor utilizado na presente invenção.

Contudo, não foi possível realizar esta composição com 2% de estradiol pois este princípio activo não conseguiu dissolver-se na referida mistura.

Finalmente, uma composição de formulação:

	% em peso
PVP VA	3%
Estradiol	2%
Composto 1	25%
Etanol	70%

forneceu fluxos de difusão transcutânea de $0,232 \pm 0,028 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$.

II. Ensaios *in vivo*

Efectuaram-se, igualmente, ensaios *in vivo* sobre o porquinho de tipo Yucatan com cerca de 13 kg de peso sobre o qual se aplica:

- quer 100 μl de uma composição com 2% de estradiol de acordo com a invenção, por pulverização sobre 30 cm^2 de pele, o que equivale a 1,5 mg de estradiol,
- quer 2,5 g de gel OESTROGEL® por espalhamento sobre 100 cm^2 de pele, o que equivale igualmente a 1,5 mg de estradiol.

Determinou-se, então, a diferentes intervalos de tempo, os níveis plasmáticos de estradiol.

Nestas condições de aplicação, comparáveis às que podem ser utilizadas na mulher, as concentrações plasmáticas de estradiol produzidas pela composição da invenção e o gel OESTROGEL® foram, respectivamente, de cerca de 390 pg/ml e 170 pg/ml, 8 horas depois da aplicação e cerca de 304 pg/ml e 160 pg/ml, 24 horas após aplicação.

A composição da invenção é, por conseguinte, cerca de duas vezes mais potente que o gel OESTROGEL® para a produção de níveis sanguíneos de estradiol durante um período de 24 horas.

Testes comparativos análogos, efectuados com as Composições X e Y de acordo com o estado da técnica, evidenciaram igualmente uma superioridade significativa das composições da invenção para a produção de níveis sanguíneos importantes e prolongados de estradiol.

Os Exemplos, não limitativos, que se seguem ilustram a preparação de composições da invenção bem como matrizes para composições transdérmicas de acordo com a invenção.

Exemplo 1

Composição transdérmica contendo estradiol

Preparam-se 100 g de uma composição transdérmica de formulação seguinte:

	% em peso
Etilcelulose 6 mPa.sec	5%
Estradiol	2%
2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
Etanol	73%

misturando, durante 30 segundos e sob agitação magnética 73 g de etanol e 20 g de 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo.

Adicionam-se, então, por pequenas fracções, 2 g de estradiol com a mistura obtida e, depois, após completa dissolução (5 minutos), introduzem-se 5 g de etilcelulose 6 mPa.sec, sob forte agitação, a fim de evitar a formação de grumos. A solução final obtida é homogénea, ligeiramente opalescente.

Tendo em vista uma administração por pulverização, enchem-se recipientes em alumínio com o auxílio de 5 ml da solução obtida anteriormente e munem-se os mesmos com uma vaso-bomba de encaixar comportando um botão de pressionar.

Acciona-se a bomba duas vezes para a abeberar antes da sua primeira utilização.

Exemplos 2 a 38

Composições transdérmicas contendo estradiol

Ao utilizar o mesmo processo como no Exemplo 1, prepararam-se as composições transdérmicas das seguintes formulações:

		% em peso
<u>Ex. 2</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	1%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	74%
<u>Ex. 3</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	2%
	12-Acetoxi-estearato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 4</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	1,5%
	Laurato de hexilo	20%
	Etanol	73,5%

<u>Ex. 5</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	2,5%
	2-Octil-dodecanol	20%
	Etanol	72,5%
<u>Ex. 6</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	3%
	12-Hidroxi-estearato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	72%
<u>Ex. 7</u>	Etilcelulose	2%
	Estradiol	1%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	77%
<u>Ex. 8</u>	Etilcelulose	5%
	Testosterona	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 9</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	5%
	Etanol	88%
<u>Ex. 10</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	15%
	Etanol	78%
<u>Ex. 11</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Isopropanol	73%

