

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.644

REQUERENTE: G. D. SEARLE & CO., norte-americana, industrial, em Chicago, Illinois 60680
Estados Unidos da América do Norte

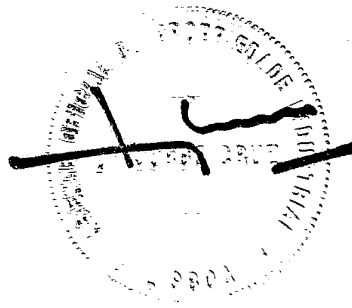
EPÍGRAFE: "NOVO SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS TRANSDERMICO DE CAMADA MULTIPLA"

INVENTORES: BAHRAM FARHADIEH; JOSEPH VALLNER;
HANA BERGER

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

Estados Unidos da América do Norte, em 23 de Outubro de 1989, sob o No.07/425,079

93.644



G.D. SEARLE & CO.

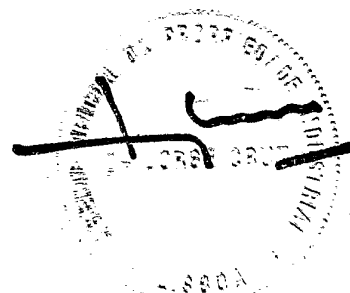
"NOVO SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS TRANSDÉRMICO DE
CAMADA MÚLTIPLA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um emplastro de camada múltipla para a libertação transdérmica de drogas farmacêuticas. O emplastro é caracterizado por ter massas múltiplas de elastômero de silicone em que estão completa e homogeneamente dispersas a droga activa e um aumentador de absorção percutânea. O emplastro é especialmente bem adequado para a libertação da droga albuterol agônista B_2 adrenérgica.

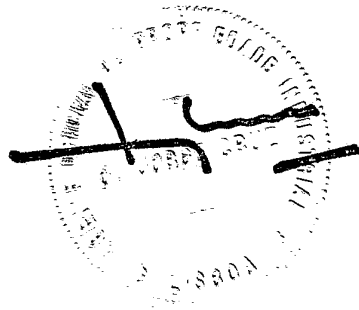


Fundamento do Invento

O presente invento refere-se a um emplastro de camada múltipla para a administração percutânea de drogas. Em particular, o invento é útil para a administração da droga albuterol, um agonista β_2 adrenérgico, que é útil, entre outras coisas, no tratamento da asma em virtude da sua acção indutora de broncodilatação.

A praticabilidade da administração de uma dada droga percutaneamente numa base contínua depende da concentração da droga no sangue que é necessária para produzir o efeito farmacológico desejado, do grau em que a pele é permeável à droga e da quantidade da área da superfície da pele que está disponível para a administração.

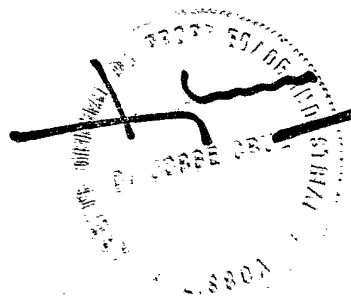
A área da superfície da pele disponível, ainda que sendo teoricamente ilimitada, está, por razões de ordem prática, confinada tipicamente a uma gama desde cerca de cinco centímetros quadrados até cerca de cem centímetros quadrados. Com a área disponível confinada dentro deste intervalo, o assunto fica limitado a saber-se se passará suficiente quantidade de droga através daquela porção de área para produzir a desejável terapia. Se assim for, então é simples administrar eficazmente de modo percutâneo a droga. Se, contudo, a permeabilidade inerente da pele à droga é tão elevada ou tão baixa que uma demasiadamente grande ou demasiadamente pequena quantidade de droga pode passar através daquela área de pele, então a razão de administração da droga à pele deve ser controlada ou a permeabilidade da pele à droga deve ser aumentada, como talvez seja o caso, para realizar uma administração percutânea prática.



O presente invento envolve uma aproximação ao assunto no qual a administração percutânea dos componentes da droga activa é aumentada pela presença de um aumentador de absorção percutânea, também conhecido por aumentador de difusão.

Sistemicamente, as drogas activas são convencionalmente administradas quer oralmente quer por injeccção, com o principal objectivo de ambos os modos alcançarem um dado nível sanguíneo de droga em circulação desejado durante um período de tempo. Contudo, estes métodos convencionais anteriores possuem algumas deficiências que têm como resultado o insucesso na obtenção daqueles objectivos. Por exemplo, a via oral é inadequada por várias razões, mesmo apesar de a droga ser administrada em intervalos periódicos de acordo com um horário bem definido. A taxa de absorção da droga através do tracto gastrointestinal é afectada não só pelos conteúdos do tracto mas também pelo tempo de passagem que a droga leva a atravessar o intestino delgado. Por conseguinte, tais variáveis, como a droga ser administrada antes ou depois das refeições, o tipo e quantidade de comida ingerida (por exemplo, alto ou baixo conteúdo de gordura), ou ser admistrada antes ou depois da evacuação intestinal, afectam a taxa de absorção da droga que tem lugar no intestino delgado. Adicionalmente, o tempo de passagem da droga através do intestino delgado é afectada pela taxa da contracção peristáltica, a que se adicionam outras incertezas.

Também importante é a taxa de circulação do sangue para o intestino delgado e o facto de que muitas drogas administradas por esta via serem tornadas inactivas pelo ácido gástrico e enzimas digestivas do tracto gastrointestinal ou do figado, onde a droga pode ser metabolizada para um produto inactivo por aquele órgão. Estes factores tornam difícil alcançar o intervalo de tempo desejado de concentração da droga no sangue. O resultado



mais inevitável da administração oral de drogas através do tracto gastrointestinal é o de que o nível de droga em circulação aumenta repentinamente até um nível máximo no momento em que a droga é administrada, seguido por um declínio na concentração sanguínea e nos compartimentos do corpo. Desta maneira, um gráfico da droga em circulação após a administração de vários comprimidos num dia terá a aparência de uma série de picos, que podem ultrapassar o limiar tóxico da droga, e vales, que podem cair abaixo do ponto crítico necessário para se alcançar o desejado efeito farmacológico ou terapêutico.

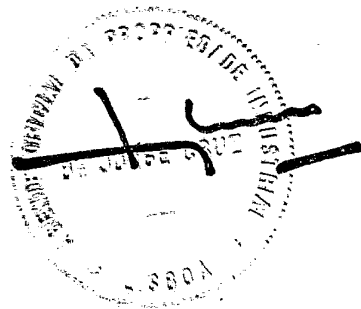
A administração de drogas por injeção pode, do mesmo modo, encerrar certas desvantagens. Por exemplo, deve ser mantida uma assepsia muito restrita de modo a evitar a infecção do sangue, do sistema vascular ou do coração. A administração da droga por técnica de injeção intravenosa pobre pode resultar em injeção perivascular quando esta não é pretendida; o resultado típico da injeção no sangue é uma súbita subida na concentração sanguínea da droga seguida por um incontrolável declínio. Adicionalmente, a administração de drogas por injeção é inconveniente e dolorosa. Outras formas de dosagem para a administração sistêmica de drogas, tais como supositórios rectais e pastilhas sub-linguais, também produzem níveis não uniformes do agente terapêutico em circulação. Estas formas de dosagem requerem grande cooperação do paciente e têm baixa aceitabilidade pelo paciente, resultando numa diminuída aquiescência do paciente para com o regime da droga prescrita, o que constitui o fracasso mais comum da terapia da droga.

De modo a evitar os problemas anteriormente descritos, tem-se desenvolvido uma nova família de libertadores de droga, em que as drogas activas são administradas sistemicamente através da pele intacta. As incertezas da administração através do tracto



gastrointestinal e as inconveniências da administração por injeccão são eliminadas. Viato que uma alta concentração da droga nunca entra no corpo, os problemas com a entrada de pulsos de droga são superados. Apesar destas vantagens da administração sistêmica de drogas activas através da pele, existem muitos problemas com os dispositivos da técnica anterior desenhados para esta finalidade. Muitos destes dispositivos não proporcionam uma taxa de libertação continua ou administração continua. Além disso, muitos destes dispositivos têm applicação limitada a um grupo relativamente pequeno de drogas terapêuticas.

