DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 177

REQUERENTE: ALZA CORPORATION: AMERICANA (Estado de Delaware), industrial e comercial, com sede em 950 Page Road, Palo Alto, California 94303-0802, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "PROCESSO E DISPOSITIVO PARA EVITAR OU REDUZIR A IRRITAÇÃO DA PELE HUMANA DURANTE A ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS BÁSICOS FRACOS POR VIA TRANSDÉRMICA"

INVENTORES: MICHEL J-N CORMIER, PHILIP W. LEDGER e ALFRED ANKRAUT

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.
Nos Estados Unidos da América em 6 de Julho de 1990, sob o Nº 07/549,584.

RESUMO

A presente invenção refere-se a um processo para evitar ou reduzir a irritação da pele causada por um fármaco que é uma base fraca mediante a inibição da acumulação do fármaco nos lisossomas. O fármaco é irritante para os seres humanos, isto é, susceptível de provocar uma irritação da pele ou mucosa dum paciente quando o fármaco é administrado por via transdérmica ao citado num ritmo terapeuticamente eficaz. A prevenção contra a irritação ou a sua redução são induzidas pela administração à pele ou mucosas do indivíduo das seguintes quantidades:

a) uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição de base fraca a uma velocidade terapeuticamente eficaz durante um período de tempo pré-determinado; e

b) uma quantidade eficaz de um agente capaz de evitar a acumulação do fármaco nos lisossomas, a fim de evitar ou reduzir a irritação da pele ou da mucosa.

CAMPO TECNICO DA INVENÇAO

A invenção refere-se à administração de fármacos por via transdérmica. Mais particularmente, esta invenção refere-se à redução ou eliminação de irritação da pele causada pela acumulação de certos fármacos irritativos nas vesículas intracelulares, tais como lisossomas.

DESCRIÇAO DOS TERMOS

O termo "fármaco", tal como aqui é usado, refere-se a um ingrediente, composto ou composição biologicamente activo que é administrado com o propósito de conferir algum efeito benéfico ou terapêutico.

Tal como aqui é usado, o termo "administração por via transdérmica" refere-se à administração ou libertação de ingredientes por passagem através da pele, mucosa e/ou outras superfícies corporais por aplicação tópica ou por iontoforese.

O termo "base fraca", tal como aqui é usado, refere-se a um composto básico que possui pelo menos um pK_a superior a 4,5.

HISTORIAL DA INVENÇAO

A administração de fármacos por via transdérmica ou parentérica apresenta várias vantagens. Infelizmente, no entanto, muitos fármacos que são candidatos à administração por via transdérmica possuem uma tendência para causar irritação da pele em pacientes humanos, particularmente quando são mantidos em contacto com a pele sob oclusão durante determinado período de tempo. Estes fármacos irritativos podem causar reacções indesejáveis na pele, tais como prurido ou eritema. Consequentemente, apesar do desenvolvimento das técnicas de administração de drogas transdérmicas, mantêm-se uma necessidade constante dum processo aperfeiçoado que ultrapasse o problema de irritação causado pela administração por via transdérmica de certos fármacos.

A irritação da pele pode ter como origem vários factores incluindo, mas não se limitando a, factores físicos (por exemplo,

aquecendo ou obstruíndo a passagem de ar), exposição a certos químicos, exposição a um pH diferente do intervalo de pH normal da pele ou mucosa, e excessivo crescimento bacteriano. Geralmente, a irritação tecidular é o resultado manifesto de dano ou toxicidade celular na pele ou mucosa causada pela sua resposta a um agente citotóxico, isto é, irritante.

Os investigadores descobriram que bases fracas anfifílicas têm a tendência a acumular-se extensivamente nos tecidos orgânicos. Enquanto tal se deve em parte à interacção de tais compostos com membranas, isto deve-se também, em larga escala, ao facto de que as bases fracas se acumulam nos lisossomas como resultado do baixo pH lisossómico (McIntyre et al., Biopharm. & Drug Disposition, 9:513-526 (1988); Hollemans et al., Biochim.Biophys. Acta, 643:140-151 (1981)).

Os lisossomas são pequenos organitos fechados por uma membrana, que se encontram em quase todas as células animais. Sob condições normais, os lisossomas possuem um pH interno compreendido no intervalo entre 4,5 e 5. Em contraste, o pH fisiológico exterior à célula é de cerca de 7,0. Esta diferença origina uma acumulação extensiva de bases fracas dentro dos lisossomas. As bases fracas podem penetrar na célula e nas membranas lissómicas na sua forma molecular não carregada. No entanto, o pH interno baixo dos lisossomas favorece a formação de protões das moléculas de bases fracas; uma vez estas carregadas, as moléculas tornam-se relativamente impermeáveis para a membrana e diminui consequentemente a capacidade de atravessarem novamente a membrana para o exterior.

