



(11) Número de Publicação: **PT 1586512 E**

(51) Classificação Internacional:
B65D 81/26 (2006.01) **A61K 9/70** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.04.23**

(30) Prioridade(s): **2001.04.23 US 285976**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.10.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.07.26**
012/2006

(73) Titular(es):

NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.
11960 S.W. 144TH STREET MIAMI, FL 33186 US

(72) Inventor(es):

P. DAVID KANIOS US
PAUL JOHNSON US
A. JUAN MANTELLE US
CHENSHEN LI US

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SISTEMA DE EMBALAGEM PARA SISTEMAS TRANSDERMICOS DE ADMINISTRAÇÃO DE UM FARMACO**

(57) Resumo:

RESUMO

"SISTEMA DE EMBALAGEM PARA SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE ADMINISTRAÇÃO DE UM FÁRMACO"

A invenção relaciona-se com uma embalagem de produto (14) para evitar a degradação de um fármaco num sistema de administração transdérmino (10). Compreende:

- (a) uma embalagem externa (16, 17, 18) compreendida por um material substancialmente impermeável à humidade e configurado para conter e circundar (i) um dessecante (15) e (ii) uma ou mais bolsas (9);
- (b) um dessecante (15) contido no interior da referida embalagem externa (16, 17, 18) e no exterior das referidas uma ou mais bolsas (9);
- (c) uma ou mais bolsas internas (9) - tornando a embalagem à prova de criança - compreendidas por um material permeável à humidade e configuradas para conter e circundar um sistema de administração transdérmino (10), e
- (d) um sistema de administração transdérmino (10) compreendendo um fármaco, contido no interior de cada uma das referidas uma ou mais bolsas internas (9).

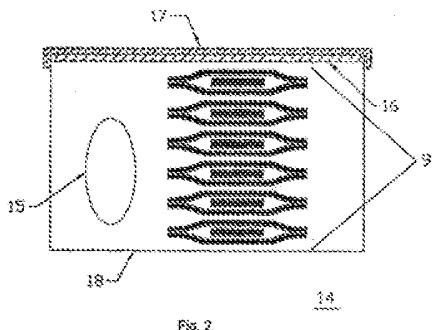


Fig. 2

DESCRIÇÃO**"SISTEMA DE EMBALAGEM PARA SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE ADMINISTRAÇÃO DE UM FÁRMACO"****1. Campo da Invenção**

A presente invenção relaciona-se com a estabilização de um fármaco num produto embalado. Mais especificamente, a presente invenção relaciona-se com um sistema de embalagem para a prevenção de degradação em produtos farmacêuticos, particularmente os dispositivos de administração de fármaco de libertação controlada, tais como os sistemas transdérmicos.

2. Descrição da Técnica Relacionada

É bem conhecida a utilização de sistemas de administração transdérmicos ou "patches" como um meio para administrar um fármaco topicalmente. Tais sistemas dissolvem ou dispersam o fármaco numa composição veicular, tal como uma composição polimérica e/ou com adesivo sensível à pressão, a partir da qual o fármaco é administrado. Estes sistemas transdérmicos de administração de fármaco, tipicamente, são afixados de forma adesiva à pele ou mucosa de um utilizador e o fármaco difunde-se a uma taxa controlada a partir de um reservatório ou camada polimérica para dentro da pele ou mucosa e é absorvido no sangue. Tais sistemas transdérmicos estão descritos, por exemplo, nas Patentes US Nos. 4 814 168, 4 994 267, 5 474 783, 5 656 286, 5 958 446 e 6 024 976.

O sistema de embalagem típico para um sistema transdérmico compreende envolvê-lo num material de embalagem que é vedado para formar um recipiente, tal como uma bolsa

vedada, dentro da qual o sistema pode permanecer durante longos períodos de tempo antes da sua remoção e utilização. Vários factores devem ser levados em consideração para assegurar a estabilidade em armazenagem de um sistema transdérmico embalado.

Os sistemas transdérmicos convencionais que incorporam formas sólidas ou cristalinas de fármacos exigem que tais fármacos sejam dissolvidos na composição polimérica e/ou adesivo sensível à pressão, a fim de administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz. A capacidade de um sistema transdérmico de administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz. Deste modo, a capacidade de um sistema transdérmico em administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz para a duração pretendida da utilização exige que o agente activo permaneça na forma não cristalina ou dissolvida na composição veicular antes da utilização.

A capacidade de um sistema transdérmico em administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz para a duração pretendida da sua utilização exige ainda que o fármaco permaneça estável na sua forma activa (isto é, não degrade, converta ou decomponha ou outros). A actividade terapêutica de muitos fármacos está associada com a sua configuração molecular absoluta. Muitos fármacos existem como formas estruturais diferentes que têm a capacidade de girar o plano da luz polarizada rectilínea (são "quirais"). Ao descrever tais fármacos, são utilizados os prefixos D e L ou R e S para indicar a configuração absoluta da molécula em torno do(s) seu(s) centro(s) quiral(is). Os prefixos d e l ou (+) e (-) são utilizados para designar o sinal de rotação da luz polarizada rectilínea pelo composto, com (-)

ou l significando que o composto é levogiro. Um composto cujo prefixo é (+) ou d é dextrogiro. Não há correlação entre a nomenclatura para a estereoquímica absoluta e para a rotação de um enantiómero. Deste modo, o ácido D-láctico é o mesmo que o ácido (-)láctico e o ácido L-láctico é (+). Para uma dada estrutura química, estes compostos quirais existem como um par de enantiómeros (chamados de estereoisómeros) que são idênticos, excepto por não poderem ser sobrepostos como imagens de espelho um do outro. Um estereoisómero específico também pode ser referido como um enantiómero e uma mistura de tais isómeros, muitas vezes, é chamada de mistura enantiomérica ou racémica.

Prevenir a degradação de fármaco pode ser crítico, uma vez que 50 dos primeiros 100 fármacos mundiais exibem quiralidade. Ver, por exemplo, S.C. Stinson, *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society, Washington, DC, Vol. 76 (21 de Setembro de 1998) pg. 83; e "Chiral Drugs", S.C. Stinson, *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society, Washington, DC, (9 de Outubro de 1995). Um caso como este é proporcionado pela forma L do agente bloqueador beta-adrenérgico, o propranolol, que é conhecido como sendo 100 vezes mais potente do que o D-enantiómero. Além disso, certos isómeros podem, na realidade, ser nocivos, em vez de serem simplesmente inactivos ou inertes. Por exemplo, sugere-se que o D-enantiómero da talidomida é um sedativo seguro e eficaz quando receitado para o controlo de enjoos matinais durante a gravidez, ao passo que crê-se que o L-enantiómero correspondente seja um teratogénio potente.

Em concordância, qualquer material de embalagem utilizado para conter um sistema não pode absorver, reagir ou, em

outros aspectos, afectar de forma adversa o fármaco ou outros excipientes ou componentes utilizados no sistema transdérmico. Por exemplo, a Patente US No. 5.008.110 descreve que certos materiais de poliolefina utilizados para dispositivos transdérmicos tendem a absorver os solventes lipófilos e/ou intensificadores, o que pode diminuir, de forma significativa, a solubilidade do fármaco na composição veicular, bem como provocar falha física do material de embalagem. A Patente US No. 4 943 435 descreve que a nicotina afectará de forma adversa muitos materiais componentes de sistemas transdérmicos comuns, tais como adesivos, membranas, suportes e camadas de libertação. Foi verificado, adicionalmente, que o metilfenidato, um fármaco quiral que existe como quatro enantiómeros, dos quais apenas um é actualmente conhecido como sendo significativamente activo do ponto de vista farmacodinâmico, é instável na presença de certos tipos de materiais de embalagem utilizados para os sistemas transdérmicos.

