



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

(21) **PI0608067-7 A2**

(22) Data de Depósito: 28/02/2006
(43) Data da Publicação: 09/11/2010
(RPI 2079)



(51) Int.Cl.:

A61K 9/70
A61K 47/32
A61K 47/34
A61K 31/465

(54) Título: **MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UM SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO E SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO**

(30) Prioridade Unionista: 07/03/2005 DE 102005010255.7

(73) Titular(es): LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

(72) Inventor(es): Klaus Schumann, Reinhold Meconi

(74) Procurador(es): Martinez & Moura Barreto S/S Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006001840 de 28/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/094681 de 14/09/2006

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UM SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO E SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO A presente invenção se refere a um Sistema terapêutico transdérmico que é livre de constituintes fibrosos, e a um método para a preparação do referido sistema terapêutico transdérmico, em cujo método de preparação contendo a substância ativa é aplicado por um método de impressão sobre a camada adesiva sensível a pressão do sistema terapêutico transdérmico.



PI0608067-7

1/15

"MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UM SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO E
SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO"

A presente invenção se refere a Sistemas terapêuticos transdérmicos (TTSs) e a métodos para a produção dos
5 mesmos. Mais particularmente, a presente invenção se refere a Sistemas terapêuticos transdérmicos que não contêm quaisquer constituintes fibrosos.

A presente invenção adicionalmente se refere a métodos para a produção de Sistemas terapêuticos transdérmicos
10 onde os referidos Sistemas são produzidos sem o uso de constituintes fibrosos e são abastecidos com a substância ativa pelo método de impressão.

Os sistemas terapêuticos transdérmicos são Sistemas para a administração controlada das substâncias farmacêuticas
15 ativas por meio da pele. Os mesmos foram usados por algum tempo para o tratamento das diversas doenças, tanto físicas como disfunções mentais, complacentes e indisposições. Os Sistemas terapêuticos transdérmicos são produtos em camadas na forma de bandagens, que compreendem uma camada de apoio impermeável à
20 substância ativa, pelo menos uma camada reservatório que contém a substância ativa ou camada matriz, possivelmente uma membrana que controla o coeficiente de liberação da substância ativa, e uma camada de proteção destacável, que é retirada do sistema terapêutico transdérmico (TTS) antes da última ser usada.

25 Para fixar o Sistema terapêutico transdérmico à pele e garantir uma administração controlada da substância ativa, o sistema terapêutico transdérmico (TTS) é proporcionado com uma camada adesiva sensível a pressão. A referida camada adesiva sensível a pressão pode ser idêntica à camada matriz contendo a
30 substância ativa voltada para a pele, mas pode também ser

proporcionada em adição à mesma se a camada contendo a substância ativa (voltada para a pele) ou a membrana opcionalmente proporcionada, não for adesiva sensível a pressão.

Sistemas terapêuticos transdérmicos comumente usados
5 são aqueles que apresentam um reservatório contendo uma substância ativa produzida a partir de um tecido não tecido ou um papel, ou seja, de um material fibroso. O sistema terapêutico transdérmico (TTS) contendo nicotina Nicotinell® pode ser mencionado como um exemplo para os referidos Sistemas
10 terapêuticos transdérmicos. Os referidos sistemas terapêuticos transdérmico (TTSs) compreendendo um não tecido podem ser produzidos, por exemplo, de acordo com o método descrito na patente européia No. EP 0 261 402 A1.

A camada de apoio do sistema terapêutico
15 transdérmico (TTS) deve ser impermeável à substância ativa contida no sistema terapêutico transdérmico (TTS) de modo a evitar a saída indesejável da substância ativa a partir do lado do sistema terapêutico transdérmico (TTS) que é desviado da pele. Os materiais usados para este fim são, em particular, folhas de
20 metal, filmes plásticos especiais assim como os laminados compósitos dos referidos materiais. Os materiais mais frequentemente usados são os laminados compósitos de alumínio, e os materiais plásticos tais como tereftalato de polietileno. A vantagem dos referidos laminados compósitos é que as folhas de
25 alumínio podem ser produzidas em baixo custo e são impermeáveis a quase todas as substâncias farmacologicamente ativas. Ademais, as folhas de alumínio são impermeáveis à luz, o que proporciona uma proteção confiável contra luz, em particular para as substâncias ativas sensíveis a luz.