Vários fármacos importantes são bases fracas e tem-se demonstrado que estas se acumulam nos lisossomas. Estes fármacos incluem, por exemplo, propranolol antagonista beta-adrenérgico

(cramb, Biochem. Pharmacol., 35:1365-1372 (1986) e a cloroquina anti-malária (Reijngoud et al., FEBS Letters, 64:231-235 (1976)). A acumulação destas bases fracas pode ser inibida por competição usando outras aminas anfifílicas, em virtude do facto de as bases fracas aumentarem o pH no lisossoma (Maxfield, J.Cell Biol., 95:676-681 (1982); Ohkuma et al., Proc. Natl. Acad. Sci., EUA 75:3327-3331 (1978)).

Outros compostos, os ionóforos, têm também revelado que aumentam o pH nos lisossomas (Maxfield, Ibid.; Ohkuma et al.,Ibid.). Os ionóforos incorporam-se nas membranas lisossómicas e facilitam a permuta iónica, destruíndo consequentemente o gradiente pH que normalmente existe (Pressman, "Alkali Metal Chelators--The Ionophores" in Eichhorn, ed., Inorganic Biochemistry, volume 1, páginas 218-221, Elsevier Scientific Publishing Co., N.Y., 1973).

RESUMO DA INVENÇAO

Os inventores descobriram agora que existe uma correlação directa entre a citotoxicidade de certas drogas e a quantidade de certos fármacos presentes nos lisossomas celulares. Consequentemente, quanto maior a acumulação de fármaco nas células, tanto mais tóxico ele é. Os inventores observaram também que a inibição da acumulação nos lisossomas resulta numa redução de citotoxicidade do fármaco, de forma que a toxicidade do fármaco, que normalmente é acumulado, pode ser reduzida inibindo o excesso de acumulação. Uma vez que uma das principais causas de irritação associada com a administração transdérmica de fármacos é a danificação de células provocada pelos efeitos citotóxicos dos agentes, a inibição da acumulação de grandes quantidades do agente citotóxico nos lisossomas deve resultar na redução ou na prevenção da irritação da pele.

Consequentemente, um objectivo da presente invenção é o de reduzir ou evitar a irritação da pele num paciente humano causada pela administração transdérmica de fármacos básicos fracos, que irritam a pele.

Um outro objectivo da presente invenção é o de reduzir ou evitar a irritação da pele num paciente humano, causada pela administração transdérmica de um fármaco fraco irritante, inibindo a acumulação lisossómica do fármaco básico fraco irritante.

Estes e outros objectivos, características e vantagens são atingidos pela presente invenção, que incrementa um processo de redução ou prevenção da irritação da pele através da inibição da acumulação dum fármaco básico forte em lisossomas. O fármaco é irritante para seres humanos, isto é, o fármaco é susceptível de induzir irritação da mucosa ou pele num ser humano quando o fármaco é administrado por via intradérmica a um ser humano numa taxa terapêuticamente efectiva. A prevenção ou redução da irritação da pele é induzida pela co-administração à pele ou mucosa do ser humano de:

a) uma quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco básico fraco com uma dosagem terapeuticamente eficaz durante um período de tempo pré-determinado; e

b) uma quantidade eficaz dum agente capaz de inibir a acumulação do fármaco nos lisossomas, a fim de evitar ou reduzir a irritação da pele ou da mucosa.

O sistema da invenção compreende uma matriz adaptada para ser colocada no fármaco de base fraca e numa relação de transmissão do agente inibidor de acumulação na zona de mucosa ou pele escolhida. A matriz compreende quantidades suficientes do fármaco e do agente para coadministrar continuamente o fármaco à pele ou região de mucosa, numa dosagem terapeuticamente efecti

va e durante um período de administração pré-determinado; e contém o agente de inibição da acumulação lisossómica, numa quantidade e durante um período de tempo suficiente para inibir a acumulação do fármaco nos lisossomas. Um dispositivo para levar a cabo a invenção pode ser um dispositivo transdérmico, passivo ou activo, em que o transporte do agente é assistido por uma fonte eléctrica, sónica, térmica ou outra fonte de energia.

BREVE DESCRIÇAO DOS DESENHOS

A FIGURA 1 é uma vista transversal duma forma de realização do dispositivo de administração do fármaco terapêutico por via transdérmica, que pode ser usado de acordo com a presente invenção.

A FIGURA 2 é uma vista transversal duma outra realização dum dispositivo de administração do fármaco terapêutico por via transdérmica, que pode ser usado de acordo com a presente invenção.

AS FIGURAS 3a e 3b são gráficos que apresentam a quantidade de irritação da pele (eritema) in vivo a vários tempos após tratamento com propranolol (3a), isoladamente ou com cloreto de amónia, ou, após tratamento com cloroquina (3b), isoladamente ou com cloreto de amónia ou com monensina.