Sabe-se também que factores ambientais comuns, tais como a presença de água (em forma de líquido ou de vapor), ar e luz podem afectar, de forma adversa, a estabilidade de alguns fármacos. Ver, por exemplo, a Patente US No. 5 077 104. Tais factores ambientais podem afectar também a solubilidade do fármaco na composição veicular, que, por sua vez, também pode ter um impacto significativo sobre a vida útil do sistema transdérmico. Por exemplo, a presença de humidade tende a promover o crescimento ou a formação de cristais em muitos fármacos durante a armazenagem de um sistema transdérmico. Uma vez que apenas o fármaco solubilizado está disponível para administração por meio de um sistema transdérmico, qualquer material de embalagem

utilizado para encerrar um sistema transdérmico tem de proporcionar controlo contra tais factores ambientais.

Na preparação de um sistema transdérmico embalado, o interior da embalagem vedada pode conter, e geralmente contém, humidade aprisionada. A origem de tal humidade pode incluir quantidades incidentais nos componentes do sistema transdérmico ou exposição ambiental presente quando o sistema transdérmico foi embalado. Para prevenir ou controlar a quantidade de humidade no interior de tal embalagem vedada, foram utilizados vários métodos. Estes métodos incluem a secagem das matérias primas, a secagem adicional do sistema transdérmico ou a armazenagem numa atmosfera dessecante antes da embalagem, embalagem a vácuo ou embalagem numa sala seca.

No entanto, a capacidade de prevenir ou eliminar a humidade no interior da embalagem vedada, especialmente durante períodos prolongados de armazenagem, é dependente também da permeabilidade à humidade dos materiais de embalagem. Como resultado, os materiais de embalagem produzidos de camadas múltiplas, muitas incorporando folhas de metal, são tipicamente necessárias para proporcionar uma barreira ambiental. Tais exigências de embalagem muitas vezes resultam em custos mais elevados para os materiais e para a produção e exigem a produção controlada para conseguir um nível uniforme e desejado de impermeabilidade à humidade. Tais embalagens podem ser de difícil abertura sem o auxílio de um meio mecânico, tal como uma tesoura e, mesmo as melhores, podem ainda ser permeáveis à humidade, até um certo ponto.

Embora o cuidadoso controlo das condições de fabrico e materiais de embalagem possa reduzir a presença de humidade no interior de uma bolsa vedada contendo um sistema transdérmico, a utilização adicional de um dessecante é, ainda, muitas vezes necessário.

A utilização de um dessecante em produtos de embalagem é conhecida, de um modo geral, na indústria de embalagens. Por exemplo, a Patente US No. 5 322 161 descreve uma embalagem para embalar materiais sensíveis à humidade. Na patente '161, o dessecante está presente numa bolsa contendo o dessecante. O dessecante pode ser peneiras moleculares e géis de sílica. A embalagem da patente 161 também inclui camadas termo-vedadas para vedar a embalagem.

Os materiais dessecantes também têm sido utilizados em conjunto com produtos farmacêuticos. Por exemplo, a Patente US No. 5 698 217 descreve um método para inibir a precipitação de um fármaco num sistema transdérmico que forma um hidrato sólido na presença de vapor de água. A patente '217 consegue isto colocando um material dessecante vedado no interior da mesma embalagem do produto que contém o sistema transdérmico. O material dessecante é ainda encerrado no interior da sua própria embalagem. Em concordância, uma embalagem contendo dessecante é necessária para cada sistema transdérmico individual. Além disso, tanto a embalagem do dessecante como os materiais dessecantes têm de ser seleccionados cuidadosamente para assegurar a adequabilidade e compatibilidade (isto é, problema de controlo de contaminação) com o fármaco e outros componentes do sistema transdérmico com quais os mesmos estão em estreita proximidade ou contacto.

A Patente US No. 5 114 003, de acordo com o preâmbulo da reivindicação 1, descreve um recipiente ou embalagem para proteger materiais sensíveis à humidade caracterizado por incluir um contentor de dessecante vedado no interior do recipiente ou embalagem. Em seguida, o dessecante vedado é perfurado, imediatamente antes de inserir o material higroscópico no recipiente e vedar o recipiente com uma tampa.

A Patente US No. 6 050 400 descreve um sistema de embalagem para substâncias farmacêuticas sensíveis à humidade compreendendo um recipiente interno permeável à humidade encerrado no interior de um recipiente externo menos permeável à humidade e contendo um dessecante. A patente '400 não ensina a utilização de uma bolsa para os sistemas transdérmicos que seja impermeável ao vapor de humidade enquanto ao mesmo tempo satisfaz as exigências de embalagem à prova de criança.

Nenhuma apresentação da técnica relacionada ensina um sistema de embalagem rentável para sistemas transdérmicos de administração de fármaco que incorpore no interior de um recipiente a utilização de um dessecante e uma bolsa permeável à humidade para manter o sistema transdérmico que é inerte ao fármaco e outros componentes transdérmicos, com a finalidade de evitar reacções de degradação do fármaco que pode ser causada por contaminação de certos materiais de embalagem e por humidade, ao mesmo tempo que proporciona um invólucro à prova de criança para o sistema transdérmico. Além disso, nenhuma apresentação da técnica relacionada ensina a importância do controlo dos materiais de embalagem e da humidade para evitar as reacções de degradação de fármacos quirais ou o(s) seus(s).

enantiómero(s) farmaceuticamente activo(s) em sistemas transdérmicos.

A presente invenção refere-se à estabilização de um fármaco, particularmente um fármaco quiral ou o(s) seu(s) enantiómero(s) farmaceuticamente activo(s), numa composição veicular de um sistema transdérmico antes da utilização dos sistemas, proporcionando um sistema de embalagem de produto para evitar ou controlar as reacções de degradação que podem resultar da contaminação por certos materiais da embalagem e por humidade, enquanto, ao mesmo tempo, proporciona um invólucro à prova de criança para o sistema transdérmico.

Sumário da Invenção

Deste modo, constitui um objectivo desta invenção proporcionar um sistema de embalagem rentável para um sistema transdérmico de administração de fármaco que aumenta a protecção contra a contaminação, tal como a cristalização ou a degradação do fármaco e de outros factores ambientais, durante a armazenagem do sistema, antes da sua utilização.

Deste modo, constitui outro objectivo desta invenção proporcionar um sistema de embalagem para um sistema transdérmico de administração que não absorverá de forma significativa, reagirá ou, em outros aspectos, afectará adversamente o fármaco ou outros excipientes ou componentes utilizados nos sistemas transdérmico durante a armazenagem do sistema, antes da sua utilização.

Constitui também um objectivo desta invenção proporcionar um sistema de embalagem que proporcione as características

físicas para satisfazer as exigências de uma embalagem à prova de criança.

Constitui um outro objectivo desta invenção proporcionar um sistema de embalagem para um sistema transdérmico que aumenta a estabilidade de fármacos quirais e seus enantiómeros farmaceuticamente activos contidos num sistema transdérmico durante a sua armazenagem, antes da sua utilização.

Constitui ainda outro objectivo desta invenção proporcionar um método para fazer um sistema de embalagem de materiais que permita a inspecção visual do seu conteúdo.

Os objectivos acima mencionados e outros objectivos são alcançados com esta invenção, proporcionando uma bolsa para um sistema transdérmico que é inerte em relação aos componentes do sistema transdérmico, permeável a vapor de água para permitir a remoção da humidade do interior da bolsa, de acordo com o definido na reivindicação 1. O sistema transdérmico em bolsa é ainda contido no interior de uma embalagem externa substancialmente impermeável a vapor de água que contém um material dessecante. O fármaco incorporado no sistema transdérmico permanece substancialmente solubilizado e estável na composição veicular do sistema transdérmico livre de contaminação pelo dessecante ou humidade, enquanto o sistema é armazenado na embalagem externa, antes da sua utilização.