Frequentemente, têm de ser desenhados novos sistemas de applicação para as drogas que são simplesmente incompatíveis com os sistemas de applicação da técnica anterior. O presente invento procura superar os problemas anteriores com a razão de libertação e administração continua em geral, e tem-se verificado funcionar particularmente bem com agonistas adrenérgicos e especialmente bem com albuterol, um agonista β_2 adrenérgico selectivo. Outro objectivo deste invento é proporcionar um dispositivo para a administração de albuterol num dispositivo de confiança e de fácil applicação para administração continua da droga em quantidades controladas através da pele ou mucosa intactas. Outro objectivo deste invento é proporcionar para isso um dispositivo que cause pouca, ou mesmo nenhuma, irritação dérmica. Outro objectivo deste invento é proporcionar um dispositivo que seja especialmente útil e aceitável em pacientes de pediatria e pacientes geriátricos. Um outro objectivo deste invento é proporcionar um dispositivo que não conte com a utilização de um adesivo. Ainda um outro objectivo deste invento é proporcionar um dispositivo que produza uma dosagem continua para o paciente durante um periodo de 24 horas.



- 6 -

O emplastro do presente invento exhibe 100 % de biopratibilidade, boa margem de segurança em pacientes pediátricos e geriátricos, facilidade de administração e pequena ou nenhuma irritação dérmica ou das mucosas.

O albuterol transdérmico será útil para a actual terapia da asma, mais propriamente do que para a mera profilaxia. Será útil em grupos de idade pediátrica e em populações geriátricas, ambas as quais requerem regimes de administração simples, que não necessitem nem da responsabilidade nem da memória do paciente para este aquiescer com uma administração de dosagem de 2, 3 ou 4 vezes por dia, como é muitas vezes necessário com comprimidos ou cápsulas convencionais. A terapia do albuterol transdérmico deverá ser útil depois do tratamento de um ataque agudo de asma, para prevenir a exacerbação de um tal ataque. Clinicamente, será também útil quer como um substituto para a terapia IV quer como um melhoramento em relação à terapia oral.

Para além de ser conveniente, a terapia do albuterol transdérmico terá uma margem significativa de segurança. Significativamente, uma terapia contínua, por exemplo com formulações orais de libertação sustentada, poderá ser interrompida se o nível médio de plasma for demasiado alto. Uma vez o paciente estabilizado a um nível de plasma mais baixo, o emplastro de albuterol transdérmico seria utilizável para manter níveis de plasma consistentes a um nível inferior mais desejável.

Adicionalmente, o albuterol pode ser usado como agente tocolítico (obstétrico). As dores de parto de pré-termo ocorrem em aproximadamente 10 % das gravidezes. Normalmente, os agentes β -miméticos são indicados para dores de parto de pré-termo. O albuterol é correntemente utilizado para dores de parto de pré-termo, sendo os níveis de plasma necessários para a relaxação



uterina de 8 até 33 nanogramas por mililitro. Estes níveis estão dentro da gama de libertação abrangida pelo presente invento. O emplastro de albuterol tem a vantagem potencial da segurança sobre a via IV e tem a vantagem adicional de doseamento mais uniforme em relação à via oral durante o período sensível e crítico durante o qual ocorrem as dores de parto. Esta utilização pode ser feita em associação com o repouso na cama, agentes orais e IV, ou poderá ser a terapia principal como substituição de agentes β -miméticos intravenosos. Adicionalmente, um emplastro de albuterol transdérmico pode mesmo encontrar utilização como terapia de emergência para o tratamento de urticária.

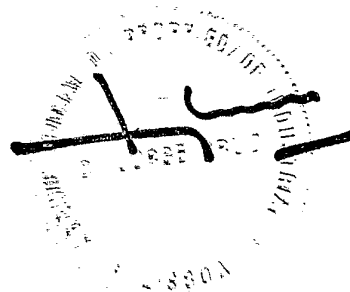
A utilidade do albuterol como broncodilatador não está limitada ao tratamento da asma. O albuterol pode também ser utilizado como broncodilatador no tratamento da bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras doenças pulmonares obstrutivas.

Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é um gráfico da transferência de albuterol versus tempo, que mostra como vários agente adjuvantes afectam o fluxo de albuterol. Pode verificar-se que o etanol foi mais eficaz em comparação com agentes da técnica anterior, tais como Azone[®] e álcool isopropílico (IPA).

A Figura 2 é o mesmo tipo de gráfico, com a excepção de todos os agentes testados serem álcoois de hidrocarbonetos normais. Pode verificar-se que o efeito do agente sobre o fluxo de albuterol aumenta com o comprimento da cadeia do álcool.

Sumário do Invento



O encorporamento mais preferido deste invento reside num emplastro de camadas múltiplas laminado para a administração transdérmica de uma droga que compreende pelo menos duas matrizes elastoméricas de espessura e área pré-determinadas; um ingrediente da droga activa completamente disperso em pelo menos uma das matrizes; e um aumentador de difusão completamente disperso em pelo menos uma das matrizes. Adicionalmente, pode convenientemente ser adicionado ao emplastro um plasticizador adequado e/ou um agente de solubilização para o ingrediente activo.

Os materiais adequados para as matrizes compreendem os seguintes polímeros:

- polietileno,
- polipropileno,
- tereftalato de polietileno,
- fluoreto de polivinilideno,
- metacrilato de polimetilo,
- copolímeros de poliuretano-poliamida,
- poli(metacrilato de 2-hidroxietilo),
- (HEMA-hidrogel),
- ésteres de acrilato de polialquilo (polímero bioadesivo),
- poliisobutileno (polímero bioadesivo),
- polidimetilsilicone com resina (polímero bioadesivo) ou
- elastómeros de silicone.

O emplastro utiliza preferivelmente um elastómero de silicone como matriz(es). Os elastómeros de silicone têm, como espinha dorsal, átomos de silício e de oxigénio alternados. As duplas ligações estão ausentes e, por conseguinte, as numerosas formas de estereoisómeros ordinariamente encontradas em borrachas de hidrocarbonetos insaturados não têm contrapartida nas

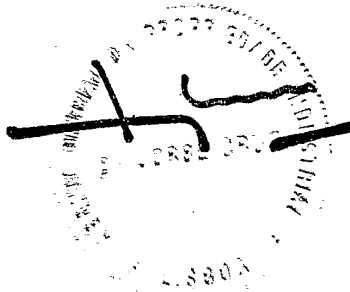


borrachas de silicone. Um elastômero de silicone especialmente útil é o SilastomerTM X7-3058, disponibilizado por Dow Corning, Inc.

No encorporamento mais preferido do invento, o ingrediente da droga activa é o albuterol, mais preferivelmente na forma de base livre.

Os aumentadores de difusão são adequadamente escolhidos de entre o grupo que compreende:

decimetilsulfóxidos,
heximetilsulfóxido,
óxido de trimetilfosfina,
N,N-dimetil-m-toluamida,
álcool tetra-hidrofurfurílico,
dimetilacetamida,
propileno-glicol,
n-metil-2-pirrolidona,
2-pirrolidona,
1-etil-2-pirrolidona,
fosfato de laurilo e sódio,
fosfato de laurilo e trietanolamina,
Poloxomer 231,
éter polioxietileno-4-laurílico,
Poloxomer 182,
Ureia,
miristato de isopropilo,
palmitato de isopropilo,
butirolactona,
vanilina,
álcool estearílico ou
os álcoois de hidrocarbonetos normais.



Os aumentadores de difusão preferidos são álcoois de hidrocarbonetos normais, sendo o aumentador de difusão mais preferido o n-dodecanol, completamente disperso em pelo menos uma das matrizes elastoméricas.