30 Uma desvantagem dos Sistemas terapêuticos

transdérmicos que são proporcionados com uma camada de apoio que compreendem uma folha de alumínio e/ou filme plástico colorido consistem em que os mesmos invariavelmente são visualmente conspícuos à pele do usuário. Mesmo se o sistema terapêutico transdérmico (TTS) aderido à pele do usuário possa ser coberto pelas roupas, há o perigo de que o sistema terapêutico transdérmico (TTS) dotado da referida camada de apoio obtenha pouca aceitação da parte do usuário.

Por este motivo, os sistema terapêutico transdérmico (TTS) se tornaram recentemente disponíveis que compreendem uma camada de apoio transparente e onde as outras camadas também são permeáveis a luz. Em uso, os referidos sistema terapêutico transdérmico (TTS) são quase invisíveis contra a pele à qual se aderem uma vez que a cor natural da pele do usuário é visível através do sistema terapêutico transdérmico (TTS).

Método para a produção de Sistemas terapêuticos transdérmicos dotados de uma camada de apoio transparente é descrito na patente norte-americana No. 5.626.866. No presente método, uma substância ativa contendo gel é produzida a partir da substância ativa, uma mistura de diferentes intensificadores de permeação e um agente gelatinizante, e é extrudado entre as duas camadas de adesivo. Subsequentemente, bandagens individuais contendo substância ativa são estampadas a partir do laminado produzido contendo a substância ativa.

O pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 00/37058 A1 descreve um sistema terapêutico transdérmico (TTS) de nicotina transparente que exhibe um índice de opacidade de 17,04% e 19,66%, respectivamente. Os mesmos são produzidos de acordo com o método descrito na patente norte-americana No. 5.004.610. Scotchpak® 1220 da 3M Company, ou Saranex® da Dow

Chemical Company são usados como as camadas de apoio transparentes. Ademais, um filme produzido de Baranes® pode também ser usado como a camada de apoio transparente; Baranes® é um material de copolímero de enxerto de 73% a 77% de acrilonitrila e cerca de 27% a 23% de metacrilato, que é produzido na presença de 85 a 18% em peso de copolímeros de butadieno/acrilonitrila contendo cerca de 70% em peso de unidades poliméricas com base em butadieno.

Para produzir sistema terapêutico transdérmico (TTS) contendo nicotina, o método de impressão de acolchoamento conhecido da patente européia No. EP 0 303 025 A1 pode ser empregado. No referido processo, quantidades de 91 mg de solução são impressas em uma superfície de adesivo sensível a pressão de acrilato usando um acolchoamento de borracha de espuma de silicone oval de dureza shore de 6 e 50% em peso de solução de nicotina em Miglyol® 821.

Finalmente, da patente alemã DE 44 00 769, um método para a produção de formas de administração em forma de folha é conhecido onde uma preparação com capacidade de fluxo é transferida, com grande precisão, sobre um substrato não tecido de área definida por meio de uma placa de distribuição de um dispositivo de aplicação, a referida placa de distribuição sendo proporcionada com pelo menos uma passagem e o referido substrato sendo trazido em contato com a referida placa de distribuição.

É o objetivo da presente invenção proporcionar um Sistema terapêutico transdérmico e um método para a produção do mesmo onde os inconvenientes acima descritos são evitados. Mais particularmente, o objetivo é proporcionar um sistema terapêutico transdérmico (TTS) livre de fibras assim como um método de impressão para a sua produção.

Este objetivo é alcançado por um sistema terapêutico transdérmico que pode funcionar sem constituintes fibrosos.

Em uma modalidade preferida, o sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção compreende
5 uma camada de apoio permeável a luz e impermeável a substância ativa, pelo menos uma camada adesiva sensível a pressão permeável a luz, sobre a qual uma preparação contendo a substância ativa foi aplicada, e uma camada de proteção destacável. O referido sistema terapêutico transdérmico (TTS) é caracterizado pelo fato
10 de ser livre de constituintes fibrosos. Quaisquer camadas de reservatório opcionalmente presentes ou camadas de matriz são também livres de fibras e permeáveis a luz. Consequentemente, a presente modalidade do sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção consiste exclusivamente em camadas
15 permeáveis a luz e é livre de constituintes fibrosos.

Uma camada permeável a luz é entendida ser uma camada transparente ou translúcida. Uma camada transparente permite que a luz passe através da mesma quase sem impedimento, enquanto que uma camada translúcida permite que a maior parte da
20 luz passe através mas dispersa a luz difusamente. As camadas da modalidade preferida do sistema terapêutico transdérmico (TTS) da presente invenção são claras (totalmente) transparentes. Mas pelo menos uma das camadas do sistema terapêutico transdérmico (TTS) da presente invenção pode também ser colorida ou, em virtude das
25 porções de pigmentos orgânicos e/ou inorgânicos coloridos - colorida de modo que um grau de sua transparência depende do comprimento de onda da luz. Desta forma, o sistema terapêutico transdérmico (TTS) total ou parcialmente impermeável a luz pode ser proporcionado.

30 Em uma outra modalidade preferida, o sistema

terapêutico transdérmico (TTS) da presente invenção é da cor de pele. O sistema terapêutico transdérmico (TTS) é desta forma menos conspícuo. Em regra, os usuários preferem bandagens conspícuas de modo que outra pessoa tenha menos probabilidade de
5 perceber e descobrir sobre a necessidade de tratamento do usuário.

Para produzir sistema terapêutico transdérmico (TTS) s da cor da pele, a camada de apoio pode ser laqueada da cor da pele. Embora não seja possível proporcionar a camada de apoio com
10 uma tonalidade de cor de pele opaca uniforme, que corresponderia às tonalidades de todas as cores de peles presentes na população mundial. Mas bandagens de substância ativa de outra forma idênticas, podem ser proporcionadas com diferentes camadas de apoio de diferentes cores, cada cor sendo adaptada a uma
15 tonalidade de cor de pele presente na população mundial de modo que a bandagem seja aceitável para um número maior de usuários cuja cor de pele difere apenas em nuance.

Um constituinte fibroso no sentido da presente invenção é entendido significar estruturas relativamente longas,
20 delgadas e flexíveis de material natural ou sintético. Os constituintes fibrosos de materiais naturais incluem, por exemplo, fibras vegetais, fibras animais, e fibras minerais. As fibras vegetais, tais como fibras de floema, algodão, cânhamo, coco, linho, paina ou rami, em geral consistem em celulose. As
25 fibras animais incluem seda e pelos (lã). Uma fibra mineral de ocorrência natural é asbestos. As fibras sintéticas incluem as fibras de perlon, náilon, mas também fibras sintéticas de seda, vidro e fibras de carbono. Uma série de fibras juntas forma estruturas maiores. Assim, as fibras têxteis podem juntas formar
30 um fio, uma corda ou um tecido. As fibras de celulose, por

exemplo, são usadas para fabricar papel e têxteis. No campo de Sistemas terapêuticos transdérmicos, as fibras são principalmente usadas na forma de não tecidos, papel, papel de fibra longa e material de folha têxtil dotado de uma função de suporte e/ou
5 distribuição ou dotada de uma função de reservatório.

A camada adesiva sensível a pressão e/ou opcionalmente a(s) camada(s) de reservatório ou camada(s) matriz de sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção pode compreender um material que é selecionado
10 a partir do grupo que consiste em polímeros adesivos sensíveis a pressão com base em ácido acrílico e/ou ácido metacrílico assim como os ésteres dos mesmos, poliacrilatos, isobutileno, acetato de polivinila, acetato de vinil etileno, borrachas naturais e/ou sintéticas, por exemplo, borracha de acrilonitrila-butadieno,
15 borracha de butila ou borracha de neoprene, copolímeros de estireno-dieno, tais como copolímeros de bloco de estireno-butadieno, e adesivos de fusão a quente, ou que são produzidos com base em polímeros de silicone de adesivos sensíveis a pressão ou polisiloxanos.