Breve Descrição dos Desenhos

A FIG. 1 é uma ilustração em corte transversal da bolsa na forma de realização de uma estrutura de camada dupla.

A FIG. 2 é uma vista em corte transversal de uma embalagem do produto que compreende bolsas contendo o sistema transdérmico, cuja bolsa está na forma de realização de uma estrutura de camada dupla e um dessecante.

Descrição Pormenorizada da Invenção

O termo "tópico" ou "topicamente", é utilizado neste contexto no seu significado convencional significando como a referir-se ao contacto directo com um local anatómico ou área de superfície num mamífero incluindo a pele, dentes, unhas e mucosa.

O termo "mucosa", conforme utilizado neste contexto, significa qualquer membrana ou superfície anatómica húmida num mamífero, tal como as superfícies oral, bucal, vaginal, rectal, nasal ou oftálmica.

O termo "transdérmico", conforme utilizado neste contexto, significa a passagem para dentro e/ou através da pele ou mucosa para a administração localizada ou sistémica de um agente activo.

Conforme utilizado neste contexto, "terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de fármaco que é suficiente para alcançar o efeito ou resultado local ou sistémico desejado, tal como evitar, curar, diagnosticar, mitigar ou tratar uma doença ou estado, quando aplicado topicamente, pela duração da utilização pretendida. As quantidades necessárias são conhecidas na literatura ou podem ser determinadas por meio de métodos conhecidos na técnica, porém, tipicamente, variam de cerca de 0,1 mg a cerca de 20 000 mg e, preferencialmente, de cerca de 0,1 mg a cerca de 1 000 mg e, mais preferencialmente, de cerca de

0,1 a cerca de 500 mg por adulto humano ou mamífero de cerca de 75 kg de peso corporal por 24 horas.

O termo "sistema", conforme utilizado neste contexto, pretende significar, de uma maneira ampla, um dispositivo de administração transdérmica de fármaco, aplicado topicalmente a um mamífero com a finalidade de proporcionar algum efeito benéfico ou terapêutico e inclui todos os dispositivos do tipo patch vulgarmente referidos na técnica como reservatórios, matrizes, matrizes adesivas, em linha, membranas e dispositivos de camadas múltiplas, dispositivos iontoforéticos e ligaduras e pensos medicinais. Outros pormenores e exemplos de sistemas transdérmicos, de um modo geral, estão descritos nas Patentes dos Estados Unidos Números 4 994 267, 5 006 108, 5 446 070, 5 474 787, 5 656 286, 5 719 197 e atribuídas a Noven Pharmaceuticals, Inc.

O termo "composição veicular", conforme utilizado neste contexto, refere-se a qualquer material não aquoso conhecido na técnica como adequado para a administração transdérmica de fármaco e inclui qualquer material polimérico dentro do qual um fármaco pode ser solubilizado, só ou em combinação ou mistura com os outros aditivos e excipientes incluindo solventes, intensificadores de permeação, diluentes, estabilizantes, agentes de enchimento, argilas, agentes tamponizantes, biocidas, humectantes, anti-irritantes, antioxidantes, conservantes, agentes plasticizantes, agentes de reticulação, agentes aromatizantes, corantes, pigmentos e outros semelhantes. Independentemente do tipo de sistema transdérmico utilizado para a prática da invenção, preferencialmente, a composição veicular é substancialmente livre de água (isto é, a

composição contém menos de cerca de 10% de água em peso, preferencialmente, menos de cerca de 5% em peso e, mais preferencialmente, menos de cerca de 3% em peso de água, com base no peso total da composição antes da sua aplicação tópica).

O termo "solubilizado" pretende significar que na composição veicular há uma dispersão ou dissolução íntima do agente activo ao nível cristalino, molecular ou iónico. Como tal, o agente activo é considerado aqui como estando na forma "não cristalizada" quando nas composições da presente invenção.

Conforme utilizado neste contexto, o termo "degradação" refere-se a qualquer alteração a um fármaco num sistema transdérmico que possa ocorrer durante o armazenamento resultando em (a) um produto secundário indesejável, por exemplo, por hidrólise ou oxidação do fármaco, ou forma indesejável, tal como cristais, ou (b) perda do fármaco, por exemplo, através de absorção nos materiais no interior do sistema transdérmico ou bolsa, ou evaporação.

Conforme utilizado neste contexto, uma "embalagem de produto" é definida no sentido amplo, para referir-se a uma embalagem vedada, substancialmente impermeável ao vapor de água que define um espaço para conter e circundar um sistema transdérmico do tipo bolsa com vedação e um material dessecante dentro da embalagem do produto. O termo "substancialmente impermeável ao vapor de água" significa que a embalagem do produto tem uma taxa de transmissão de vapor de humidade não superior a cerca de 0,0002 g/dia/polegada quadrada/6,25 cm² a 40 °C/75% de Humidade Relativa (HR). Deste modo, para um tempo de duração em

armazenagem típica de dois anos, a embalagem do produto não deve permitir que uma quantidade superior a cerca de 1 g de humidade atravesse a mesma a 25 °C/60% de HR.

Conforme utilizado neste contexto, o termo "bolsa" é definido no sentido amplo para referir-se a qualquer material de embalagem que contém ou reveste um sistema transdérmico e é vedado em pelo menos um lado. Uma bolsa pode compreender duas folhas ou laminados do material de embalagem desta invenção que foram unidas ao longo das suas bordas. Pode compreender também uma única folha ou laminado que tenha sido dobrada e vedada ao logo de suas bordas, ou ao longo de todas as bordas não dobradas. Pode compreender ainda um saco ou bolso que é vedado ao longo de uma ou mais bordas. O perímetro da bolsa pode ser de qualquer desenho, modelo ou forma, irregular ou uniforme. Os formatos uniformes, tais como quadrados, rectângulos, círculos e ovais são preferidos, a fim de facilitar os processos de vedação e preparação. A vedação pode ser realizada por calor, ultra-som, laser ou adesivo e outros semelhantes. O material de embalagem preferido é auto-vedante (isto é, é capaz de formar uma ligação estável entre as superfícies opostas do mesmo material sem a utilização de um adesivo).

A fim de conseguir de uma maneira efectiva as características de resistência mecânica a serem consideradas "à prova de criança" (isto é, substancialmente reduzir a capacidade de uma criança de abrir um recipiente com as suas mãos conforme determinado de acordo com os procedimentos apresentados nas Exigências para a Embalagem Especial de Substâncias Domésticas (*Requirements for the Special Packaging of Household Substances*) com as alterações ditadas no Federal Register, Vol. 60, No. 140,

pp. 37710-3744, 1995), é preferida uma estrutura de camada dupla para a bolsa. Embora pudesse ser utilizada uma película ou folha única, seria necessário uma espessura correspondente que pode afectar as outras propriedades desejadas, tais como a permeação ao vapor de humidade e a capacidade de auto-vedação, bem como custos de embalagem aumentados.

O material de embalagem preferido para utilização como a camada primária 11 da bolsa é um polímero termoplástico que não absorve, reage ou, em outros aspectos, afecta de forma adversa o fármaco ou outros excipientes ou componentes utilizados no sistema transdérmico. Um material termoplástico particularmente preferido é o copolímero de acrilonitrilo metilacrilato modificado com borracha de nitrilo. Tais materiais estão descritos, por exemplo, na Patente US 3.426.102 e são vendidos comercialmente sob a marca registada Barex® pela BP Chemical, Inc., Cleveland, Ohio. Estão disponíveis várias composições de material de resinas Barex®, por exemplo o Barex® 210, 2218 (que tem um teor de borracha modificada mais elevado do que o 210) e 214. Um material especialmente preferido é o Barex® 210.

Na prática das formas de realização preferidas da invenção, a espessura da camada primária 11 é de cerca de 0,5 mil/0,0127 mm a cerca de 2,5 mil/0,0635 mm, mais preferencialmente, de cerca de 0,75 mil/0,01905 mm a cerca de 1,5 mil/0,0381 mm, ainda mais preferencialmente, de cerca de 1,0 mil/0,0254 a cerca de 1,5 mil/0,0381 mm. Embora possam ser utilizadas larguras mais finas ou mais espessas, a camada interna 11 não deve ser tão fina a ponto de comprometer a sua permeação e propriedades de

estabilização, nem tão espessa a ponto de afectar de forma adversa as suas propriedades de auto-vedação e embalagem.

A camada secundária 12 pode ser uma folha ou laminado que comprehende folhas de metal, polietilenos, poliésteres, resinas de acetato de vinilo, copolímeros de acetato de etileno/vinilo, poliuretanos, cloreto de polinivilo, tecido urdido e não urdido, tela e papéis. Na prática das formas de realização preferidas da invenção, a espessura da camada secundária 12 é de cerca de 0,2 mil/0,00508 mm a cerca de 3,0 mil/0,0762 mm, mais preferencialmente, de cerca de 0,2 mil/0,00508 mm a cerca de 1,5 mil/0,0381 mm e, ainda mais preferencialmente, de cerca de 0,5 mil/0,0127 mm a cerca de 1,0 mil/0,0254 mm. Embora possam ser utilizadas larguras mais finas ou mais espessas, a camada secundária 12 não deve ser tão fina a ponto de comprometer a sua permeação e propriedades de resistência ao rompimento da bolsa, nem tão espessa a ponto de afectar de forma adversa a vedação à camada primária 11 ou as propriedades de embalagem da bolsa.

Os materiais particularmente preferidos para utilização como a camada secundária 12 têm uma temperatura de fusão mais elevada do que a camada primária a fim de proporcionar uma estrutura que pode ser termo-vedada e também são translúcidas (isto é, conferem clareza visual), de tal modo que a capacidade de visualizar e inspecionar o conteúdo da bolsa não seja perdida. O material preferido da camada secundária 12 é um poliéster. Os poliésteres particularmente preferidos são aqueles vendidos comercialmente sob a marca registada de Mylar® e Melinex® 800 pela E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington,

Dalaware e incluem as películas de poliéster Mylar® S, Melinex® S e Melinex® 800.

A camada secundária 12 pode ser afixada à camada primária 11 por meio de qualquer técnica conhecida. É preferida uma ligação por meio de termo-fusão ou um adesivo, particularmente um adesivo sensível à pressão. A utilização de um adesivo é preferida a fim de conseguir propriedades de resistência ao rompimento mais elevadas que são desejáveis para criar uma embalagem à prova de criança.

Um adesivo é um adesivo sensível à pressão no âmbito do significado do termo, conforme utilizado neste contexto, se tiver as propriedades de um adesivo sensível à pressão *per se* ou se funciona como um adesivo sensível à pressão pela mistura com agentes de aderência, plasticizantes, agentes de reticulação ou outros aditivos.

Os adesivos sensíveis à pressão incluem todos os polímeros não tóxicos naturais e sintéticos conhecidos ou adequados para a utilização em sistema transdérmicos incluindo os adesivos à base de solvente, termofusíveis e adesivos enxertados e podem ser utilizados sós ou em combinações, misturas ou mesclas. Exemplos de adesivos adequados incluem os adesivos de poliacrilatos, polisiloxanos, silicones, borrachas, gomas, poli-isobutilenos, éteres polivinílicos, poliuretanos, copolímeros em bloco de estireno, polímeros do tipo estireno/butadieno, copolímeros de amida em bloco de poliéster, copolímeros de acetato de etileno/vinilo e à base de acetato de vinilo. Os polisiloxanos adequados incluem aqueles disponíveis comercialmente e vendidos sob a marca registada de BIO-PSA® pela Dow Corning Corporation, Midland, Michigan.

Os adesivos sensíveis à pressão particularmente úteis na prática desta invenção incluem os poliacrilatos de um ou mais monómeros de ácidos acrílicos ou outros monómeros copolimerizáveis. Os adesivos de poliacrilato também incluem os polímeros de acrilatos e/ou metacrilatos de alquilo e/ou monómeros secundários copolimerizáveis ou monómeros com grupos funcionais. Pretende-se utilizar o termo "poliacrilato" de forma intercambiável com os termos acrílico, acrilato e poliacrilato, conforme utilizados neste contexto e conforme conhecido na técnica. Os adesivos acrílicos sensíveis à pressão adequados estão disponíveis comercialmente e incluem aqueles vendidos sob a marca registada de DURO-TAK® pela National Starch and Chemical Company, Bridgewater, Nova Jérsia, e GELVA® Multipolymer Solution pela Solution, Inc., St. Louis, Missouri.

Na prática das formas de realização preferidas da bolsa, o adesivo é aplicado à camada secundária 12 e seco até uma espessura que, preferencialmente, não deve exceder a cerca de 1 mil/0,0254 mm e, preferencialmente, encontra-se numa gama de cerca de 0,3 mil/0,00762 mm a cerca de 0,75 mil/0,01905 mm, antes da vedação a pressão da camada secundária 12 revestida com adesivo à primeira camada 11.

Qualquer que seja o material ou estrutura utilizado para formar uma bolsa que não absorve, reage ou, em outros aspectos, afecta de forma adversa o fármaco ou outros excipientes ou componentes utilizados no sistema transdérmico, de forma significativa, enquanto ao mesmo tempo satisfaz as exigências para uma embalagem à prova de criança, o mesmo tem de ser permeável ao vapor de humidade para permitir a sua remoção por um dessecante externo. De preferência, a bolsa é preferencialmente permeável ao vapor

de humidade em relação aos componentes não aquosos ou fármaco do sistema transdérmico. O termo "preferencialmente permeável ao vapor húmido" significa que a bolsa tem uma taxa de transmissão de vapor de humidade não superior a cerca de 2,5 g/hr/m² a 40 °C/95% de HR conforme determinado de acordo com a "American Society of Testing and Materials" (ASTM) para a transmissão do vapor de humidade, ASTM E-96-95.

A fim de proporcionar protecção contra a luz para os fármacos, que também podem estar sujeitos à degradação pela luz, pode ser desejável utilizar uma forma modificada do material da camada secundária 12. Por exemplo, o material pode ser colorido para proporcionar uma barreira parcial que afecta apenas certos comprimentos de onda da luz ou ser substancialmente opaco como numa película de poliéster metalizada.

Com referência à FIG. 1, está ilustrada uma vista em corte transversal de uma forma de realização preferida da bolsa 9 contendo o sistema transdérmico 10 de acordo com a presente invenção. A camada primária 11 compreendendo um copolímero de acrilonitrilo metilacrilato modificado com borracha de nitrilo é afixado à camada secundária 12 compreendendo um poliéster, por meio de adesivo 13. O laminado em forma de bolsa 9 pode ser vedado nas bordas, por exemplo, por meio de calor.

A presente invenção, de uma maneira genérica, refere-se a um sistema de embalagem melhorado para sistemas transdérmicos contendo metilfenidato. O metilfenidato existe como quatro enantiómeros que são o (2R:2'R)-(+)-treo-enantiómero, o (2S:2'S)-(-)-treo-enantiómero, o

(2R:2'S)-(+)-eritro-enantiómero e o (2S:2'R)-(-)-eritro-enantiómero, mas apenas o d-treo-metilfinidato é actualmente conhecido como sendo significativamente activo. Um enantiómero "activo" refere-se ao isómero de um fármaco quiral que exibe uma actividade farmacodinâmica maior do que os seus enantiómeros equivalentes. Os degradantes principais incluem o ácido ritalínico e os eritro-enantiómeros (tanto d:l como l:d). O termo "degradante", conforme utilizado neste contexto, refere-se a qualquer impureza, metabolito, não metabolito, enantiómero e outros que exibem nenhuma ou significativamente menos actividade farmacodinâmica para uma finalidade terapêutica em particular ou efeito benéfico adequado do que a molécula do fármaco ou outro enantiómero do mesmo.

Observou-se que, presença de humidade, o metilfenidato forma o ácido ritalínico por hidrólise. Observou-se também que a exposição à humidade resulta na formação dos eritro-enantiómeros. Embora sem desejar estar ligado por uma teoria científica em particular, crê-se que tal reacção de degradação envolve a formação de enolatos como intermediários de reacção, os quais, depois, sofrem auto-oxidação ou racemização. Nas composições veiculares não aquosas que proporcionam ambientes não polares ou de baixa polaridade, a água facilita a formação de enolatos reduzindo a energia de activação da reacção de degradação como um todo. Em concordância, outros fármacos que contêm os grupos funcionais cetona, aldeído, éster ou benzilo, tais como a norentindrona, o acetato de norentindrona e o estradiol, e também formam enolatos, beneficiar-se-iam pela prevenção da contaminação de humidade nos sistemas transdérmicos.

Embora as formas de realização particularmente preferidas da presente invenção sejam, de um modo geral, dirigidas a sistemas transdérmicos contendo metilfenidato, particularmente na forma de uma base livre, os materiais de embalagem úteis na presente invenção são úteis para sistemas contendo qualquer fármaco que seja incompatível (instável) com os materiais de embalagem vulgarmente utilizados como aqueles descritos nos exemplos aqui (tais como polietileno ou polipropileno). Tais fármacos incluem fármacos quirais, por exemplo, ceftriaxona, talidomida, propranolol, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, peroxetina, finasterida, sertralina, paclitaxel, terfenadina, verapamil, enalapril, lisinopril, ifosamida, metildopa, indacrinona, bupivacaína, loxiglumida, amlodipina, piridínio, levosimedano, ondansetron, salmeterol, ceterolac, doxazosina, cisapride, albuterol, oxibutinina, inibidores selectivos da retomada da serotonina, tais como fluoxetina, loratadina, fexofenadina, cetirizina, formoterol, triptanos tais como sumatriptano, doxazosina, zolpidem, sibutramina, atorvastatina, nadolol, abacavir, citalopram, nifedipina, glitazonas tais como troglitazona, proglitazona e rosiglitazona, clorazepato, lorazepam, oxazepam, termazepam, omeprazole, levofloxacina, captoril e diltiazem.

Deve ser entendido que, embora a descrição das formas de realização exemplificativas aqui sejam principalmente dirigidas a sistemas transdérmicos contendo metilfenidato, particularmente na forma de uma base livre, a presente invenção também abrange qualquer fármaco que forme cristais ou degradantes na presença de humidade.

O termo "fármaco", conforme utilizado neste contexto, pretende ter o sentido mais lato possível e ser utilizado de forma intercambiável com o agente activo, farmacêutico, medicamento e qualquer substância que pretende proporcionar um efeito benéfico, incluindo uma substância terapêutica, profilática, farmacológica ou fisiológica, preparações cosméticas e de cuidados pessoais e misturas destes. Mais especificamente, qualquer substância que seja capaz de produzir uma resposta farmacológica, localizada ou sistémica, independentemente de ser terapêutica, para diagnóstico, cosmética ou profilática em natureza, encontra-se no âmbito da invenção. Deve ver observado que os fármacos podem ser utilizados sós ou em combinações e misturas. Embora não haja limitação sobre o tipo de agente activo que possa ser utilizado nesta invenção, são preferidos os fármacos que são sólidos à temperatura ambiente.

Os agentes activos contidos na composição veicular podem ser em formas diferentes dependendo da solubilidade e características de libertação desejadas, por exemplo, como moléculas neutras, componentes de complexos moleculares e sais farmaceuticamente aceitáveis, ácidos ou bases livres ou sais quaternários dos mesmos. Também podem ser utilizados derivados simples dos fármacos, tais como os éteres, esteres, amidas e outros, farmaceuticamente aceitáveis, que têm as características de retenção e libertação desejáveis mas que são facilmente metabolizadas ao pH corporal, e as enzimas, formas pró-activas e outras.

A embalagem do produto da invenção deve isolar e proteger o seu conteúdo dos factores ambientais, tais como o vapor de água, o ar e a luz, que o podem afectar de forma adversa.

Os materiais adequados para utilização como embalagem do produto são bem conhecidos na técnica e incluem polietilenos, poliésteres, polipropilenos, poliuretanos, poliolefina, álcool polivinílico, cloreto de polivinilo, polivinilideno, poliamida, resinas de acetato de vinilo, BAREX®, copolímeros de acetato de etileno/vinilo, copolímeros de etileno/etilacrilato, películas depositadas de vapor-metal ou folhas destas, folhas ou películas de borracha, folhas ou películas de resina sintética expandida, tecidos não urdidos, folhas metálicas e papéis. Tais materiais podem ser utilizados sós, em combinação, como laminados (vedação a frio, termo-vedação ou colagem de fibras ou revestimento de desenhos com adesivos naturais ou sintéticos) ou como co-extrusões, desde que os mesmos confirmam a permeação desejada e as propriedades de barreira contra o meio ambiente.

A embalagem do produto pode ser configurada de qualquer maneira e pode ser flexível ou rígida. Pode compreender duas folhas unidas ao longo de suas bordas. Pode também compreender uma folha única ou laminado que tenha sido dobrado e vedado ao longo de todas as suas bordas ou ao longo de todas as bordas não dobradas. Pode compreender ainda um saco ou bolso que é vedado ao longo de uma ou mais bordas. Alternativamente, a embalagem do produto pode ser moldada ou formada no formato de um recipiente aberto, tal como um tubo ou caixa e vedado à volta da periferia com uma cobertura ou tampa feita de uma segunda folha do material da embalagem. A cobertura ou tampa pode ser feita do mesmo material da embalagem ou de um material diferente e ser re-vedável. Quando se utiliza uma folha de material de embalagem para a cobertura, é preferido um laminado com folha metálica, papel ou nylon, a fim de criar uma

superfície adequada para imprimir informação sobre o produto e para proporcionar suficiente impermeabilidade contra a humidade. A vedação pode ser realizada por meio de qualquer método, tal como por meio de pressão para fecho convencional de tampas, ou por meio de laser, calor, ultrasom, adesivo e outros.

Numa forma de realização preferida, a embalagem do produto é substancialmente rígida e compreende uma folha de base 18 de 46 mil/1,1684 mm de polipropileno moldada na forma de um tubo aberto. O polipropileno é um material relativamente económico, pode ser utilizado só, como uma folha, é fácil de moldar ou formar no formato desejado e é reciclável. Uma folha de cobertura de laminado co-extensivo 16 de 5 mil/0,127 mm de polietileno/folha metálica/nylon é, então, termo-vedada à abertura do tubo. Uma tampa reutilizável feita de um material de embalagem adequado, tal como poliéster ou polipropileno pode ser ainda utilizada a fim de continuar a manter os sistemas transdérmicos em bolsas num ambiente dessecado depois da remoção da folha de cobertura 16 até que o fornecimento de sistemas seja esgotado.