Descrição Detalhada do Invento

De acordo com este invento, é aqui produzido um emplastro adequado, em virtude dos materiais que controlam as taxas aqui empregues, para a administração controlada pré-determinada da droga à pele ou mucosa de um mamífero durante um período de tempo. Para a utilização do emplastro do invento, ele é aplicado à pele ou mucosa do paciente e deverá estar em contacto firme com elas de maneira a formar uma vedação esticada. O fluxo da droga a partir do emplastro é medido através do material do emplastro de acordo com as leis da difusão, conforme aqui discutido, a uma taxa pré-determinada. Na actuação, as moléculas da droga são continuamente removidas do emplastro, migrando através dele para a pele ou mucosa do paciente, onde a droga é absorvida e entra na circulação através da rede capilar.

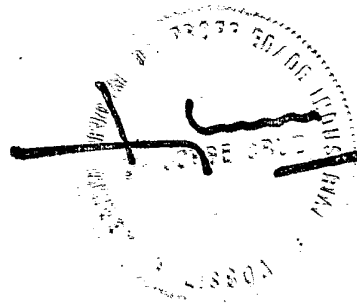
A taxa de passagem ou de permeação da droga através do material do emplastro é determinada pelo fluxo difuso das moléculas da droga, como é o caso em que o material que controla a taxa é de uma natureza sólida em que as moléculas da droga nele se podem dissolver e fluem através dele numa direcção de potencial químico mais baixo. Para este mecanismo de transferência da droga, a taxa de libertação pode ser controlada de acordo com a Primeira Lei de Fick, dependendo do desenho particular pela escolha das variáveis dependentes, tais como a difusibilidade e solubilidade da droga no meio de difusão e pela espessura do material do emplastro. O mecanismo de acção dos aumentadores de difusão presentes pode ser aumentar a difusibilidade do



ingrediente activo através da matriz ou aumentar a absorção percutânea através do tecido da pele ou da mucosa, ou ambos, e ambas as actividades deverão ser entendidas como estando ligadas ao termo "aumentador de difusão", conforme aqui utilizado.

Os elastómeros preferidos úteis no fabrico do emplastro são as borrachas de organopolissiloxano, comumente conhecidas como borrachas de silicone. As borrachas de silicone adequadas são as borrachas de silicone vulcanizáveis (curáveis) pelo calor e as borrachas de silicone vulcanizáveis à temperatura ambiente. As borrachas de silicone vulcanizáveis à temperatura ambiente requererão a utilização de um agente de cura ou catalizador. A borracha de silicone mais especialmente preferida é o SilastomerTM X7-3058, disponibilizado por Dow Corning, Inc.. Outras borrachas de silicone vulcanizáveis à temperatura ambiente estão também comercialmente disponíveis e são conhecidas na técnica. Um catalizador típico que curará a borracha de silicone à temperatura ambiente é o 2-etil-hexoato estânico, que pode estar presente numa gama desde 0,0625 até 0,5 %, sendo a quantidade mais eficiente determinável por processos bem conhecidos pelos peritos habituais na técnica. Exemplos de patentes que revelam as preparações de borrachas de silicone são as U.S. Patent Nos 2 541 137, 2 723 966, 2 863 846, 2 890 188, 2 927 907, 3 002 951 e 3 035 016. O elastómero pode estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde 25 até 95 %, numa base ponderal. Mais preferivelmente, ele pode estar presente desde 65 até 90 %, numa base ponderal.

É utilizado no emplastro do presente invento um aumentador de difusão, sendo os aumentadores de difusão mais preferidos os álcoois de hidrocarbonetos normais de um até vinte átomos de carbono. À medida que aumenta o comprimento da cadeia do álcool, aumenta até um certo ponto a eficácia do aumentador de

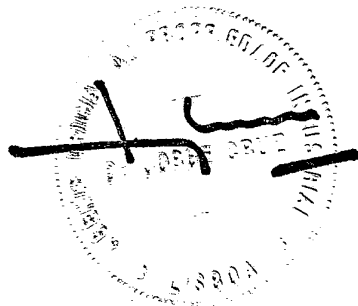


difusão. O aumentador de difusão mais preferido é o n-dodecanol. O n-dodecanol pode estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde 2 até 30 %, numa base ponderal. Mais preferivelmente, ele pode estar presente desde 3 até 7 %, numa base ponderal.

Os plasticizadores são úteis no aumento da plasticidade dos polímeros. Num encorporamento preferido do presente invento, é desejável um plasticizador adequado. Os plasticizadores preferidos incluem dióis, trióis e outros polióis. O plasticizador mais preferido é o glicerol. Quando o albuterol é a droga activa escolhida para o emplastro do presente invento, o albuterol pode actuar como um autoplástico, devido à sua porção amina.

Num encorporamento preferido do presente invento, pode ser desejável um agente de solubilização para o ingrediente activo. Os agentes de solubilização preferidos incluem do mesmo modo os álcoois de hidrocarbonetos normais, sendo o n-hexanol o agente de solubilização mais preferido (o n-hexanol pode actuar também como um plasticizador útil).

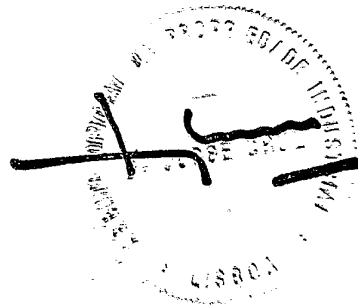
O emplastro mais preferido do presente invento compreende o SilastomerTM X7-3058 da Dow Corning, Inc., 79,55 % numa base ponderal, albuterol, 10,00 % numa base ponderal, n-dodecanol, 5,00 % numa base ponderal, glicerol, 2,50 % numa base ponderal e hexanol, 0,50 % numa base ponderal, com um catalizador de organo-estanho adequado, 0,50 % numa base ponderal (todas as percentagens são expressas como peso de ingrediente em todas as camadas para peso total de todas as camadas num emplastro de camadas múltiplas).



Todos os materiais utilizados no emplastro do presente invento, estão uniformemente dispersos através das matrizes criadas pela utilização do elastómero. A quantidade eficaz de agente activo incorporado dentro da camada da matriz para se obter o efeito terapêutico desejado variará, dependendo das dosagens desejadas, do intervalo de tempo em que o emplastro deverá permanecer sobre a pele ou sobre a mucosa do corpo e da área do emplastro. As concentrações de soro podem ser ajustadas, quer variando a concentração de albuterol no emplastro quer variando as dimensões do emplastro. Uma vez que o emplastro deste invento está desenhado para controlar a administração da droga por um período dilatado de tempo, idealmente 24 horas ou mais, não há críticas sobre o limite superior da quantidade de agente incorporado no emplastro. O limite inferior é determinado pelo facto de que devem manter-se no emplastro as quantidades suficientes para se manter a dosagem desejada.

De maneira a alcançar-se um efeito terapêutico com o albuterol num humano adulto, a concentração de albuterol no soro deverá situar-se numa gama desde 2 até 33 nanograma por mililitro e, mais preferivelmente, desde 4 até 8 nanograma por mililitro. São desejáveis de 4 até 8 nanograma por mililitro para o tratamento da broncoconstrição, e são desejáveis cerca de 8 até 33 nanograma por mililitro para a utilização do albuterol como agente tocolítico.

A taxa eficaz de libertação do agente activo para a pele ou mucosa pode situar-se numa gama desde 0,2 até 2,0 miligramas por centímetro quadrado por dia. Uma gama mais preferida situar-se-á desde 0,3 até 0,85 miligramas por centímetro quadrado por dia. A quantidade exacta dependerá da dosagem desejada assim como da condição a ser tratada. Os peritos na técnica podem prontamente determinar a taxa de permeação do ingrediente de



droga activa através do material ou combinações de material escolhidas. As técnicas padrão estão descritas na Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Volumes 5 e 9, páginas 65 até 85 e 795 até 807, 1968; e nas referências aqui citadas, a revelação das quais é aqui incorporada.

O albuterol pode estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde 2 até 30 por cento, numa base ponderal. Mais preferivelmente, ele pode estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde 5 até 25 por cento e, sendo o mais preferível, ele pode estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde 5 até 16 por cento, numa base ponderal.

Se desejado, podem ser utilizados no emplastro do presente invento vários membros de protecção oclusivos ou não oclusivos e flexíveis ou não flexíveis. As protecções adequadas incluirão celofane, acetato de celulose, etilcelulose, co-polímeros de acetato de vinilo - cloreto de vinilo, tereftalato de polietileno, nylon, polietileno, polipropileno, cloreto de polivinilideno, papel, tecido ou folha de alumínio.

Para evitar a passagem da droga para fora da superfície exposta do emplastro antes da sua utilização, a superfície pode geralmente ser coberta com uma folha ou filme de libertação protector, tal como papel encerado. Alternativamente, a superfície posterior exposta do elemento de protecção pode ser revestida com uma face de protecção de baixa adesão. Para aumentar a estabilidade dos compostos activos, o emplastro é normalmente embalado entre filmes de tereftalato de polietileno hermeticamente fechados, ou folhas de alumínio, numa atmosfera inerte, tal como de azoto gasoso.



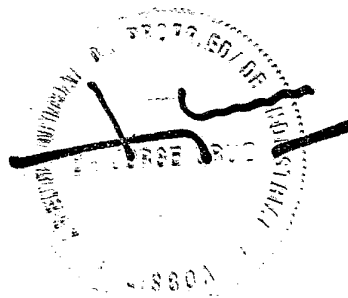
Para se utilizar o emplastro do invento, ele é aplicado à pele do paciente. O emplastro deverá ficar em contacto firme com a pele, preferivelmente formando com ela uma vedação cerrada. A droga dentro do emplastro migra através do emplastro para a pele por difusão. Quando a droga está em contacto com a pele do paciente, as moléculas da droga que são continuamente removidas da superfície exterior do emplastro migram através dele e são absorvidas pela pele, entrando na circulação através da rede capilar. O emplastro pode ser aplicado a qualquer área da pele do paciente, incluindo a mucosa oral, por exemplo, pela aplicação do emplastro ao palato ou à mucosa bucal. Em aditamento, o emplastro do invento pode ser utilizado para administrar drogas a outra mucosa do corpo, por exemplo, pode ser aplicado à mucosa vaginal, à mucosa rectal, etc..

Os seguintes exemplos são meramente ilustrativos do presente invento e não deverão ser em qualquer caso entendidos nem utilizados como limitantes do invento, porque estes exemplos e outros seus equivalentes tornar-se-ão aparentes aos peritos na técnica à luz da presente revelação e reivindicações que a acompanham.

Exemplo 1

Experiências em célula de Franz

Um rato macho rapado de oito semanas de idade foi sacrificado por deslocamento espinal e uma porção rectangular da pele abdominal foi cuidadosamente elevada e separada do tecido gorduroso aderente e do material visceral. O tecido da pele foi colocada e firmada entre os compartimentos dador e receptor de uma célula de Franz com o epitélio à face do compartimento dador. A temperatura do receptor foi mantida por um banho de água



externo a 37 °C e a solução do receptor foi agitada com um agitador magnético. O compartimento receptor foi em seguida carregado com a solução salina normal, banhando a derme do tecido da pele. Desta maneira, a derme foi lavada para remover fragmentos de células aderentes. Após duas horas, a solução receptora foi removida e substituída por solução salina recente. A seguir a isto, uma porção de almofada de 1,38 centímetros quadrados foi cortada e colada (355 Medical Adhesive, Dow Corning, Midland, MI) na espuma adesiva (Fasson, Painville, OH).

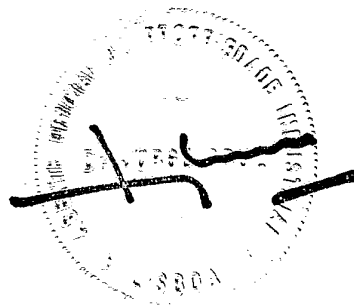
O sistema de entrega que contém a almofada e uma espuma adesiva foi em seguida aplicado no lado epidérmico da pele. Nos intervalos de tempo pré-determinados, foram removidas do porto de amostragem amostras de 300 microlitros de solução receptora e substituídas pelo volume equivalente de solução salina normal. As amostras foram filtradas e quantificadas pelo método de HPLC. As concentrações foram convertidas em quantidades, tomando em conta para o factor de diluição qual foi o volume da solução receptora (7 ml). As quantidades foram em seguida normalizadas para a área (1,38 cm²) para se calcularem as taxas de permeação da pele (mg.cm⁻².dia⁻¹) (Tabela I).

Experiências de análise do resíduo da almofada

A análise do resíduo da almofada foi conduzida simultaneamente com as experiências farmacocinéticas em macacos.

Experiências de dissolução

Cortou-se uma almofada de 8 centímetros quadrados que foi montada num recipiente do aparelho de teste de dissolução de Hansen, expondo 4 centímetros quadrados de área. O aparelho de teste foi reunido e o teste foi conduzido utilizando água como



meio de dissolução a 37 °C. O meio de dissolução foi agitado a 50 rpm e foram removidas amostras de cinco mililitros do ponto de amostragem a intervalos periódicos. Estas foram em seguida analisadas pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). Os picos cromatográficos foram quantificados utilizando um método de altura do pico para determinação das concentrações. Estas foram em seguida convertidas em quantidades, tomando em conta para o factor de diluição qual foi o volume do meio de dissolução (300 ml). As quantidades foram normalizadas para a área (4 cm²), para se calcularem as taxas de dissolução (mg.cm⁻².dia⁻¹) (Tabela II).

Após jejum durante a noite, prenderam-se macacos a cadeiras e as áreas do tórax foram tosquiadas para se remover o pelo. A superfície da pele foi em seguida limpa com solução de álcool isopropílico. Uma porção de quatro centímetros quadrados da almofada foi em seguida cortada e colada no centro do suporte adesivo. O sistema de libertação e entrega que contém estes dois componentes foi em seguida aplicado sobre a área do peito, apertando suavemente para uma adesão adequada. Após vinte e quatro horas, o sistema de libertação foi cuidadosamente removido dos macacos e a almofada foi separada do suporte adesivo. O conteúdo inicial de albuterol foi estimado a partir do peso da almofada, da uniformidade do conteúdo e da carga percentual. O conteúdo residual na almofada foi determinado extraíndo-o da almofada com acetona. Os extractos foram analisados pelo método de HPLC para se determinar o albuterol residual na almofada. A partir do conteúdo inicial e final de albuterol na almofada, foram calculadas as suas perdas e, conseqüentemente, as taxas de libertação in vitro (mg.cm⁻².dia⁻¹). Estão listadas na Tabela III.



Perfis temporais da concentração no soro depois da administração intravenosa

Quatro fêmeas de macacos rhesus, #388, #391, #423 e #430, foram utilizadas num plano de cruzamento para experiências de bioadequabilidade da almofada e IV. Foram removidas de cada macaca amostras de sangue de 7 ml no dia anterior à experiência, centrifugadas para separar o soro e guardadas a -20°C até se fazer a análise. Esta amostra de soro foi utilizada para se fazerem brancos e padrões. A seguir a isto os macacos jejuaram durante a noite e foram sentados e presos em cadeiras antes da injeção intravenosa. O albuterol foi dissolvido em solução salina normal (cloreto de sódio a 0,9 %) de uma maneira tal que a dose foi de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para 1 ml/kg em injeção. As soluções de albuterol foram em seguida injectadas na veia safena. Foram colhidas amostras de sangue de cinco mililitros às 0,00, 0,08, 0,17, 0,33, 0,75, 1,00, 1,5, 2,00, 3,00, 4,00 e 5,00 horas a seguir à injeção de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$. O soro foi separado do sangue via centrifugação e guardado a -20°C até ser analisado.