20 Preferivelmente, o material que compreende a camada adesiva sensível a pressão é selecionada a partir do grupo que compreende copolímeros catiônicos com base em metacrilato de dimetilaminoetila e ésteres metacrílicos neutros, por exemplo Eudragit® E100, e copolímeros neutros com base em metacrilato de
25 butila e metacrilatos de metila, por exemplo Plastoid® B.

Para sistema terapêutico transdérmico (TTS) transparentes ou translúcidos, a camada adesiva sensível a pressão de sistema terapêutico transdérmico (TTS) deve ser permeável à luz. A camada adesiva sensível a pressão é
30 preferivelmente clara - transparente, mas também pode ser tingida

ou colorida.

A camada de apoio que é conectada à camada adesiva sensível a pressão ou a camada reservatório ou a camada matriz, que é opcionalmente proporcionada em adição à mesma, é impermeável à substância ativa para ser administrado com o sistema terapêutico transdérmico (TTS) respectivo e apresenta propriedades conclusivas. A camada de apoio de sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção pode ser permeável à luz. A mesma é livre de constituintes fibrosos. Em uma modalidade particularmente preferida, a camada de apoio é incolor, ou seja, é clara - transparente. Entretanto, a camada de apoio permeável a luz pode também ser tingida, ou a mesma pode ser colorida em virtude das proporções de pigmentos coloridos orgânicos e/ou inorgânicos contidos na mesma, de modo a ser total ou parcialmente impermeável a luz.

Em outras modalidades, o sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção pode ser inteira ou parcialmente impermeável a luz. É particularmente preferido que o sistema terapêutico transdérmico (TTS) seja da cor da pele, por exemplo, ao se proporcionar uma camada de apoio que seja laqueada na cor da pele.

Para a camada de apoio, qualquer material pode ser usado que vá de encontro às necessidades acima mencionadas.

Alguns dos referidos materiais, por exemplo, podem ser polímeros a partir do grupo que compreende tereftalato de polietileno, copolímeros de acetato de vinil - cloreto de vinil plastificado, náilon, copolímeros de etileno - acetato de vinil, cloreto de polivinil plastificado, poliuretano, cloreto de polivinilideno, polipropileno, polietileno ou poliamida.

Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a

presente invenção contém pelo menos uma substância farmacologicamente ativa que pode ser enviada a uma pessoa por meio da pele. Em princípio, substâncias ativas adequadas são quaisquer substâncias farmacologicamente ativas aplicáveis por via transdérmica que possam ser contidas, como as únicas substâncias ativas ou em combinações uma com a outra, em um sistema terapêutico transdérmico (TTS) e que pode ser administrada transdermicamente. A temperatura ambiente, a substância ativa pode ser sólida mas pode também ser líquida. Tanto substâncias ativas não voláteis tais como fentanila, mas também as substâncias ativas voláteis tais como nicotina são adequadas para a administração com o sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção.

Substâncias ativas adicionais, que podem ser contidas em um sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção são, por exemplo, alprostadil, buprenorfina, clonidina, dexametasona, dextroanfetamina, diclofenaco, dihidrotestosterona, estradiol (também em combinação com substâncias ativas androgênicas ou progestínica), fentanil, flurbiprofeno, lidocaína, metilfenidato, nitroglicerina, rotigotina, ácido salicílico, escopolamina, testosterona e tulobuterol.

O sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção é fabricado sem o uso de constituintes fibrosos, ao se aplicar a substância ativa por meio de um método de impressão adequado sobre a camada adesiva sensível a pressão livre de fibras.

Como o método de impressão, o método de impressão por almofada é particularmente adequado para o abastecimento do sistema terapêutico transdérmico (TTS) com a substância ativa. No

referido processo, uma preparação de substância ativa com capacidade de fluxo é transferida sobre a camada adesiva sensível a pressão pelo uso de uma almofada. O referido método de impressão é realizado em uma temperatura constante, desta maneira alcançando uma alta dose de precisão.