O tamanho do recipiente deve ser suficiente para acomodar pelo menos uma provisão para um mês dos sistemas transdérmicos em bolsas (isto é, cerca de 30) e até uma provisão para três meses. Uma embalagem do produto tendo uma área de superfície de cerca de 35 polegadas quadradas/226,0 cm² é preferida para acomodar tal conteúdo, juntamente com o material dessecante.

O tipo de material dessecante que pode ser utilizado dependerá da natureza dos componentes do dispositivo

transdérmico e pode ser determinado por um especialista na técnica por meio de experimentação de rotina. Os materiais adequados para utilização como dessecantes incluem óxidos de alumínio, cálcio, titânio, zircónio, silício, tório, magnésio e bário, alumina, hidratos de alumina, peneiras moleculares naturais e sintéticas, gel de sílica, sílica precipitada, argilas, percloratos, zeolito, gomas naturais, sulfato de magnésio ou de cálcio, cloreto de cálcio, de lítio ou de cobalto e carbonato de cálcio. Embora possam ser utilizados materiais dessecantes selectivos de humidade, tais como as peneiras moleculares, é preferida a utilização de uma bolsa que substancialmente evite ou controle a permeação do fármaco ou quaisquer componentes não aquosos de alta pressão de vapor ou outros excipientes, tais como glicóis, ou fármaco. Um corante indicador também pode ser adicionado ao material dessecante para possibilitar a monitorização da humidade absorvida durante a armazenagem da embalagem do produto. A adequabilidade ou compatibilidade do material dessecante com um sistema transdérmico em particular

A quantidade de dessecante que pode ser utilizada dependerá de vários factores incluindo a permeabilidade à humidade dos tipos de material utilizados no fabrico da bolsa e da embalagem do produto, a capacidade de absorção de humidade do material dessecante em particular e o tempo de duração em armazenagem pretendido do sistema transdérmico. A quantidade mínima a ser utilizada é aquela quantidade que efectivamente absorverá o vapor de água no interior da embalagem do produto em relação ao tempo de duração em armazenagem pretendido do sistema transdérmico, tipicamente dois anos, e que alcançará um nível aceitável de perda de fármaco pela cristalização ou degeneração para ainda

administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco. O dessecante deve ser capaz de absorver, pelo menos cerca de 1,5 gramas a cerca de 5 gramas de humidade durante o período de tempo em armazenagem pretendido da embalagem do produto. A quantidade de material dessecante necessária para evitar tal contaminação de humidade pode ser determinada por um especialista na técnica por meio de experimentação de rotina.

Numa forma de realização preferida do sistema de embalagem que compreende os sistemas transdérmicos contendo metilfenidato em bolsas termo-vedadas de Barex®/adesivo/laminados de poliéster encerrados no interior de uma embalagem de produto de polipropileno, o material dessecante preferido é o gel de sílica numa quantidade de cerca de 4-5 gramas.

O material dessecante adequado pode ser incorporado na embalagem do produto de qualquer maneira, incluindo um granulado comprimido, ou encerrado no interior de um invólucro, tal como uma cápsula, saqueta ou recipiente. Qualquer material que seja permeável ao vapor de água e não reaja ou afecte de forma adversa (por exemplo, por lixiviação ou absorção) os componentes do sistema transdérmico ou outros materiais utilizados no fabrico da bolsa e da embalagem do produto é adequado para formar o invólucro do dessecante. Tais materiais incluem o polietileno, tereftalato de polietileno, polipropileno, papel revestido e não revestido e folha perfurada e materiais laminados. Um material preferido para o invólucro do dessecante é uma poliolefina não urdida.

O sistema de embalagem pode ser preparado carregando o conteúdo da embalagem do produto (isto é, a bolsa e o dessecante) por meio de qualquer operação de fabrico e processo de vedação adequados ou convencionais. Com referência à FIG. 2, está ilustrada uma vista em corte transversal da embalagem do produto 14 de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção compreendendo as bolsas múltiplas 9 da Fig. 1, o dessecante 15, a folha base 18, a folha de cobertura 16 e a tampa reutilizável 17.

Exemplos

O seguinte procedimento é ilustrativo de como preparar um sistema transdérmico, de uma forma genérica, e descreve, particularmente, os sistemas transdérmicos utilizados em bolsas de teste de vários materiais de embalagem descritos nos exemplos.

Foi preparado um sistema transdérmico contendo metilfenidato na forma de uma base livre e compreendido por um racemato de cerca de 50% cada de d-treo-metilfenidato e 1-treo-metilfenidato numa composição veicular com adesivo sensível à pressão, combinando 6,0 partes de metilfenidato básico juntamente com 4,5 partes de etilcelulose (Ethcel® 20, Dow Chemical Corp. Midland, Michigan) em 22,75 partes de acetato de etilo. Em seguida, 8,6 partes de um adesivo de metacrilato (GMS 3067; Solutia Inc., St. Louis, Missouri) e 24,5 partes de um adesivo de polisiloxano (BIO-PSA® 7-4302; Dow Corning Corp., Midland, Michigan) foram adicionados e bem misturados. A composição veicular foi, então, moldada em húmido a 20 mils, com uma barra de espaço em húmido, numa camada de libertação de fluorocarboneto (Scotch Pak® 1022, 3M, Mineápolis, Minesota) e passada por

um forno para evaporar os solventes voláteis. A composição seca tinha concentrações de substâncias com base no peso em seco conforme apresentado adiante:

Substância	% do Peso em seco
Adesivo de Polisiloxilano (BIO-PSA® 7-4302)	50
Adesivo de Poliacrilato (GMS 3067)	15
Etilcelulose (Ethocel® 20)	15
Metilfenidato Básico	20
	<hr/> 100

Amostras de sistemas transdérmico de 10 cm² foram cortadas com matriz e colocadas em bolsas termo-vedadas de 2,5 polegadas²/16,1 cm² compreendidas das várias combinações de material descritas em cada um dos seguintes exemplos.

Exemplo 1: Uma película de Barex® 210 de 1,25 mil/0,03175 mm termolaminada a uma folha de alumínio de 0,35 mil/0,00889 mm. A folha de alumínio foi, então, ligada a um papel Kraft 35# utilizando um adesivo (material laminado fabricado pela Richmond Technology, Redlands, Califórnia).

Exemplo 2: Uma película de Barex® 210 de 1,25 mil/0,03175 mm laminada com uma película de poliéster utilizando um adesivo de poliuretano, disponível comercialmente como 94035 e vendido pela Lawson Mardon (Shelbyville, Kentucky).

Exemplo 3: Uma película de Barex® 210 de 1,25 mil/0,03175 mm laminada com folha de alumínio utilizando um adesivo, o qual é então laminado a uma película de poliéster utilizando um adesivo, que está disponível comercialmente como 90580 e vendido pela Lawson Mardon.

Exemplo 4: Uma película de Barex® 210 de 1,25 mil/0,03175 mm (fornecida pela Greenways Plastics Industries Corporation, Wayne, Nova Jérsia).

Exemplo 5: Igual ao Exemplo 1.

Exemplo 6: Uma película de 2,0 mil/0,0508 mm de Scotch Pak® 1012 (uma película de poliéster laminada a uma camada termo-vedada de acetato de etileno/vinilo fabricada pela 3M).

Exemplo 7: Uma película de 2,0 mil/0,0508 mm de Scotch Pak® 1009 (uma película de poliéster laminada com folha de alumínio e uma camada termo-vedada de acetato de etileno/vinilo fabricada pela 3M).

Exemplo 8: Uma película de 3 mil/0,0762 mm de uma película de barreira de laminado homogénea disponível comercialmente como 5488-9913 e vendida pela Kappler Protective Apparel & Fabrics, Inc. (Guntersville, Alabama).