<u>Ex. 12</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	4%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol/isopropanol 30/70	71%
<u>Ex. 13</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	6%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Isopropanol	69%
<u>Ex. 14</u>	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	78%
<u>Ex. 15</u>	Etilcelulose	2%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	76%
<u>Ex. 16</u>	Etilcelulose	3%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	75%
<u>Ex. 17</u>	Etilcelulose	4%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	74%
<u>Ex. 18</u>	Etilcelulose	6%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	72%

Alberto Cuello

<u>Ex. 19</u>	Etilcelulose	5%
	Selegilina	10%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	65%
<u>Ex. 20</u>	Etilcelulose	5%
	Selegilina	4%
	Succinato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	71%
<u>Ex. 21</u>	Etilcelulose	5%
	Selegilina	10%
	Miristato de isopropilo	20%
	Etanol	65%
<u>Ex. 22</u>	Etilcelulose	5%
	Ibuprofeno	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 23</u>	Etilcelulose	5%
	Ibuprofeno	2,5%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	72,5%
<u>Ex. 24</u>	Etilcelulose	5%
	Ibuprofeno	2%
	Succinato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 25</u>	Etilcelulose	5%
	Clonidina	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%

<u>Ex. 26</u>	Etilcelulose	5%
	Testosterona	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	15%
	Etanol	78%
<u>Ex. 27</u>	Etilcelulose	5%
	Acetato de noretindrona	3%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	72%
<u>Ex. 28</u>	Etilcelulose	5%
	Acetato de noretindrona	2%
	Succinato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 29</u>	Etilcelulose	5%
	Acetato de noretindrona	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 30</u>	Etilcelulose	5%
	Ácido acetilsalicílico	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 31</u>	Etilcelulose	5%
	Ácido acetilsalicílico	2%
	Succinato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 32</u>	PVP VA	2%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	76%

<u>Ex. 33</u>	PVP VA	3%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	75%
<u>Ex. 34</u>	PVP VA	4%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	74%
<u>Ex. 35</u>	PVP VA	5%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	20%
	Etanol	73%
<u>Ex. 36</u>	PVP VA	3%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	25%
	Etanol	70%
<u>Ex. 37</u>	Etilcelulose	5%
	Estradiol	2%
	2-Etil-hexanoato de 2-etil-hexilo	30%
	Etanol	63%

Exemplo 38

Matriz para composição transdérmica

Preparam-se 98 g de uma matriz para composição transdérmica misturando, durante 30 segundos, 73 g de etanol e 20 g de 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo. Adicionam-se, então, 5g de etilcelulose 6 mPa.sec, sob forte agitação, a fim de evitar a formação de grumos.

A matriz assim obtida está pronta a receber um princípio activo, por incorporação, de maneira a formar uma composição farmacêutica contendo 2% em peso deste princípio activo, aplicável por pulverização.

Lisboa, 24 de Agosto de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para administração transdérmica caracterizada pelo facto de compreender:

a) uma matriz polimérica de libertação capaz de formar uma película flexível depois de secar, escolhida entre polímeros ou copolímeros celulósicos;

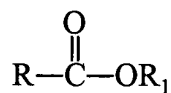
b) um princípio activo;

c) 15 a 30%, relativamente ao peso da composição, de um promotor de absorção transcutânea do princípio activo;

d) um solvente não aquoso, fisiologicamente aceitável, capaz de dissolver a matriz de libertação, o princípio activo e o promotor de absorção transcutânea bem como de se eliminar rapidamente por evaporação ao contacto com a pele,

sendo o promotor de absorção escolhido entre:

- um éster de ácido gordo alifático solúvel no solvente não aquoso fisiologicamente aceitável e de fórmula geral:



I

na qual R representa um grupo alquilo ou alquenilo, linear ou ramificado, em C₂-C₁₇ eventualmente substituído por um grupo hidroxil, carboxil ou aciloxil em C₁-C₄ e R₁ representa um grupo alquilo, linear ou ramificado, em C₃-C₈ eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxil, ou R₁ representa um grupo -CH₂-CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CH₃, comportando o éster de ácido gordo alifático um mínimo de 10 átomos de carbono e um máximo de 2 grupos hidroxil

- um álcool gordo alifático, solúvel no solvente não aquoso fisiologicamente aceitável de fórmula geral:



II

na qual R_2 representa um grupo alquilo em $C_{10}-C_{20}$.

2. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 1 caracterizada pelo facto de a matriz polimérica de libertação representar, no máximo, 6% do peso da composição.

3. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 2 caracterizada pelo facto de a matriz polimérica de libertação estar presente à razão de 1% a 5% do peso da composição.

4. Composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo facto de o princípio activo estar presente à razão de 0,1% a 20% do peso da composição.

5. Composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo facto de o promotor de absorção transcutânea estar presente à razão de 15% a 25% do peso da composição.

6. Composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo facto de o solvente não aquoso fisiologicamente aceitável estar presente à razão de 44% a 84,9% do peso da composição.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das

Reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo facto de o polímero ou copolímero celulósico ser etilcelulose, acetato butirato de celulose, acetato propionato de celulose ou uma hidroxipropilmetilcelulose enxertada ou não.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo facto de o polímero ou copolímero celulósico ser etilcelulose.

9. Composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo facto de o princípio activo ser uma substância solúvel no solvente não aquoso fisiologicamente aceitável escolhido entre os grupos que se seguem:

um bronco-dilatador; um diurético; um agente antibacteriano, um agente antiacneico; um sedativo ou tranquilizante; um psico-estimulante; um ansiolítico, uma hormona; um esteróide androgénico; um esteróide estrogénico; um esteróide progestativo; uma hormona tiroidiana, um antipirético; um analgésico narcótico ou um analgésico principal; um hipoglicemiante; um anti-espasmódico; um antitabágico; um antimalárico; um betabloqueador; um agente antiartrítico; um agente anti-inflamatório não esteróide; um agente anti-osteoporótico; um agente de branqueamento cutâneo; um vasodilatador; um anti-hipertensor; um antiparkinsoniano; um anticefaleico um agente contraceptivo; um antiulceroso; um anticanceroso; um suplemento nutricional.

10. Composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo facto de o princípio activo ser escolhido entre o estradiol, a selegilina, o ibuprofeno, a clonidina, o acetato de noretindrona, a testosterona ou o ácido acetilsalicílico.

11. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 10, caracterizada pelo facto de o estradiol estar presente à razão de 0,5% a 6% do peso da composição.

12. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 11, caracterizada pelo facto de o estradiol estar presente à razão de 1% a 2% do peso da composição.

13. Composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo facto de conter uma associação de princípios activos constituída por um esteróide progestativo e um esteróide estrogénico.

14. Composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo facto de R_1 representar um grupo isopropilo, 2-etil-hexilo ou 1,2-di-hidroxi-etilo.

15. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o promotor de absorção transcutânea ser escolhido entre:

- 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo
- miristato de isopropilo
- palmitato de isopropilo
- 2-octildodecanol
- undecilenato de 2-etil-hexilo
- succinato de 2-etil-hexilo
- 12-hidroxi-estearato de 2-etil-hexilo
- 12-acetoxi-estearato de 2-etil-hexilo

- iso-estearato de glicerol
- laurato de hexilo.

16. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 1 ou 14, caracterizada pelo facto de o promotor de absorção transcutânea ser o 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo.

17. Composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo facto de o solvente não aquoso fisiologicamente aceitável ser um composto de ponto de ebulição inferior a 100°C a pressão atmosférica.

18. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 17, caracterizada pelo facto de o composto de ponto de ebulição inferior a 100°C ser diclorometano, etanol, isopropanol ou acetato de etilo.

19. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 17, caracterizada pelo facto de o solvente não aquoso fisiologicamente aceitável ser o etanol.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de:

- o polímero ou copolímero celulósico ser etilcelulose
- o princípio activo ser estradiol
- o promotor de absorção transcutânea ser o 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo
- o solvente fisiologicamente aceitável ser o etanol.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo facto de compreender:

- 3% de etilcelulose;
- 2% de estradiol;
- 20% de 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo; e
- 75% de etanol.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de compreender:

- 5% de etilcelulose;
- 2% de estradiol;
- 20% de 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo; e
- 73% de etanol.

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de compreender:

- 5% de etilcelulose;
- 1% de estradiol;
- 20% de 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo; e
- 74% de etanol.

24. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de compreender:

- 2% de etilcelulose;
- 1% de estradiol;
- 20% de 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo; e
- 77% de etanol.

25. Composição de acordo com uma das Reivindicações 1 a 24 caracterizada pelo facto de se destinar a ser aplicada por pulverização directa sem o auxílio de gás propulsor comprimido ou liquefeito.

26. Composição de acordo com uma das Reivindicações 1 a 25, caracterizada pelo facto de ser aplicada sobre uma zona cutânea de 10 a 40 cm².

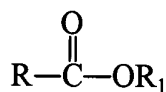
27. Matriz para composição farmacêutica destinada a uma administração transdérmica caracterizada pelo facto de compreender:

a) uma matriz polimérica, para a libertação de um princípio activo, capaz de formar uma película flexível depois de secar, escolhida entre polímeros ou copolímeros celulósicos;

b) de 15 a 30%, relativamente ao peso da composição, de um promotor de absorção transcutânea do princípio activo;

c) um solvente não aquoso fisiologicamente aceitável capaz de dissolver a matriz de libertação e o promotor de absorção transcutânea bem como de se eliminar rapidamente por evaporação quando em contacto com a pele, sendo o promotor de absorção transcutânea escolhido entre:

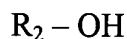
- um éster de ácido gordo alifático solúvel no solvente não aquoso fisiologicamente aceitável e de fórmula geral:



I

na qual R representa um grupo alquilo ou alquenilo, linear ou ramificado, em C₂-C₁₇ eventualmente substituído por um grupo hidroxil, carboxil ou aciloxil em C₁-C₄ e R₁ representa um grupo alquilo, linear ou ramificado, em C₃-C₈ eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxil ou R₁ representa um grupo -CH₂-CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CH₃, comportando o éster de ácido gordo alifático um mínimo de 10 átomos de carbono e um máximo de 2 grupos hidroxil

- um álcool gordo alifático, solúvel no solvente não aquoso fisiologicamente aceitável de fórmula geral:



II

na qual R₂ representa um grupo alquilo em C₁₀-C₂₀.

28. Matriz para composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 27 caracterizada pelo facto de o polímero ou copolímero celulósico ser etilcelulose, acetato butirato de celulose, acetato propionato de celulose ou uma hidroxipropilmetilcelulose enxertada ou não.

29. Matriz para composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 28 caracterizada pelo facto de o polímero ou copolímero celulósico ser etilcelulose.

30. Matriz para composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 27 a 29 caracterizada pelo facto de o promotor de absorção transcutânea ser escolhido entre:

- 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo
- miristato de isopropilo
- miristato do éter mono-etílico do dietilenoglicol
- palmitato de isopropilo
- 2-octildodecanol
- undecilenato de 2-etil-hexilo
- succinato de 2-etil-hexilo
- 12-hidroxi-estearato de 2-etil-hexilo
- 12-acetoxi-estearato de 2-etil-hexilo
- iso-estearato de glicerol
- laurato de hexilo.

31. Matriz para composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 30 caracterizada pelo facto de o promotor de absorção transcutânea ser 2-etil-hexanoato de 2-etil-hexilo.

32. Matriz para composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 27 a 31 caracterizada pelo facto de o solvente não aquoso fisiologicamente aceitável ser um composto de ponto de ebulição inferior a 100°C a pressão atmosférica.

33. Matriz para composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 32 caracterizada pelo facto de o composto de ponto de ebulição inferior a 100°C ser diclorometano, etanol, isopropanol ou acetato de etilo.

34. Matriz para composição transdérmica de acordo com a Reivindicação 32 caracterizada pelo facto de o composto de ponto de ebulição inferior a 100°C ser etanol.

35. Matriz para composição farmacêutica de acordo com uma das Reivindicações 27 a 34 caracterizada pelo facto de, na referida composição farmacêutica contendo o princípio activo, a matriz de libertação representar no máximo 6%, o promotor de absorção transcutânea representar de 15% a 30% e o solvente não aquoso fisiologicamente aceitável representar de 44% a 84,9%, sendo estas percentagens expressas em peso da composição farmacêutica final.

Lisboa, 24 de Agosto de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA