



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

(11) PI 0407615-0 B1

(22) Data do Depósito: 04/02/2004

(45) Data de Concessão: 14/02/2018



(54) Título: SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO ESTÁVEL À RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA

(51) Int.Cl.: A61K 9/70

(30) Prioridade Unionista: 21/02/2003 EP 03 003 888.9, 25/02/2003 EP 03 004 061.2

(73) Titular(es): BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.

(72) Inventor(es): JOCHEN SCHUMACHER; MANFRED SÜSSE; MICHAEL DITTGEN; STEPHAN MLETZKO; JAN-PETER INGWERSEN; THOMAS LANGGUTH; DIRK SCHENK; HUBERT KAFFL

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO ESTÁVEL À RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA"**.

[001] A invenção se refere a um novo sistema terapêutico transdérmico estável a UV (TTS), que consiste em uma camada de reforço, pelo menos uma matriz contendo substância ativa e, opcionalmente, um filme destacável assim como um absorvedor de UV, sendo que uma camada adesiva contendo o referido absorvedor de UV, entre a camada de reforço e a superfície da pele, está prevista na matriz contendo uma substância ativa que está o mais distante possível da superfície da pele, uma camada de separação é disposta entre a camada adesiva contendo o referido absorvedor de radiação UV e a matriz contendo uma substância ativa. O sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção exibe uma elevada estabilidade sem as inconveniências de TTS contendo substâncias ativas sensíveis à luz.

[002] São conhecidos testes do emprego de substâncias ativas sensíveis à luz, que absorvem raios UV-A e UV-B e que, igualmente, são empregadas em cremes para proteção solar, como os descritos por Briscart & Plaizier-Vercammen (Proc. 2nd World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APGI/APV, 1998, 1231-1232).

[003] Além disso, sabe-se proteger sistemas terapêuticos transdérmicos guarnecidos de substâncias ativas sensíveis à luz, por meio de laminados de cobertura aluminizados ou laqueados óticamente visíveis como camada de reforço do TTS. A DE-A1-19912623 descreve um processo para proteção de preparações terapêuticas, sistemas ou seus constituintes, nos quais deve ser realizada a respectiva proteção específica contra decomposição por fatores prejudiciais, como oxigênio do ar, água e/ou luz. São empregadas ondas eletromagnéticas absorvedoras ou refletoras das substâncias de proteção contra luz, sen-

do que agentes de absorção ou reflexão são empregados, cujos espectros de absorção ou reflexão abrangem aqueles da faixa de comprimento de ondas que é responsável para a instabilidade do material sensível à luz ou seus constituintes. Como filme de cobertura são empregados aqui, entre outros, filmes plásticos tingidos, mostrados no exemplo do derivado de 1,4-dihidropiridina Lacidipina.

[004] O tingimento de filmes plásticos altamente flexíveis apresenta-se como difícil e não oferece proteção contra luz confiável devido às frequentes fissuras que ocorrem na camada de cor do filme plástico.

[005] Além disso são conhecidos da DE-C1-100533375 sistemas terapêuticos transdérmicos (TTS), que consistem em uma matriz polimérica contendo substância ativa e uma camada de reforço, sendo que a matriz polimérica e camada de reforço estão solidamente ligadas e formam um laminado, e tanto a matriz polimérica como também a camada de reforço contêm, na faixa absorvedora de UV, substância incolor, que não apresenta eficácia farmacológica própria.

[006] A desvantagem desta solução é,

- que na matriz polimérica, pode ser apontada uma influência não desejada na estabilidade do TTS, possivelmente devido à interação da substância incolor absorvedora, na faixa de UV, com a substância ativa,

- que através da sólida ligação entre a matriz polimérica e a camada de reforço permeável à substância ativa pode ocorrer uma elevada difusão não-permissível de substância ativa da matriz polimérica na camada de reforço, mais principalmente em camadas de reforço de polipropileno, polietileno ou poliuretano e, finalmente, pode surgir ou se recristalizar do lado superior da camada de reforço/filme de cobertura.

- que através do contato direto com a pele das substâncias

absorvedoras na faixa de UV que se encontram na camada de reforço/filme de cobertura, podem ocorrer irritações na pele.

[007] É tarefa da invenção, portanto, preparar uma preparação medicamentosa a ser aplicada transdermicamente, dotada com uma substância ativa sensível à luz, que forneça uma elevada estabilidade sem as desvantagens anteriormente mencionadas.

[008] De acordo com a invenção a tarefa é solucionada por um sistema terapêutico transdérmico (TTS), que consiste em uma camada de reforço, pelo menos uma matriz contendo substância ativa, e opcionalmente um filme destacável assim como um absorvedor de UV dissolvido, sendo que uma camada adesiva contendo o referido absorvedor de UV, entre a camada de reforço e a superfície da pele, está prevista na matriz contendo uma substância ativa, que está o mais distante possível da superfície da pele, uma camada de separação disposta entre a camada adesiva contendo o referido absorvedor de radiação UV e a matriz contendo uma substância ativa, a qual é impermeável à substância ativa e é impermeável ao absorvedor-UV.

[009] De acordo com a invenção o sistema terapêutico transdérmico do lado voltado para a pele apresenta as seqüências de camadas camada de reforço, camada adesiva contendo absorvedor de UV, camada de separação e finalmente uma matriz contendo uma ou duas camadas de substância ativa cuja superfície adesiva está coberta com um filme protetor descolável/destacável.

[0010] Além disso, de acordo com a invenção, o sistema terapêutico transdérmico pode apresentar uma espessura de camada de 4 a 23 μm , de preferência de 4 a 10 μm , e consistir em um polímero de barreira. Como polímero de barreira, são apropriados tereftalato de polietileno, poliacrilonitrila, cloreto de polivinila, cloreto de vinilideno ou seus copolímeros ou colaminados. No sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção, a matriz pode ser auto-adesiva e não possui

membrana controlando a liberação da substância ativa, e consiste essencialmente em polímeros selecionados do grupo de poliisobutileno, polibuteno, poliacrilato, polidimetilsiloxano, polímero em bloco de estireno-isopreno ou poliisopreno. O peso superficial da matriz pode ser, de acordo com a invenção de, 30 a 150 g/m², de preferência 50 a 120 g/m², particularmente preferido cerca de 100 g/m².

[0011] No sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção a camada de reforço pode ser um filme transparente do grupo do polipropileno, polietileno, poliuretano, poliéster, copolímero de etileno-acetato de vinila ou tereftalato de polietileno ou suas misturas, e pode ser permeável a substância ativa.

[0012] Além disso, o sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção, pode estar presente na camada de reforço do absorvedor de UV em uma concentração de 0,5 a 10% (m/m), de preferência 1,0 a 5,0% (m/m), particularmente preferido 2,0 a 4,0% (m/m) na forma dissolvida, a camada adesiva pode ser confeccionada autoadesivamente, e consistir essencialmente em polímeros que são escolhidos do grupo do poliisobutileno, polibuteno, poliacrilato, polidimetilsiloxano, polímero em bloco de estireno-isopreno ou poliisopreno. Além disso, a camada adesiva pode possuir um peso superficial de 5 a 50 g/m², de preferência 20 a 30 g/m².

[0013] Também no sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção a camada adesiva pode apresentar exclusivamente o(s) absorvedor(es) de UV, sendo que esses podem ser incolores ou amarelados.

[0014] Além disso, no sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção, a camada adesiva pode apresentar um teor absorvedor de UV de uma mistura de duas ou mais substâncias absorvedoras de UV, sendo que pode(m) ser escolhido(s) o(s) absorvedor(es) de UV podem ser escolhidos do grupo do ácido p-aminobenzóico, derivado

de ácido aminobenzóico, de preferência 2-etil-hexiléster de ácido 4-dimetilaminobenzóico e/ou polietoxietiléster de ácido 4-bis-(polietóxi)aminobenzóico, ácido cinâmico, derivados de ácido cinâmico, de preferência isoamiléster de ácido 4-metoxicinâmico e/ou 2-etilhexil-éter de ácido 4-metoxicinâmico, 3-benzilidenobornan-2-ona, derivado de benzilidenobornan-2-ona, de preferência 3-(4'-metilbenzilinden-bornan-2-ona, 3-(4-sulfon)benziliden-bornan-2-ona e/ou metilsulfato de 3-(4'-trimetil-amônio)benzilidenobornan-2-ona, derivado de ácido salicílico, de preferência salicilato de 4-isopropilbenzila, 2-etilhexiléster de ácido salicílico, e/ou salicilato de 3,3, 5-trimetil-ciclohexilabenzotriazóis, de preferência 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-(1,1-dimetiletil)-4-metil-fenol, 2,4,6'-trianilin-p-(carbo-2'-etilhexil-1'-óxi)-1,3,5-triazina, ácido 3-imidazol-4-il-acrílico, éster de ácido 3-imidazol-4-il-3-imidazol-4-il-acrílico, ácido 2-fenilenobenzimidazol-5-sulfônico e/ou seus sais de K, Na e trietanolamina (=TEA), ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico, ácido tereftaloilidenedicânfora-sulfônico, butilmetóxi-dibenzoil-metano, benzofenona e/ou derivados de benzofenona, de preferência benzofenona-3-e/ou benzofenona-4. Além disso, o(s) absorvedor(es) pode(m) ser incolor(es) ou amarelado(s).

[0015] Além disso o sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção pode ser transparente ou fracamente opaco.

[0016] O sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção, como substância ativa farmacêutica deve conter pelo menos um hormônio eficaz e gestagen/e, de preferência Gestoden ou Levonorgestrel.

[0017] O sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção possui, comparado com os sistemas usuais com teor de substância ativa sensível à luz as seguintes vantagens:

- ao variar-se a espessura da camada contendo o absorve-

dor de UV, ou a concentração do absorvedor de UV, a proteção desejada de UV pode ser precisamente ajustada. Esta é uma vantagem essencial perante o emprego do TTS usual com a proteção de UV incluída no mesmo.

- Um contato entre o absorvedor de UV com a substância ativa ou as substâncias ativas na matriz contendo substância ativa está excluído, de modo que nem o absorvedor de UV nem seus produtos de decomposição, que podem originar-se sob influência de luz, podem reagir com a(s) substância(s) ativa(s).

- Se um filme de cobertura for empregado, que seja permeável à substância ativa, então a difusão de substância ativa no armazenamento do sistema atinge valores inadmissivelmente elevados, de modo que pode surgir substância ativa do lado superior do filme de cobertura, podendo recristalizar. Esse efeito pode ser verificado, por exemplo, em filmes de cobertura de polipropileno, polietileno ou poliuretano. A camada de separação prevista de acordo com a invenção entre a camada com absorvedor UV e a camada contendo substância ativa representa então uma barreira contra a perda de substância ativa por difusão através do filme de cobertura.

[0018] Além disso, um contato da pele com absorvedores UV, e assim uma possível irritação da pele, pode ser evitado.

[0019] A invenção e suas propriedades vantajosas serão mais esclarecidas por meio dos exemplos seguintes.

EXEMPLO 1

[0020] Foram preparadas duas formulações de uma substância ativa do grupo do gestagen. A formulação I contém uma camada adesiva e uma camada de separação, sendo que a camada adesiva contém 3% em peso de uma substância absorvedora de UV.

[0021] A formulação II contém uma camada adesiva e uma camada de separação e serve como formulação comparativa. Ambas as

formulações contêm uma matriz contendo substância ativa com um gestagen sensível à luz e foram equipadas com uma camada de reforço, com o que respectivamente obtém-se um TTS.

[0022] A formulação I tem a seguinte composição:

1. Matriz contendo substância ativa :

- 1,9% de Gestagen
- 98,1 % de adesivo à base de poliisobutileno

2. Camada adesiva:

- 3% de Tinuvin® 326
- 97% de Adesivo à base de poliisobutileno

Tinuvin® 326® (fábrica CIBA, Lampertheim) é um absorvedor de UV da classe da hidroxifenilbenzotriazol.

[0023] Para verificação da eficácia de proteção contra luz, ambas as formulações com luz foram irradiadas com um espectro UV de 300-800 nm durante a 14 h. Como fonte de irradiação empregou-se uma lâmpada de xenônio. Entre a fonte de irradiação e as amostras a serem irradiadas colocou-se um sistema de filtro (tipo: Suprax®-filter), para imitar a irradiação sob condições de emprego realísticas do TTS. Em seguida determinou-se o teor de substância ativa no TTS. Verificou-se que o TTS da formulação A, que continha uma camada adesiva com substância absorvedora de UV e uma camada de separação, após irradiação por 14 horas ainda continha cerca de 99% da quantidade originalmente empregada da substância ativa sensível à luz, enquanto que o TTS da formulação B, já após 7 horas de irradiação já continha apenas cerca de 24% da quantidade originalmente empregada da substância ativa sensível à luz (Fig. 1). Isto mostra que o sistema de acordo com a invenção, sob condições de emprego realísticas, apresenta uma proteção solar aperfeiçoada, já que a eficácia contra UV do sistema de acordo com a invenção (Formulação A) foi essencialmente mais elevada do que aquele do sistema comparativo (Formu-

lação B).

EXEMPLO 2

[0024] Formulação com uma substância ativa sensível à luz do grupo do gestagen respectivamente com uma camada adesiva e uma camada de separação, sendo que a camada de separação consiste em tereftalato de polietileno (Hostaphan®, fábrica Mitsubishi Polyester, Wiesbaden).

A formulação tem a seguinte composição:

1. matriz contendo substância ativa:

- 1,9% de Gestagen
- 98,1% de Adesivo à base de poliisobutileno

2. Camada adesiva 1 e 2:

- 3% Uvinul®MC80
- 97% Adesivo à base de poliacrilato

Uvinul® 80 (fábrica BASF, Ludwigshafen) é um derivado de ácido metoxicinâmico.

EXEMPLO 3

[0025] Formulação com uma substância ativa sensível à luz do grupo do gestagen respectivamente com duas camadas adesivas e camadas separatórias, sendo que as camadas separatórias consistem em tereftalato de polietileno (Hostaphan®, fábrica Mitsubishi Polyester, Wiesbaden).

A formulação I tem a seguinte composição:

3. Matriz contendo substância ativa

- 1,9% Gestagen
- 98,1% Adesivo à base de poliisobutileno

4. Adesivo 1 e 2:

- 3% Uvinul®M40
- 97% Adesivo à base de poliacrilato

Uvinul®M40 (fábrica BASF, Ludwigshafen) é um derivado

de benzofenona.

EXEMPLO 4 A 12

[0026] Formulação com uma substância ativa sensível à luz do grupo dos gestagen respectivamente com pelo menos uma camada adesiva e camada de separação, sendo que a matriz contendo substância ativa é executada analogamente aos exemplos 1 a 3 e a camada adesiva contem um poliisobutileno à base de adesivo e as composições a seguir mencionadas.

Composição da camada adesiva	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6	Ex. 7	Ex. 8	Ex. 9	Ex. 10	Ex. 11	Ex. 12
Tinuvin ®326 [%]	2	2	2	3	3	3	4	4	4
Adesivo à base de poliacrilato [%]	98	98	98	97	97	97	96	96	96
Peso superficial [g/m ²]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

EXEMPLO 13 A 21

[0027] Formulação com uma substância ativa sensível à luz do grupo do gestagen com respectivamente pelo menos uma camada adesiva e camada de separação, sendo que a matriz contendo substância ativa é realizada analogamente aos exemplos 1 a 3, e a camada adesiva contem um poliacrilato à base de adesivo e possui as composições mencionadas a seguir.

Composição da camada adesiva	Ex. 13	Ex. 14	Ex. 15	Ex. 16	Ex. 17	Ex. 18	Ex. 19	Ex. 20	Ex. 21
Tinuvin ®326 [%]	2	2	2	3	3	3	4	4	4
Adesivo à base de poliacrilato [%]	98	98	98	97	97	97	96	96	96
Peso superficial [g/m ²]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

EXEMPLO 22 A 30

[0028] Formulação com uma substância ativa sensível à luz do grupo do gestagen respectivamente com uma camada adesiva e camada de separação, sendo que a matriz contendo substância ativa é indicada analogamente aos exemplos de 1 a 3, e a camada adesiva

possui as composições mencionadas a seguir.

Composição da camada adesiva	Ex. 22	Ex. 23	Ex. 24	Ex. 25	Ex. 26	Ex. 27	Ex. 28	Ex. 29	Ex. 30
Uvinul®MC80	2	5	8	-	-	-	-	-	-
Uvinul®M40	-	-	-	2	5	8	2	5	8
Adesivo à base de poliacrilato [%]	98	95	92	98	95	92	-	-	-
Adesivo à base de poliacrilato [%]	-	-	-	-	-	-	98	95	92
Peso superficial [g/m ²]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema terapêutico transdérmico (TTS), consistindo em uma camada de reforço, uma camada contendo um absorvedor de radiação ultravioleta (UV), uma camada de separação, uma ou mais matrizes contendo substância ativa, e, opcionalmente, um filme destacável, caracterizado pelo fato de que:

entre a camada de reforço e a camada de separação, há uma camada contendo um absorvedor de radiação UV,

entre a camada contendo um absorvedor de radiação UV e a matriz contendo substância ativa, há uma camada de separação,

a matriz contendo a substância ativa e a camada contendo um absorvedor de radiação UV são auto-adesivas e consistem em polímeros selecionados do grupo consistindo de poliisobutileno, polibuteno, poliacrilato, polímero em bloco de estireno/isopreno e poliisopreno,

a camada de separação é impermeável à substância ativa e impermeável ao absorvedor de radiação UV, e

a camada de separação apresenta uma espessura de camada de 4 a 10 μm .

2. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sistema do lado voltado à pele apresenta a seguinte sequência de camadas:

camada de reforço,

camada contendo um absorvedor de radiação UV,

camada de separação, e, finalmente,

uma matriz contendo substância ativa com uma ou duas camadas, cuja superfície aderente é revestida com um filme de proteção destacável.

3. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o peso por unidade de área, da camada contendo um absorvedor de radiação UV, é de 5 a

50 g/m², de preferência, 20 a 30 g/m².

4. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a camada de separação consiste em um polímero de barreira, de preferência, tereftalato de polietileno, poliacrilonitrila, cloreto de polivinila, cloreto de polivinilideno ou seus copolímeros ou colaminados.

5. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o peso por unidade de área da matriz é de 30 a 150 g/m², de preferência, 50 a 120 g/m².

6. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a camada de reforço é permeável à substância ativa, e, de preferência, consiste em polipropileno, polietileno, poliuretano, copolímero de etileno-acetato de vinila, ou um composto de múltiplas camadas desses materiais entre si ou com outros materiais.

7. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o absorvedor UV, na camada contendo um absorvedor de radiação UV, está presente em uma concentração de 0,5 a 10% (m/m), de preferência, 1,0 a 5,0% (m/m), na forma dissolvida.

8. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que exclusivamente a camada contendo um absorvedor de radiação UV apresenta o(s) absorvedor(es) UV.

9. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o absorvedor UV é selecionado a partir de uma substância, ou uma mistura de substâncias, selecionada do grupo de ácido p-aminobenzóico, derivado de ácido aminobenzóico, de preferência, 2-etil-hexiléster de

ácido 4-dimetilaminobenzóico e/ou polietoxietiléster de ácido 4-bis-(polietóxi)aminobenzóico, ácido cinâmico, derivados de ácido cinâmico, de preferência isoamiléster de ácido 4-metoxicinâmico e/ou 2-etilhexil-éter de ácido 4-metoxicinâmico, 3-benzilidenobornan-2-ona, derivado de benzilidenobornan-2-ona, de preferência, 3-(4'-metilbenzilinden-bornan-2-ona, 3-(4-sulfon)benziliden-bornan-2-ona e/ou metilsulfato de 3-(4'-trimetil-amônio)benzilidenobornan-2-ona, derivado de ácido salicílico, de preferência, salicilato de 4-isopropilbenzila, 2-etilhexiléster de ácido salicílico, e/ou salicilato de 3,3, 5-trimetil-ciclohexilabenzotriazóis, de preferência, 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-(1,1-dimetiletil)-4-metil-fenol, 2,4,6'-trianilin-p-(carbo-2'-etilhexil-1'-óxi)-1,3,5-triazina, ácido 3-imidazol-4-il-acrílico, éster de ácido 3-imidazol-4-il-3-imidazol-4-il-acrílico, ácido 2-fenilenobenzimidazol-5-sulfônico e/ou seus sais de K, Na e trietanolamina (=TEA), ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico, ácido tereftaloilideno-dicânfora-sulfônico, butilmetóxi-dibenzoil-metano, benzofenona e/ou derivados de benzofenona, de preferência, benzofenona-3-e/ou benzofenona-4.

10. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o/os absorvedor(es) de UV é/são incolor(es) ou amarelado(s).

11. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o sistema é transparente ou fracamente opaco.

12. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que pelo menos um hormônio atua como substância ativa.

13. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a(s) substância(s) ativa(s) gestagen(s), é/são, de preferência, gesto-

den ou levonorgestrel.

14. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que não possui membrana controlando a liberação da substância ativa.

P10407815

1/1

Fig.1