Exemplo 9: Uma película de Barex® 210 de 1,25 mil/0,03175 mm laminada a uma película de poliéster de 2 mil/0,0508 mm utilizando um adesivo de acrilato (Duro-Tak® 87-2296 da National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, Nova Jérsia).

Exemplo 10: Igual ao Exemplo 9 excepto por ter sido utilizada uma película de poliéster de 0,92 mil/0,02337 mm.

Exemplo 11: Igual ao Exemplo 9 excepto por ter sido utilizada uma película de poliéster de 0,2 mil/0,00508 mm.

Exemplo 12: Uma película de 3 mil/0,0762 de uma película de barreira de laminado homogéneo disponível comercialmente como 5488-99A e vendida pela Kappler Protective Apparel & Fabrics, Inc.

Exemplo 13: Uma película de poliéster de 2 mil/0,0508 mm.

Exemplo 14: uma película de Barex® 210 de 1,25 mil/0,03175 mm termo-vedada numa bolsa dentro de uma bolsa termo-vedada de 2 mil/0,0508 mm de poliéster.

Três amostras de cada exemplo contendo o sistema transdérmico foram, então, colocadas num forno a 80 °C durante 4 dias para acelerar o processo de envelhecimento (isto é, simular a duração em armazenagem de cerca de 2 anos). Em seguida, os sistemas transdérmicos foram removidos das bolsas e colocados numa solução de extracção de metanol acidificado depois da remoção da camada de libertação. A solução de extracção contendo o sistema foi sonicado durante 45 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, amostras de alíquotas foram extraídas e examinadas por cromatografia líquida de alta pressão para determinar e medir a percentagem de degradantes e a perda de fármaco activo.

O mesmo procedimento de extracção foi utilizado em relação aos materiais da bolsa para determinar e medir a quantidade de fármaco activo (isto é, o d-treo-metilfenidato) absorvido por tais materiais em mg por peso em seco. Os resultados estão apresentados na Tabela I.

TABELA I

Exemplo	% da Degradação Total	Perda de Fármaco (%)	Absorção de Fármaco (%)
1*	0,1	0	0,108
2	9,7	10,1	0,440
3	25,3	23,7	0,254
4	8,6	6,2	0,265
5	15,0	14,1	0,209
6	8,3	16,9	2,979
7	8,6	19,2	3,182
8	8,5	12,1	1,692
9	8,7	7,9	0,176
10	8,7	6,6	0,107
11	8,6	6,9	0,117
12	8,7	21,4	2,217
13	8,6	4,8	0,204
14	8,7	6,2	0,147

*O Exemplo 1 foi utilizado como um controlo que foi mantido à temperatura ambiente durante 4 dias.

É também observada uma significativa perda de fármaco na presença de acetato de vinilo. Os exemplos que utilizam o Barex® e os laminados de películas de poliéster demonstraram boa estabilidade do longo do tempo.

O efeito da utilização de um dessecante para controlar a degradação causada por contaminação com humidade foi testado em amostras de sistemas transdérmicos (conforme preparados acima) de 25 cm², colocadas em bolsas termo-vedadas de 2,5 poligadas²/16,1 cm² compreendidos dos materiais descritos no Exemplo 10.

Aproximadamente 40 bolsas foram, cada uma delas, colocadas em dois dessecadores impermeáveis à transmissão de vapor de água. Num dessecador, o fundo foi revestido com grânulos de um sal dessecante, o sulfato de cálcio. Os dessecadores foram, então, colocados num forno a 40 °C e 75% de humidade relativa durante um mês para acelerar o processo de envelhecimento. Depois de remover das bolsas dos dessecadores, três bolsas foram seleccionadas aleatoriamente de cada e os sistemas transdérmicos contidos

nas mesmas foram colocados numa solução de extracção de metanol acidificado depois da remoção da camada de libertação. A solução de extracção contendo os sistemas foi sonicada durante 45 minutos à temperatura ambiente. Amostras de alíquotas foram, em seguida, extraídas e examinadas por cromatografia líquida de alta pressão para determinar e medir a percentagem dos degradantes principais, o ácido ritalínico (AR) e o ertrio isómero (EI).

O mesmo procedimento de extracção foi também utilizado para determinar e medir a quantidade de um degradante principal em três amostras de um grupo de controlo de bolsas que foram mantidas refrigeradas a 8 °C e 2% de humidade relativa para minimizar a susceptibilidade à degradação à temperatura ambiente. Os resultados estão apresentados na Tabela II.

TABELA II

Exemplo	% de AR	% de EI	% Total de Degradiantes
Não dessecados 1	2,60	2,27	4,87
Não dessecados 2	2,57	2,26	4,81
Não dessecados 3	2,57	2,27	4,81
Dessecado 1	0,33	0,69	1,02
Dessecado 2	0,34	0,67	1,01
Dessecado 3	0,34	0,69	1,03
Controlo 1	0,34	0,32	0,66
Controlo 2	0,32	0,32	0,64
Controlo 3	0,33	0,30	0,63

Lisboa, 16 de Outubro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Embalagem de produto para evitar a degradação de um fármaco num sistema transdérmico de administração compreendendo:

(a) uma embalagem externa (14) compreendida por um material substancialmente impermeável à humidade e configurada para conter e circundar um dessecante;

(b) um dessecante (15) contido no interior da referida embalagem externa; **caracterizado por**

(c) uma ou mais bolsas internas (9) compreendidas por um material permeável à humidade e configuradas para conter e circundar um sistema de administração transdérmico; e

(d) um sistema de administração transdérmico (10) compreendendo um fármaco, contido no interior de cada uma das referidas uma ou mais bolsas internas,

em que as uma ou mais bolsas internas (9) são contidas no interior da referida embalagem externa (14), o dessecante (15) contido no interior da referida embalagem externa (14) sendo externo às referidas uma ou mais bolsas internas (9).

2. Embalagem de produto de acordo com a reivindicação 1, em que as referidas uma ou mais bolsas internas (9) são à prova de criança.

3. Embalagem de produto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que as referidas uma ou mais bolsas internas (9)

são compreendidas de uma camada interna (11) e uma camada externa (12).

4. Embalagem de produto de acordo com a reivindicação 3, em que o referido sistema transdérmico de administração (10) comprehende um fármaco e outros componentes e, em que a referida camada interna (11) é compreendida por um material termoplástico que não reage ou absorve o referido fármaco ou outros componentes.

5. Embalagem de produto de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 4, em que a referida camada externa (12) protege, pelo menos parcialmente, o referido sistema transdérmico (10) contra a luz.

6. Embalagem de produto de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que a referida camada interna (11) comprehende um copolímero de acrilonitrilo metilacrilato modificado com borracha de nitrilo e a referida camada externa (12) comprehende um poliéster.

7. Embalagem de produto de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 6, em que as referidas camada interna e externa (11, 12) são afixadas uma à outra por meios seleccionados do grupo que consiste em calor ou adesivo.

8. Embalagem de produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, em que a referida embalagem externa (14) comprehende um material seleccionado do grupo que consiste em polietilenos, poliésteres, polipropilenos, poliuretanos, poliolefina, álcool polivinílico, cloreto de polivinilo, polivinilideno, poliamida, resinas de acetato de vinilo, resinas de acetato de vinilo, copolímeros de

acrilonitrilo metilacrilato modificados com borracha de nitrilo, copolímeros de acetato de etileno/vinilo, copolímeros de etileno/etilacrilato, películas ou folhas depositadas de vapor-metal, folhas ou películas de borracha, folhas ou películas de resina sintética expandida, tecidos não urdidos, folhas metálicas e papéis.

9. Embalagem de produto de acordo com a reivindicação 8, em que a referida embalagem externa (14) compreende um material termoplástico.