Perfis temporais da concentração no soro depois da administração da almofada transdérmica

Após jejum durante a noite, no dia da experiência prenderam-se os macacos em cadeiras e as áreas do tórax foram tosquiadas para se remover o pelo, evitando qualquer lesão do tecido da pele. A superfície da pele foi esfregada com uma mecha embebida em álcool isopropílico e, em seguida, uma porção de 4 centímetros quadrados da almofada foi aplicada à área do tórax durante 24 horas e foi removida conforme anteriormente se descreveu. A seguir à aplicação da almofada, foram colhidas amostras de sangue às 0,00, 0,5, 1,00, 1,50, 3,00, 5,00, 7,00, 12,00,



24,00, 31,00 e 48,00 horas, e estas foram centrifugadas para separar o soro e guardadas a -20°C até serem analisadas.

Análise das amostras de soro

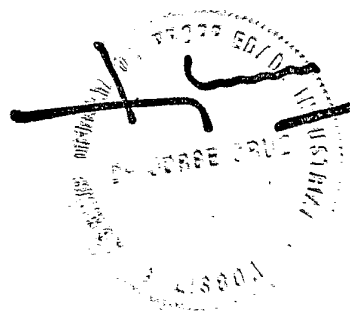
O albuterol do soro e o sulfato de bameitano padrão interno foram extractados para clorofórmio para se removerem as substâncias de interferência polar e reextractados para a fase aquosa para se eliminarem os materiais não polares. Os extractos aquosos foram analisados por um método de HPLC - Fluorescência. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados por métodos farmacocinéticos convencionais bem conhecidos dos peritos habituais na técnica.

Resultados

A seguir à injeccção IV de dose de albuterol de $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$, as meias vidas iniciais obtidas foram de 6,0 minutos. Semelhantemente, as meias vidas terminais foram de 135,6 minutos.

O volume do compartimento central foi de $362,46\ \text{ml}/\text{kg}$ após doses de $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$. As concentrações da droga no soro observadas após dosagem IV de $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ são listadas na tabela IV em ng/ml .

Os dados temporais da concentração no soro e os parâmetros farmacocinéticos de albuterol obtidos após aplicação da almofada transdérmica são mostrados nas Tabelas V e VI. O decurso do tempo do albuterol transdérmico mostrou uma diminuição constante até às 12 horas (t_{ss}) a seguir à aplicação da almofada de camada dupla. Depois disso, as concentrações em regime constante foram mantidas até a almofada ser removida às 24 horas. Contudo, nos macacos 423 e 430 as concentrações foram mais altas



às 24 horas do que às 12 horas. Uma vez que não foram colhidas amostras de sangue entre estes intervalos de tempo, foi difícil estabelecer o tempo necessário para se alcançar o regime constante (t_{ss}). No entanto, em todos os macacos as concentrações da droga diminuíram rapidamente depois da almofada ter sido removida, sem permanecer nenhuma concentração mensurável às 48 horas.

A comparação das taxas de libertação in vitro, obtidas a partir da análise do resíduo da almofada, com as taxas de absorção in vivo, K_0 , calculadas a partir dos parâmetros farmacocinéticos, é feita na Tabela VII.

A comparação entre os parâmetros in vitro - in vivo das almofadas de albuterol é dada na Tabela VIII. As concentrações de soro hipotéticas foram calculadas a partir do K_0 e do desimpedimento (CI) nos macacos e, em seguida, extrapoladas para um humano de 70 kg (Tabela IX).

As relações dose versus área sob a curva que se seguem à aplicação transdérmica e intravenosa de albuterol é dada na Tabela X.



TABELA I

CONSTANTES DA TAXA DE PERMEACÃO DA PELE DO RATO RAPADO
(mg.cm⁻².dia⁻¹)

Almofada de Camada Dual

0,38,	0,49,	0,40
0,43,	0,41,	0,50
0,47,	0,50	

MÉDIA: 0,45

D.P.: 0,05

TABELA II

CONSTANTES DA TAXA DE DISSOLUÇÃO DA ALMOFADA
(mg.cm⁻².dia⁻¹)

Almofada de Camada Dual

2,52,	2,09,	2,49
-------	-------	------

MÉDIA: 2,37

D.P.: 0,25

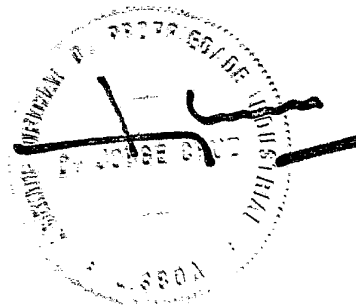


TABELA III

ANALISE DA ALMOFADA RESIDUAL APÓS APLICAÇÃO A PELE DE MACACO

<u>Parâmetro</u>	<u>Almofada de Camada Dual</u>
Quantidade inicial (mg.cm ⁻²)	5,56 (1,30)*
Quantidade residual (mg.cm ⁻²)	3,60 (0,82)
Taxa de libertação in vitro (mg.cm ⁻² .dia ⁻¹)	1,96 (0,46)

(*) O número entre parêntesis é o desvio padrão da
meio.

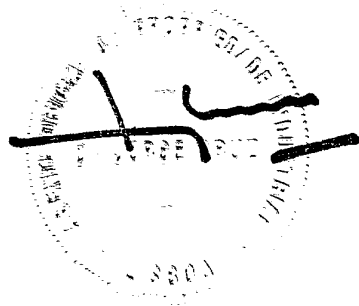


TABELA IV

DADOS TEMPORAIS DA CONCENTRAÇÃO DO SORO A SEGUIR A INJEÇÃO
INTRAVENOSA DE 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DE ALBUTEROL EM MACACOS RHESUS
(ng/ml)

<u>Macaco</u> <u>#388</u>	<u>Macaco</u> <u>#391</u>	<u>Macaco</u> <u>#423</u>	<u>Macaco</u> <u>#430</u>	<u>Média</u>	<u>D.P.</u>
0,00	0,00	0,00	0,00		
102,00	73,60	84,30	73,00	57,72	38,83
40,70	56,90	46,80	45,00	47,35	8,40
23,70	39,70	29,10	31,60	31,02	6,65
13,20	17,90	19,60	16,60	16,82	2,71
10,60	18,70	14,30	13,80	14,35	3,33
8,00	12,50	14,60	11,20	11,58	2,76
8,74	11,50	12,70	9,65	10,65	1,78
5,63	7,55	12,30	8,32	8,45	2,80
5,43	6,33	7,84	6,04	6,41	1,02
6,82	4,53	7,59	4,13	5,77	1,70

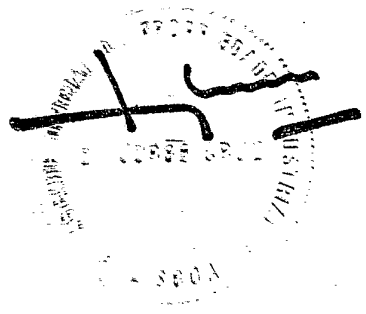


TABELA V

DADOS TEMPORAIS DA CONCENTRAÇÃO DO SORO A SEGUIR A APLICAÇÃO
TRANSDÉRMICA DA ALMOFADA DE CAMADA DUAL DE ALBUTEROL
EM MACACOS RHESUS

<u>Macaco</u> <u>#388</u>	<u>Macaco</u> <u>#391</u>	<u>Macaco</u> <u>#423</u>	<u>Média</u>	<u>D.P.</u>
0,000	0,287	0,000		
0,000	0,000	0,000		
0,000	0,000	0,000		
0,000	0,000	0,779	0,26	0,45
1,270	2,270	8,790	4,11	4,08
24,200	14,900	25,100	21,40	5,64
44,700	22,200	33,200	33,36	15,91
59,500	42,900	53,400	51,60	7,95
59,300	68,100	65,600	64,33	4,53
10,900	26,900	33,300	23,70	11,54
0,000	0,000	0,000	0,00	0,00