Em um método de impressão adicional adequado, o qual surpreendentemente é adequado para a produção dos Sistemas terapêuticos transdérmicos de acordo com a presente invenção, a preparação contendo a substância ativa é transferida, pela placa distribuidora de um dispositivo de aplicação, na camada adesiva sensível a pressão.

A fabricação do sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção, inicialmente uma camada adesiva sensível a pressão preferivelmente transparente e livre de fibras pode ser produzida. Porções dosadas individualmente de uma substância ativa contendo a preparação são aplicadas à referida camada adesiva sensível a pressão ao se empregar o método de impressão adequado.

Em uma etapa adicional, a camada de apoio é aplicada à camada adesiva sensível a pressão que é proporcionada com a preparação contendo a substância ativa, de uma forma que a preparação contendo a substância ativa pode não mais existir naquele lado do laminado compósito resultante. Finalmente, sistema terapêutico transdérmico (TTS) s individuais são produzidos, e conforme o caso, pode compreender um reservatório adicional ou camadas matrizes e/ou membrana de controle de liberação de substância ativa a qual da mesma forma é livre de fibras e a qual, se necessário, é permeável a luz. No sistema terapêutico transdérmico (TTS) acabado, a camada veículo impermeável a substância ativa representa a camada destacável.

Entretanto, após a aplicação da preparação contendo a substância ativa, mas antes da aplicação da camada de apoio, é também possível se singularizar os sistema terapêutico transdérmico (TTS) a partir do laminado de compósito, que até então foi formado para subsequentemente cobrir os sistema terapêutico transdérmico (TTS) com a camada de apoio.

Assim, o método para a produção do Sistema terapêutico transdérmico é caracterizado por:

- uma camada veículo impermeável à substância ativa ou uma camada reservatório opcionalmente presente ou camada matriz é proporcionada com uma camada adesiva sensível a pressão livre de fibras;

- pelo método de impressão, porções individualmente dosadas de uma preparação contendo a substância ativa com capacidade de fluxo são aplicadas na camada adesiva sensível a pressão; e

- em uma etapa adicional, uma camada de apoio livre de fibras e impermeável a substância ativa é aplicada à camada adesiva sensível a pressão, que foi proporcionada com a preparação contendo a substância ativa,

Com os sistema terapêutico transdérmico (TTS) sendo capazes de serem singularizados, por corte e/ou punção, antes de ou em seguida da aplicação da preparação contendo a substância ativa, a partir do laminado compósito que foi formado.

Para produzir o sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a presente invenção, a substância ativa pode estar presente em um estado passível de fluxo que permite a dosagem única por meio de um método de impressão adequado. No caso de substâncias ativas sob condições de fabricação normais

estarem presentes como sólidos, isto é realizado ao se adicionar solventes adequados assim como, conforme o caso, ao se adicionar substâncias adicionais auxiliares por meio das quais a viscosidade da preparação contendo a substância ativa pode ser
5 ajustada. Solventes adequados são, em princípio, quaisquer dos solventes orgânicos convencionais tais como etanol, álcool isopropílico, heptano, hexano, acetato de etila, éter petróleo, benzina, acetona, glicerol, DEET, (N,N-dietil-3-metilbenzamida), THF, assim como muitos óleos, por exemplo, óleo de silicone,
10 parafina, triglicerídeos, óleo neutro ou óleos vegetais.

Substâncias ativas líquidas podem ser diretamente aplicadas por meio do método de impressão. Entretanto, em geral, as substâncias ativas líquidas também são empregadas na forma de um líquido que exhibe a viscosidade desejada em resultado de uma
15 adição de solventes adequados e/ou de substâncias auxiliares.

A viscosidade da preparação contendo a substância ativa a ser usada como o meio de impressão é preferivelmente na faixa de 10 dPa.s a 100 dPa.s, especialmente preferido na faixa de 15 dPa.s a 25 dPa.s.

20 Ao realizar o método de impressão em uma temperatura que é o mais constante possível, é possível se alcançar uma alta precisão de dosagem. O método de impressão é preferentemente realizado a temperatura ambiente, mas pode também ser realizado em temperaturas mais baixas ou mais elevadas.

25 Em um processo de fabricação preferido, a substância ativa é misturada com uma solução, suspensão ou dispersão de um polímero que é também um constituinte da camada adesiva sensível a pressão livre de fibras do sistema terapêutico transdérmico (TTS) a ser produzido. Neste caso, a viscosidade da mistura pode
30 ser ajustada ao se ajustar a proporção da substância ativa ao

adesivo sensível a pressão de modo que a mistura possa ser empregada como o meio de impressão. A referida mistura é então usada como o meio de impressão. Polímeros preferidos para a produção do meio de impressão são os polímeros catiônicos com base em metacrilato de dimetilaminoetila e ésteres metacrílicos neutros, tais como Eudragit® E 100, e copolímeros neutros com base em metacrilato de butila e metacrilatos de metila, por exemplo Plastoid® B.

O método é em especial bem adequado para as substâncias ativas as quais a temperatura ambiente são líquidas e/ou altamente voláteis de modo que a dissolução da substância ativa no adesivo e a secagem em temperaturas entre 60°C e 100°C não é possível pelo fato de que a substância ativa é altamente volátil ou muito termo-sensível. As referidas substâncias ativas incluem, por exemplo, nicotina, nitroglicerina, bupropion, mas também óleos essenciais tais como metanol, cânfora, terebentina, ou óleos de pinho, hortelã, menta, limão, cravo da Índia, assim como quase todos os polipeptídeos e proteínas. DEET e DMSO também pertencem às substâncias altamente voláteis.

Em um método particularmente preferido, Eudragit® E 100 é dissolvido em nicotina, e a referida solução de substância ativa é usada como o meio de impressão. A proporção quantitativa de nicotina para Eudragit é preferivelmente de 1:1 a 1:3, especialmente preferido 1,4:1 a 2,4:1.

Outras substâncias ativas que são adequadas para serem aplicadas com o presente método são a alprostadil, buprenorfina, clonidina, dexametasona, dextroanfetamina, diclofenaco, dihidrotestosterona, estradiol (também em combinação com substâncias ativas androgênicas ou progestínica), fentanil, flurbiprofeno, lidocaína, metilfenidato, nitroglicerina,

rotigotina, ácido salicílico, escopolamina, testosterona e tulobuterol.

Exemplo

Uma massa adesiva sensível a pressão, consistindo de
5 2,0825 kg de uma solução a 40% de um polímero acrilato de auto
reticulação (de acrilato de 2-etilhexila, acetato de vinila,
ácido acrílico e éster de titânio quelato; comercialmente
oferecido sob a designação Durotak® 280-2461 (National Starch &
Chemical B.V.)) em uma mistura de éster etílico de ácido acético,
10 etanol, hexano e metanol, 147 g de uma resina acrílica de
metacrilato de dimetilaminoetila e ésteres metacrílicos neutros
(Eudragit® E 100 oferecido pela Röhm-Pharma company), assim como
20 g de um triglicerídeo misturado com ácido de ácidos graxos de
coco fracionado C₈ - C₁₀ (Miglyol® 812 oferecido pela Dynamit
15 Nobel company) foi aplicada em uma camada protetora que foi
revestida a vapor em um lado e tornada adesiva em ambos os lados.
Subsequentemente, o solvente foi evaporado de 50°C a 80°C. Uma
camada adesiva sensível a pressão dotada de um peso por unidade
de área de aproximadamente 300 g/m² foi obtida. A partir da
20 camada adesiva sensível a pressão assim produzida, matrizes
circulares de 65 mm de diâmetro foram perfuradas, e as margens
salientes foram removidas.

Uma dose de 102 mg de nicotina foi aplicada à camada
adesiva sensível a pressão de cada matriz circular como a
25 preparação contendo a substância ativa na forma de uma solução
(140 g de nicotina em 100 g de Eudragit® E 100). Para este fim,
uma impressora de almofada, com uma placa de impressão de aço,
dotada de uma depressão arredondada de 39 mm e de uma
profundidade de gravação de 240 µm como o estilo de impressão,
30 foi usada para imprimir as matrizes. Com relação à almofada, uma

almofada de borracha de espuma de silicone oval, com uma dureza Shore de 6 foi utilizada. A solução de nicotina-Eudragit foi usada como o meio de impressão, e camadas circulares do referido meio de impressão foram dispostas em matrizes pelo uso da
5 almofada.

Um filme de poliéster de espessura de 15 µm e transparente foi imediatamente laminado como uma camada de apoio impermeável a nicotina, sobre "bandagens" produzidas da maneira acima descrita. Subsequentemente, os produtos acabados foram
10 selados em sacos selados nos quatro lados produzidos a partir do material de embalagem compósito conhecido (Barex®).

Reivindicações

1. Sistema terapêutico transdérmico (TTS) do tipo compreendendo uma camada de apoio impermeável a uma substância ativa, pelo menos uma camada adesiva sensível a pressão sobre a qual uma preparação contendo a substância ativa é aplicada e uma
5 camada protetora destacável, caracterizado pelo fato que o referido sistema terapêutico transdérmico é livre de constituintes fibrosos.

2. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que o referido Sistema terapêutico transdérmico ou a camada de apoio e a camada adesiva sensível a pressão do sistema terapêutico transdérmico é/são permeável à luz.

3. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que o referido sistema terapêutico transdérmico (TTS) é inteira ou parcialmente impermeável à luz.

4. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato que a camada de apoio é completa ou parcialmente impermeável à luz.

5. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que o referido sistema terapêutico transdérmico (TTS) é da cor da pele.

6. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato que a camada de apoio é laqueada da cor da pele.

7. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a camada de apoio é livre de fibras e consiste de um material selecionado a partir do grupo que compreende tereftalato

de polietileno, copolímeros de acetato de vinil - cloreto de vinil plastificado, náilon, copolímeros de etileno - acetato de vinil, cloreto de polivinil plastificado, poliuretano, cloreto de polivinilideno, polipropileno, polietileno ou poliamida.

5 8. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a camada adesiva sensível a pressão é livre de fibras e compreende um material que é selecionado a partir do grupo que consiste em polímeros adesivos sensíveis a pressão com base em
10 ácido acrílico e/ou ácido metacrílico assim como os ésteres dos mesmos, poliacrilatos, isobutileno, acetato de polivinila, acetato de vinil etileno, borrachas naturais e/ou sintéticas, por exemplo, borracha de acrilonitrila-butadieno, borracha de butila ou borracha de neoprene, copolímeros de estireno-dieno, tais como
15 copolímeros de bloco de estireno-butadieno, e adesivos de fusão a quente, ou que são produzidos com base em polímeros de silicone de adesivos sensíveis a pressão ou polisiloxanos.

 9. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato que o material é
20 selecionado a partir do grupo que compreende copolímeros catiônicos com base em metacrilato de dimetilaminoetila e ésteres metacrílicos neutros, e copolímeros neutros com base em metacrilato de butila e metacrilatos de metila.

 10. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com
25 qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que o sistema terapêutico transdérmico (TTS) apresenta pelo menos uma camada reservatório ou camada matriz, a referida camada reservatório adicional ou camada matriz ou as referidas camadas reservatório adicionais ou camadas matrizes sendo livres de
30 fibras e compreendendo um material que é selecionado a partir do

grupo que consiste em polímeros adesivos sensíveis a pressão com base em ácido acrílico e/ou ácido metacrílico assim como os ésteres dos mesmos, poliacrilatos, isobutileno, acetato de polivinila, acetato de vinil etileno, borrachas naturais e/ou 5 sintéticas, por exemplo, borracha de acrilonitrila-butadieno, borracha de butila ou borracha de neoprene, copolímeros de estireno-dieno, tais como copolímeros de bloco de estireno-butadieno, e adesivos de fusão a quente, ou que são produzidos com base em polímeros de silicone de adesivos sensíveis a pressão 10 ou polisiloxanos.

11. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato que o material é selecionado a partir do grupo que consiste em copolímeros catiônicos com base em metacrilato de dimetilaminoetila e ésteres 15 metacrílicos neutros, e copolímeros neutros com base em metacrilato de butila e metacrilatos de metila.

12. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a temperatura ambiente, a substância ativa é líquida ou 20 sólida.

13. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a substância ativa é selecionada a partir do grupo que consiste em alprostadil, buprenorfina, clonidina, dexametasona, 25 dextroanfetamina, diclofenaco, dihidrotestosterona, estradiol (também em combinação com substâncias ativas androgênicas ou progestínica), fentanil, flurbiprofeno, lidocaína, metilfenidato, nitroglicerina, rotigotina, ácido salicílico, escopolamina, testosterona, tulobuterol e óleos essenciais.

14. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com

qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a substância ativa na forma de uma preparação contendo a substância ativa com capacidade de fluxo foi aplicada na camada adesiva sensível a pressão por meio de um método de impressão.

5 15. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a preparação contendo a substância ativa compreende um polímero que é também um constituinte da camada adesiva sensível a pressão.

10 16. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato que o polímero é selecionado a partir do grupo que consiste em copolímeros catiônicos com base em metacrilato de dimetilaminoetila e ésteres metacrílicos neutros, e copolímeros neutros com base em
15 metacrilato de butila e metacrilatos de metila.

17. Método para a produção de um sistema terapêutico transdérmico, caracterizado pelo fato que:

- uma camada veículo impermeável à substância ativa ou uma camada reservatório opcionalmente presente ou camada
20 matriz é proporcionada com uma camada adesiva sensível a pressão livre de fibras;

- pelo método de impressão, porções individualmente dosadas de uma preparação contendo a substância ativa com capacidade de fluxo são aplicadas na camada adesiva
25 sensível a pressão; e

- em uma etapa adicional, uma camada de apoio livre de fibras e impermeável a substância ativa é aplicada à camada adesiva sensível a pressão, que foi proporcionada com a preparação contendo a substância ativa,

30 com os sistema terapêutico transdérmico (TTS) s

sendo capazes de serem singularizados, por corte e/ou puncionamento, antes de ou em seguida da aplicação da preparação contendo a substância ativa, a partir do laminado compósito que foi formado.

5 18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que o referido método de impressão é um método de impressão por almofada.

 19. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que o referido método de impressão é um
10 processo onde a preparação contendo a substância ativa é transferida para a camada adesiva sensível a pressão livre de fibra pela placa distribuidora de um dispositivo de aplicação, a referida placa distribuidora sendo proporcionada com pelo menos uma passagem.

15 20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, caracterizado pelo fato que a preparação contendo a substância ativa compreende um polímero que é também um constituinte da camada adesiva sensível a pressão livre de fibras.

20 21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato que o referido método de impressão é selecionado a partir do grupo que compreende copolímeros catiônicos com base em metacrilato de dimetilaminoetila e ésteres metacrílicos neutros, e copolímeros neutros com base em
25 metacrilato de butila e metacrilatos de metila.

 22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 21, caracterizado pelo fato que a viscosidade da preparação contendo a substância ativa com capacidade de fluxo é ajustada ao se adicionar substâncias auxiliares.

30 23. Método de acordo com qualquer uma das

reivindicações 17 a 22, caracterizado pelo fato que a camada de apoio é completa ou parcialmente permeável a luz, impermeável a luz ou é laqueada na cor da pele.

Resumo

"MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UM SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO E
SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO"

A presente invenção se refere a um Sistema
5 terapêutico transdérmico que é livre de constituintes fibrosos, e
a um método para a preparação do referido sistema terapêutico
transdérmico, em cujo método de preparação contendo a substância
ativa é aplicado por um método de impressão sobre a camada
adesiva sensível a pressão do sistema terapêutico transdérmico.