10. Embalagem de produto de acordo com a reivindicação 9, em que a referida embalagem externa (14) compreende polipropileno.

11. Embalagem de produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, em que o referido dessecante (15) é capaz de absorver pelo menos 1,5 g de humidade durante um período de armazenagem de um ano.

12. Embalagem de produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, em que o referido fármaco é um fármaco sensível à humidade.

13. Embalagem de produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 12, em que o referido fármaco é um fármaco quirral.

14. Embalagem de produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, em que o referido fármaco é metilfenidato.

15. Embalagem de produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14, em que a referida embalagem de produto (14) compreende duas ou mais bolsas internas, cada uma contendo e circundando um sistema transdérmico de administração.

Lisboa, 16 de Outubro de 2006

1/2

9

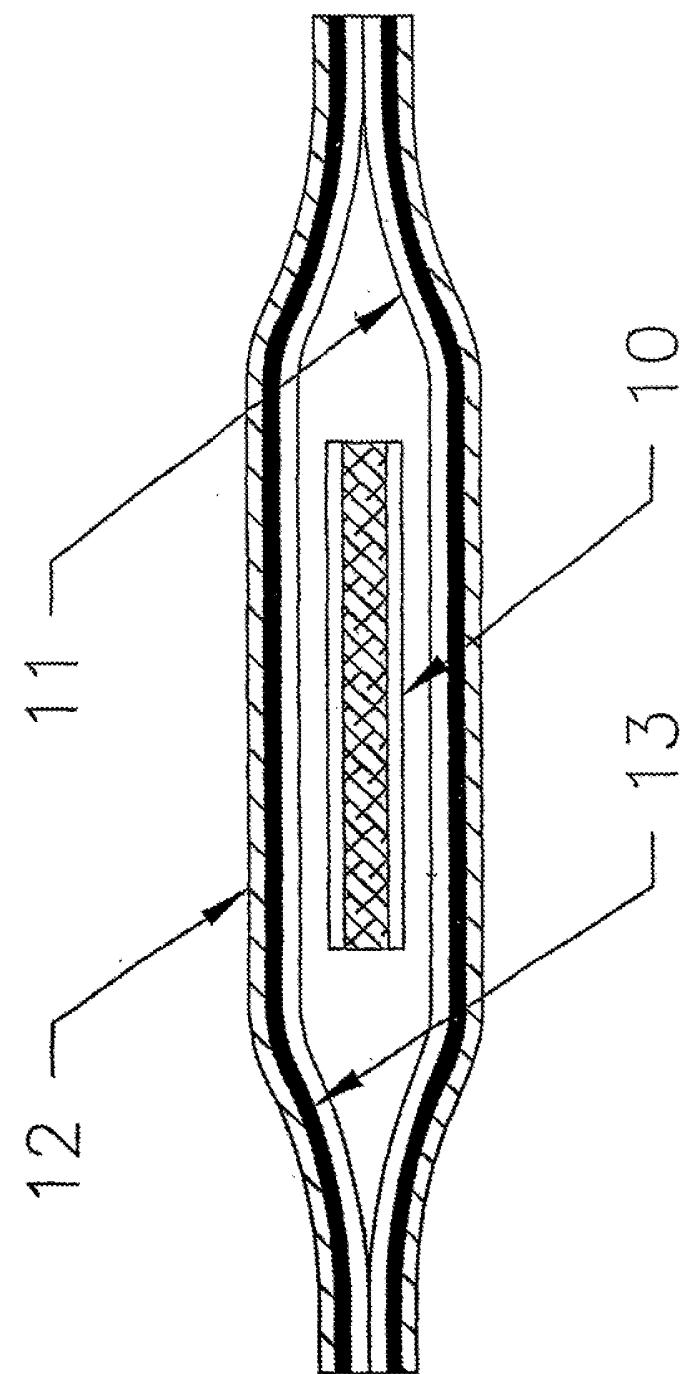


Fig. 1

2/2

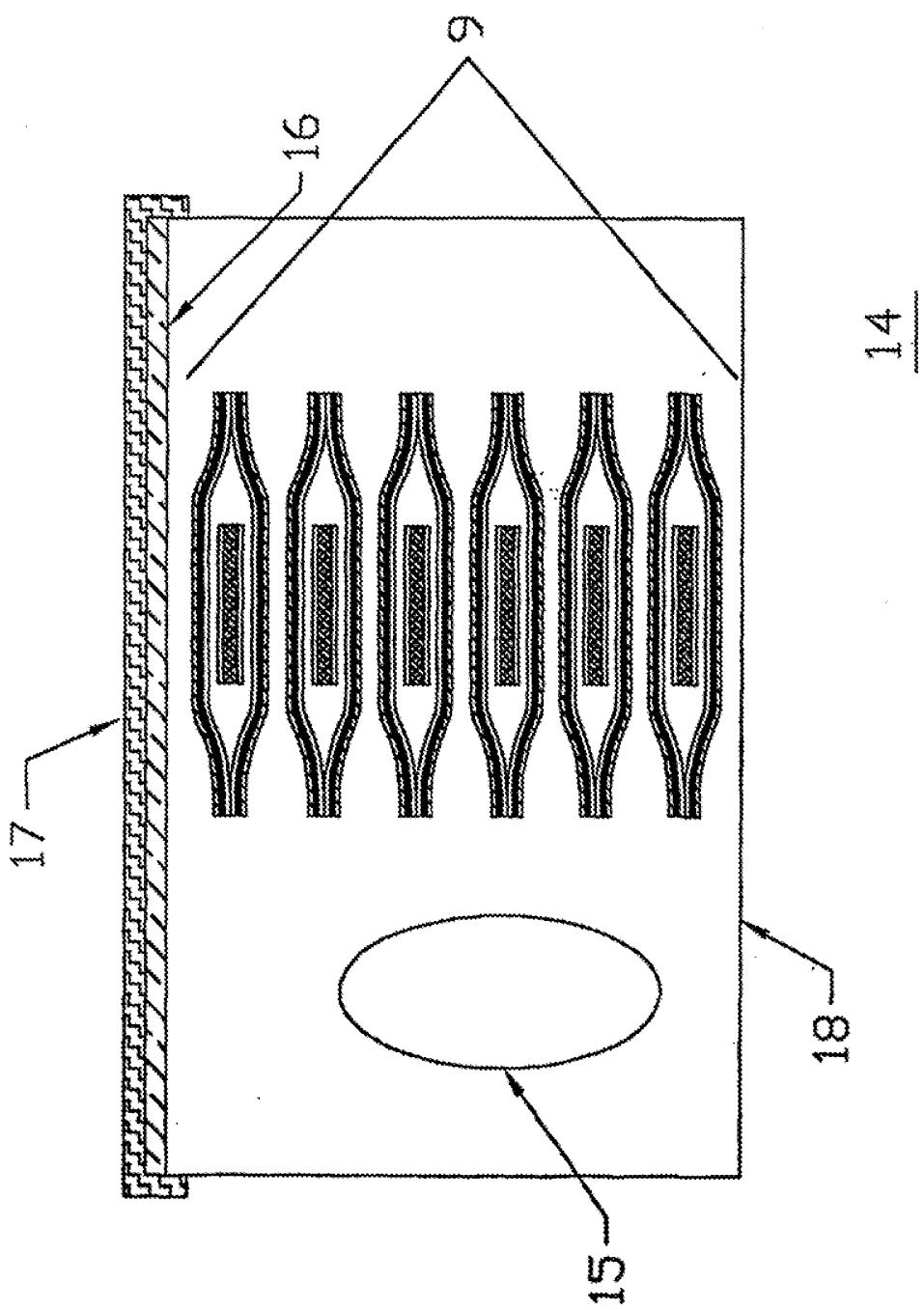


Fig. 2