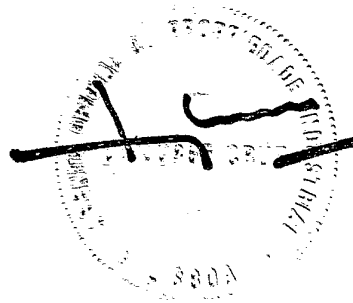


TABELA VI

MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS
OBTIDOS DEPOIS DA APLICAÇÃO TRANSDÉRMICA DAS ALMOFADAS
DE CAMADA DUAL DE ALBUTEROL EM MACACOS RHESUS (n=4)

<u>Parâmetro</u>	<u>Média</u>	<u>DE</u>
Peso	5,33	0,20
AUC (ng.ml ⁻¹ .h)	1500,80	191,47
C _{ss} (12-24 h) (ng.ml ⁻¹)	57,90	2,16
K ₀ (mg.dia ⁻¹ .cm ⁻²)	1,09	0,23

AUC = Área Sob a Curva

C_{ss} = Concentração no Soro em Regime Constante

K₀ = Constante da Taxa de Absorção In Vivo

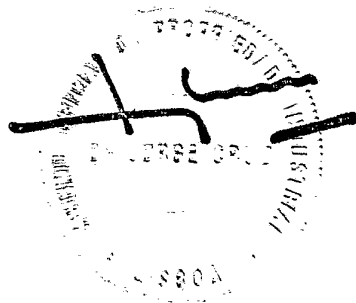


TABELA VII

COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS IN VITRO - IN VIVO OBTIDOS A SEGUIR A
ANÁLISE DO RESÍDUO DA ALMOFADA COM AS TAXAS DE ABSORÇÃO IN VIVO
DAS ALMOFADAS DE CAMADA DUAL DE ALBUTEROL EM MACACOS

<u>Sujeito</u>	<u>Taxa de libertação in vitro</u> ($\text{mg.cm}^{-2}.\text{dia}^{-1}$)	K_0 ($\text{mg.cm}^{-2}.\text{dia}^{-1}$)
(Camada) Macaco #423	1,04	0,92
(Dual) Macaco #430	0,96	1,03



TABELA VIII

COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS IN VITRO DE ALMOFADAS DE ALBUTEROL

<u>Parâmetro</u> (mg.cm ⁻² .dia ⁻¹)	<u>Camada Dual</u>	
	<u>Média</u>	<u>D.P.</u>
Constante da taxa de dissolução	2,37	0,25
Constante da taxa de permeação da pele de rato rapado	0,45	0,05
contante da taxa de permeação da pele de macaco	1,95	0,45

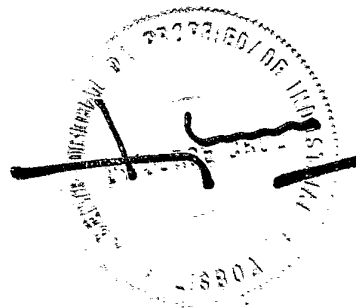


TABELA IX

CONCENTRAÇÕES NO SORO HIPOTÉTICAS APÓS A APLICAÇÃO
DE ALMOFADAS DE ALBUTEROL NUM HUMANO DE 70 kg

<u>Dimensão da Almofada (cm²)</u>	<u>Concentração no Soro (ng.ml⁻¹)</u>
	Canada Dual
4,0	3-5
8,0	6-10
16,0	12-20

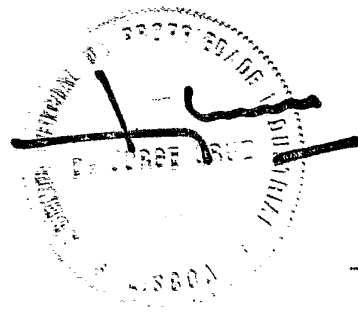


TABELA X

COMPARAÇÃO DA DOSE COM A AREA SOB A CURVA APÓS A APLICAÇÃO
INTRAVENOSA E TRANSDÉRMICA DE ALBUTEROL EM MACACOS RHESUS

Identificação dos Macacos

<u>Parâmetro</u>	<u>#388</u>	<u>#391</u>	<u>#423</u>	<u>#430</u>
Dose Intravenosa (mg.kg ⁻¹)	0,05	0,05	0,05	0,05
Dose Transdérmica (mg.kg ⁻¹)	0,38	0,39	0,77	0,72
AUC Área sob a curva após adminis- tração intravenosa (ng.ml ⁻¹ .h)	70,69	85,72	106,39	73,96
AUC Área sob a curva após adminis- tração transdérmica (ng.ml ⁻¹ .h)	711,51	777,2	1534,52	1259,29



Exemplo 2

Pode ser feita uma formulação em camada dupla que tem duas camadas de dodecanol e albuterol discretas e separadas.

A mistura da camada de albuterol, de 100 g, foi preparada com 74,00 g de Dow XT-3058 SilastomerTM, 20 g de albuterol, 5,0 g de glicerol, 1,0 g de hexanol e catalizador.

A camada de dodecanol, de 100 g, foi preparada com 90,0 g de Dow XT-3058 SilastomerTM, 10 g de dodecanol e catalizador.

Para cada uma das camadas, o catalizador foi misturado com o Silastomer num almofariz limpo de acordo com métodos bem conhecidos dos peritos habituais na técnica.

Num almofariz limpo foi feita uma fina pasta de albuterol, hexanol e glicerol. Uma porção da primeira mistura de silastómero-catalizador é completamente misturada com a pasta de albuterol. A seguir a isto, as duas porções que restaram da primeira mistura de silastómero-catalizador são misturadas, cada uma por sua vez, com a pasta de albuterol. A camada de dodecanol foi preparada misturando o dodecanol com a outra mistura de silastómero-catalizador.

As massas resultantes das camadas de albuterol e dodecanol foram processadas separadamente como se segue. Cada massa foi passada através de um moinho de triplo tambor para se obter uma mistura homogênea. Cada uma das misturas foi em seguida colocada entre duas folhas de filme plástico Mylar e passadas através de dois tambores de alumínio de um aparelho de



moldagem de filme. Cada um dos conjuntos é em seguida curado num forno a 100 °C durante 10 minutos.

Os filmes das camadas de albuterol e dodecanol curados foram cortados em partes, medindo cada peça quatro centímetros quadrados. A camada de dodecanol foi colocada por cima da camada de albuterol. O lado da camada de dodecanol que não está em contacto com a camada de albuterol foi colada a um emplastro de quatro centímetros quadrados de folha de alumínio. A superfície da folha que não está em contacto com a camada de dodecanol foi em seguida aderida a um emplastro de espuma impregnada de adesivo.

Exemplo 3

Foi preparada uma formulação da almofada de albuterol de 100 g com 71,90 g de Dow XT-3058 SilastomerTM, 16 g de albuterol, 10 g de n-dodecanol, 1,75 g de glicerol, 0,35 g de hexanol e catalizador X7-3075 disponibilizado por Dow Corning.

Num almofariz limpo o catalizador foi misturado com silastómero numa diluição geométrica de acordo com métodos bem conhecidos dos peritos habituais na técnica.

Num almofariz limpo foi feita uma fina pasta de albuterol, dodecanol, hexanol e glicerol. Uma porção da mistura de silastómero-catalizador foi completamente misturada com a pasta de albuterol. A seguir a isto, as duas porções que restaram da mistura de silastómero-catalizador foram misturadas, cada uma por sua vez, com a pasta de albuterol.

A massa resultante foi passada através de um moinho de triplo tambor para se obter uma mistura homogênea. A mistura foi em seguida colocada entre duas folhas de filme plástico Mylar e



passada através de tambores de alumínio gémeos de um aparelho de moldagem de filme bem conhecido dos peritos habituais na técnica. A espessura do conjunto pode ser ajustada manipulando a abertura entre os dois tambores. O conjunto resultante foi em seguida curado num forno a 100 °C durante 10 minutos.

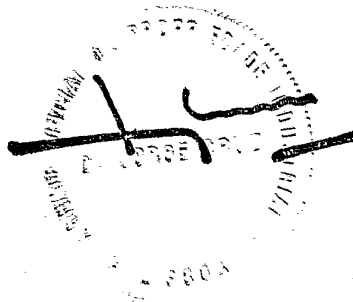
O filme curado foi cortado em peças de quatro centímetros quadrados e cada peça foi grudada a um emplastro de quatro centímetros quadrados de folha de alumínio. A superfície da folha que não está em contacto com a almofada foi em seguida grudada a um emplastro de espuma impregnada de adesivo.

Pode ser feito um qualquer número destas camadas de albuterol/dodecanol integradas que são laminadas num emplastro colocando simplesmente as camadas por cima umas das outras pelo método do Exemplo 2.

Os agentes terapêuticamente activos que produzem uma actividade sistémica e que podem ser libertados e entregues pelo presente invento são, por exemplo, e sem limitação, anti-infecciosos, por exemplo lomefloxacina e pentamidina, antibióticos, por exemplo, metronidizole, hormonas, antipiréticos, antidiabéticos, agentes de dilatação das coronárias, glicosídeos, espasmolíticos, anti-hipertensores, por exemplo, verapamil ou os seus enantiómeros ou betaxolol, agentes psicoactivos, por exemplo, zolpidem, ciclosserina ou milacemida, corticosteróides, analgésicos, contraceptivos, drogas anti-inflamatórias não esteróides, por exemplo, oxaprozen, anticolinérgicos, simpatolíticos, simpatomiméticos, agentes vasodilatadores, anticoagulantes, antiarrítmicos, por exemplo, disopiramida ou disobutamida, ou prostaglandinas que têm várias actividades farmacológicas, por exemplo, misoprostol ou enisoprost.



Ainda que o invento tenha sido descrito e ilustrado com referência a alguns seus encorporamentos preparados, os peritos na técnica apreciarão que várias mudanças, modificações e substituições podem ser aqui feitas sem se afastarem do espírito, alcance e âmbito do invento. Do mesmo modo, as respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com e dependendo dos compostos activos particulares escolhidos. Pretende-se, por conseguinte, que o invento seja apenas limitado pelo âmbito e alcance das reivindicações que o acompanham e que estas reivindicações sejam interpretadas tão amplamente quanto seja razoável.



Reivindicações:

1ª. Emplastro de camada múltipla para a administração transdérmica de uma droga que compreende:

- a. pelo menos duas matrizes de elastómero de área e espessura pré-determinadas;
- b. um ingrediente da droga activa completamente disperso em pelo menos uma das matrizes; e
- c. um aumentador de difusão completamente disperso em pelo menos uma das matrizes.

2ª. Emplastro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, adicionalmente, compreender um plasticizador.

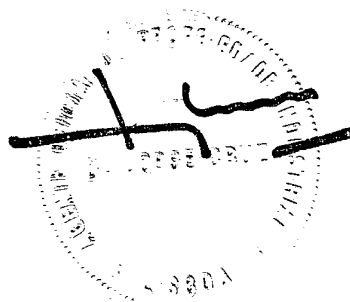
3ª. Emplastro de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o plasticizador compreender glicerol.

4ª. Emplastro de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por, adicionalmente, compreender um solubilizador.

5ª. Emplastro de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o referido solubilizador compreender n-hexanol.

6ª. Emplastro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, adicionalmente, compreender um catalisador de cura para o referido elastómero.

7ª. Emplastro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido aumentador de difusão ser um álcool de hidrocarboneto normal.



8a. Emplastro de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o referido álcool ser n-dodecanol.

9a. Emplastro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido ingrediente de droga activa ser um agonista do receptor β_2 adrenérgico.

10a. Emplastro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido ingrediente de droga activa ser um broncodilatador.

11a. Emplastro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido ingrediente de droga activa ser albuterol.

12a. Emplastro de camada múltipla para a administração transdérmica de uma droga, caracterizado por compreender:

- a. pelo menos duas matrizes de elastómero de silicone de área e espessura pré-determinadas;
- b. uma quantidade farmacologicamente suficiente de albuterol, completamente dispersa em pelo menos uma das referidas matrizes; e
- c. n-dodecanol como um aumentador de difusão para o referido albuterol, completamente disperso em pelo menos uma das referidas matrizes.

13a. Emplastro de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o referido elastómero estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde cerca de 45 até cerca de 95 por cento, numa base ponderal.



14a. Emplastro de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o referido elastômero estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde cerca de 55 até cerca de 90 por cento, numa base ponderal.

15a. Emplastro de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o referido albuterol estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde cerca de 2 até cerca de 30 por cento, numa base ponderal.

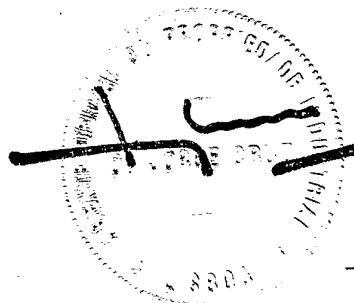
16a. Emplastro de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o referido albuterol estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde cerca de 5 até cerca de 25 por cento, numa base ponderal.

17a. Emplastro de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por o referido albuterol estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde cerca de 6 até cerca de 16 por cento, numa base ponderal.

18a. Emplastro de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o referido albuterol estar presente numa quantidade de cerca de 10 por cento, numa base ponderal.

19a. Emplastro de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o referido n-dodecanol estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde cerca de 2 até cerca de 30 por cento, numa base ponderal.

20a. Emplastro de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por o referido n-dodecanol estar presente numa quantidade que se situa numa gama desde cerca de 3 até cerca de 7 por cento, numa base ponderal.



21B. Emplastro de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o referido n-dodecanol estar presente numa quantidade de cerca de 5 por cento, numa base ponderal.

22B. Emplastro de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por estar capacitado para a libertação do referido ingrediente de droga activa numa razão de libertação que se situa numa gama desde cerca de 0,2 até cerca de 2 miligramas por centímetro quadrado de área de emplastro por dia.

23B. Emplastro de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por estar capacitado para a libertação do referido ingrediente de droga activa numa razão de libertação que se situa numa gama desde cerca de 0,3 até cerca de 0,85 miligramas por centímetro quadrado de área de emplastro por dia.

24B. Método de administração de uma droga simpatomimética a um mamífero com necessidade dele, caracterizado por compreender o passo de administração à pele ou áreas de mucosas do referido mamífero de um emplastro de administração transdérmica como o de acordo com a reivindicação 1, de modo a obter-se uma concentração de ingrediente activo no soro na gama de entre cerca de 2 até cerca de 33 nanogramas por mililitro.

25B. Método de tratamento de constricção bronqueal num mamífero com necessidade dele, caracterizado por compreender o passo de aplicação à pele ou áreas de mucosas desse animal do emplastro de reivindicação 1, de modo a obter-se uma concentração de ingrediente activo no soro na gama de entre cerca de 2 até cerca de 33 nanogramas por mililitro.

26B. Método de atrasar as contracções uterinas prematuras numa mamífera grávida com necessidade dele, caracterizado por



compreender o passo de aplicação à pele ou áreas de mucosas dessa mamífera do emplastro da reivindicação 1, de modo a obter-se uma concentração de ingrediente activo no soro na gama de entre cerca de 2 até cerca de 33 nanogramas por mililitro.

27ª. Método de tratamento de urticária num mamífero com necessidade dele, caracterizado por compreender o passo de aplicação à pele ou áreas de mucosas desse mamífero do emplastro da reivindicação 1, de modo a obter-se uma concentração de ingrediente activo no soro na gama de entre cerca de 2 até cerca de 33 nanogramas por mililitro.

Lisboa, 22 de Outubro de 1990

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

Perfil de transferência de massa de albuterol utilizando células de Franz e ratos totalmente rapados

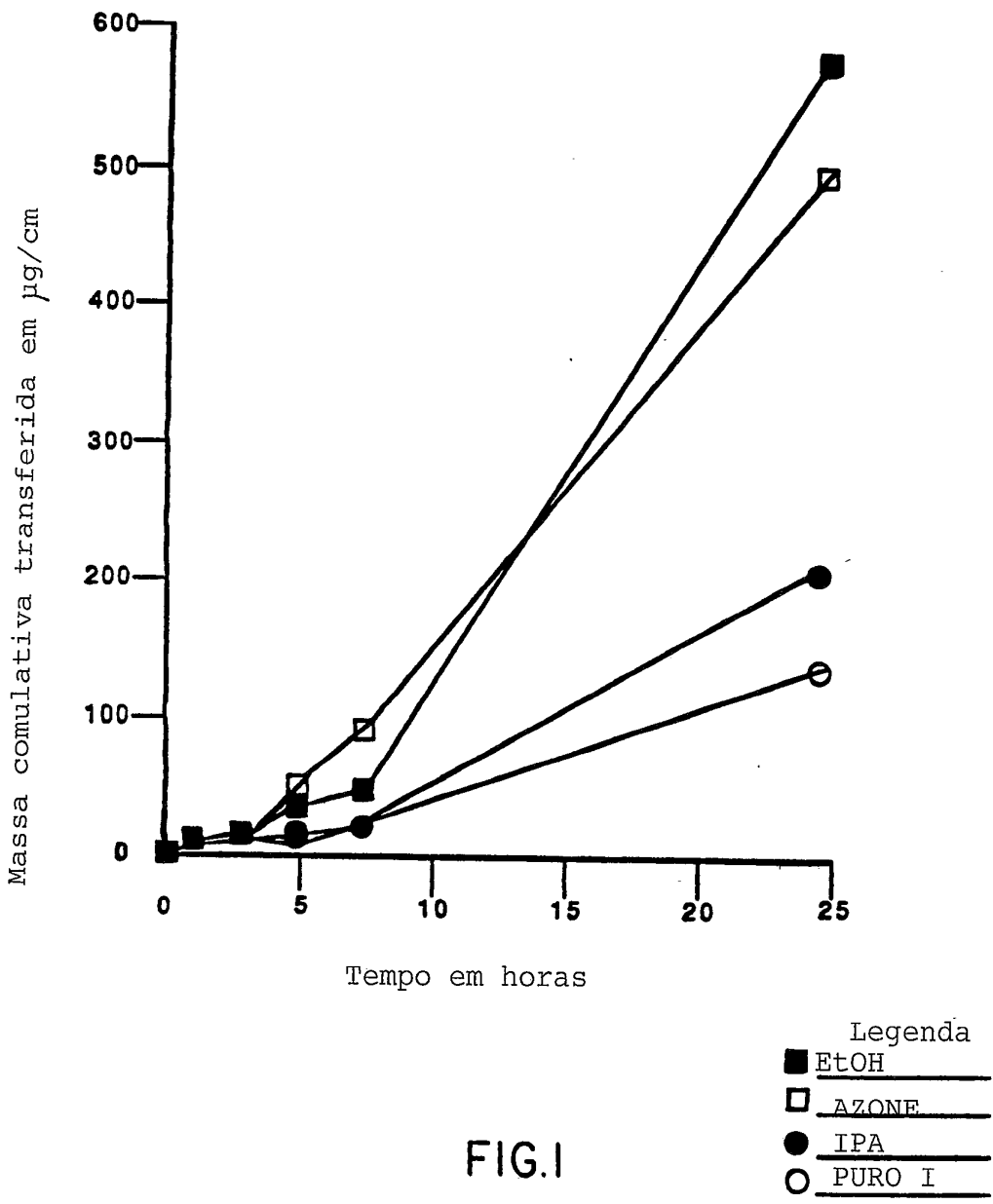


FIG. I

Perfil de transferência de massa de albuterol utilizando células de Franz e ratos totalmente rapados

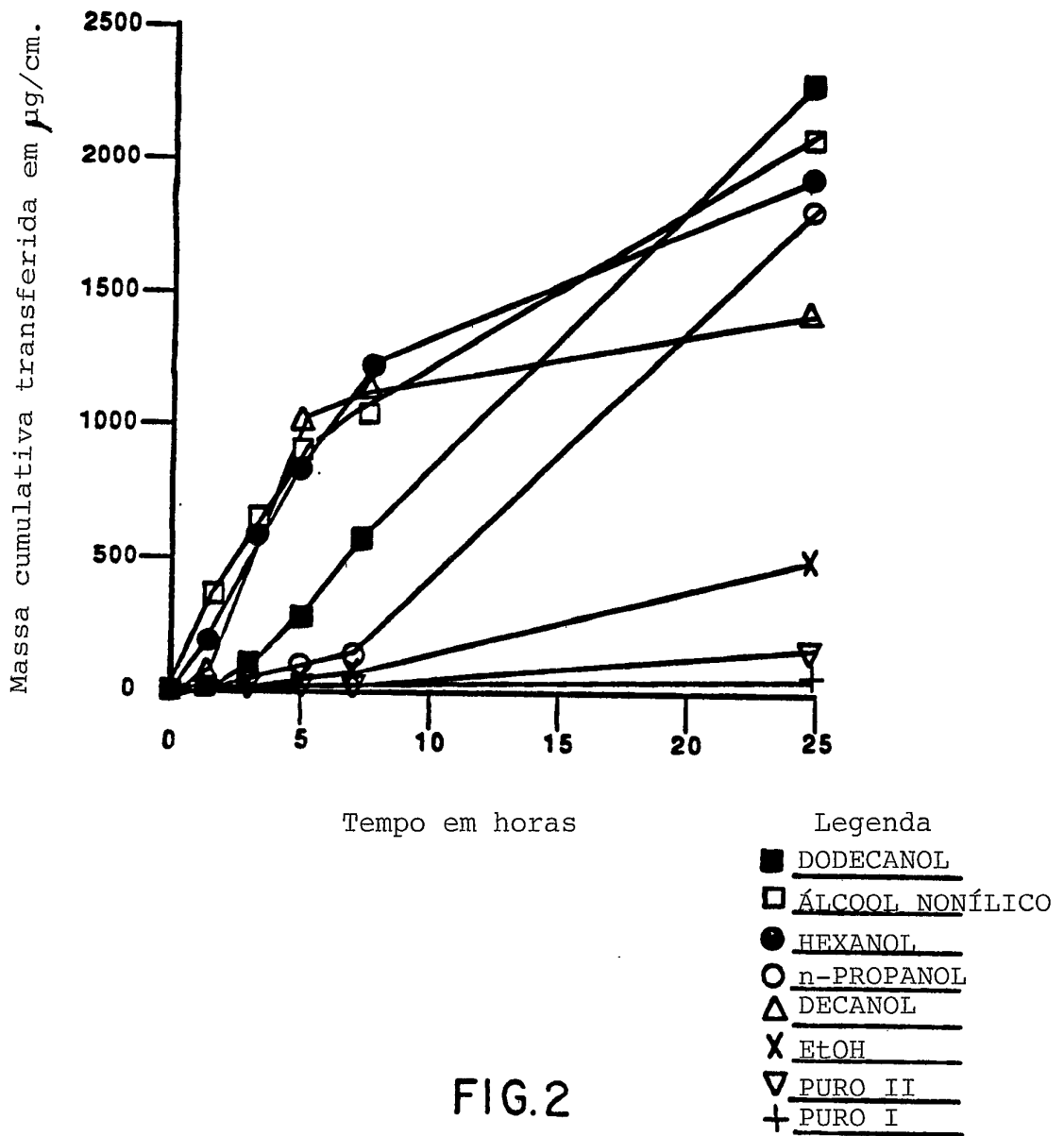


FIG.2