A FIGURA 4 é um gráfico que representa o fluxo, através da epiderme humana, da cloroquina isoladamente ou com cloreto de amónia.

DESCRIÇAO DETALHADA DA INVENÇAO

De acordo com a presente invenção, a coadministração por via transdérmica dum fármaco básico fraco irritante, com um agente inibidor da acumulação lisossómica, reduz ou evita a irritação da pele em seres humanos, por inibição da acumulação do fármaco irritante nos lisossomas.

A presente invenção é aplicável a qualquer agente químico ou fármaco que tende a acumular-se em concentrações relativamente elevadas, nos lisossomas celulares, e que causam irritação da pele no ser humano, como resultado de tal acumulação. Estes agentes são bases fracas que possuem pelo menos um pk_a superior a 4,5. Incluídos dentro deste grupo estão fármacos terapeuticamente importantes tais como, mas que não se limitam a, antidepressivos, tais como imipramina e nortriptilina; antiestamínicos, tais como clesmastina, clorfeniramina e difenhidramina; antineoplásticos, tais como daunorubicina; anti-malários, tais como cloroquina e quinacrina; antipsicóticos, tais como comoclorpromazina, flufenazina e perfenazina; fármacos beta bloqueantes, tais como propranolol, alprenolol, labetalol, metoprolol, timolol, pindolol e atenolol; anestésicos locais, tais como, tetracaína, lidocaína e prilocaína; agonistas de ópio, tais como, buprenorfina e sufentanilo; antagonistas de ópio, tais como naloxona e naltrexona; simpatolíticos, tais como fentolamina; simpatomiméticos, tais como fenilpropanolamina, efedrina, mefentermina e bitolterol; agentes vasodilatadores tais como, tolazolina; antibióticos aminoglicósidos, tais como estreptomicina e gentamicina.

A acumulação de um dado fármaco básico forte dentro de lisossomas pode ser inibida por meio de, pelo menos, duas maneiras.

A primeira é através de acção sobre as membranas lisossómicas por um agente que interfere com bombas iónicas e, consequentemente, permite o aumento do pH intra-lissómico, destruíndo o gradiente pH e diminuindo a tendência para a ionização de drogas que possam entrar. Exemplos de tais agentes intervenientes são os ionóforos, tais como monensina, (R) (+)-1,1'-bi-2-naftol, nigericina, valinomicina, gramicidina D, A23187, X537A, carbonil cianida m-clorofenilhidrazona. O segundo modo de acção é a competição de outras moléculas básicas com a droga, para acumulação e carga disponível no micro-ambiente lisossómico de pH baixo. Estas bases fracas competitivas aumentam também o pH dentro dos lisossomas à medida que estes as acumulam. Exemplos de tais competidores são catiões anfifílicos e incluem aminas anfifílicas, tais como amoníaco, e seus sais (sendo o cloreto de amónia um exemplo), aminas de baixo peso molecular (tais como metilamina, dietilamina e isopropilamina) e seus sais, e aminoalcoóis (tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina e trometamina) e seus sais. Numa realização presentemente preferida, os compostos competidores, e particularmente as aminas anfifílicas, são os preferidos como agentes inibidores da acumulação.

Os agentes inibidores da acumulação lisossómica podem ser escolhidos entre aqueles que exibem uma ou ambas as formas de acção acima descritas, ou podem ser escolhidos entre os compostos que, de outra forma, aumentem o pH intralisossómico ou por meio de mecanismos ainda não conhecidos. O requesito básico dum agente de inibição de acumulação lisossómica sob a presente invenção é o de inibir a acumulação de fármacos básicos fracos irritantes nos lisossomas.

Nesta invenção, o agente de inibição de acumulação lisossómica é administrado continuamente e co-extensivamente com o fármaco

básico fraco e à mesma pele ou mucosa que o fármaco, numa quantidade suficiente para reduzir ou eliminar a irritação no ser humano. Para qualquer determinada combinação de fármaco e agente de inibição de acumulação, a quantidade pode ser determinada experimentalmente seguindo as técnicas delineadas nos Exemplos que se seguem.

Numa realização da invenção, o agente de inibição de acumulação deve ser co-administrado com o fármaco ao longo, ou praticamente ao longo do período de tempo durante o qual a droga é administrada. Tal é particularmente importante no caso em que o agente, uma vez removido da zona de tratamento, rapidamente perde a sua acção inibitória; isto é, uma vez o agente removido, o pH interno dos lisossomas começa a voltar ao seu valor mais baixo normal e o pH baixa, o fármaco começará novamente a acumular-se nos lisossomas a um nível tóxico, causando irritação no paciente. É este especialmente o caso, quando a administração toma lugar durante um período de tempo relativamente longo, tal como durante um período de tempo superior a 24 horas.

Numa outra realização da invenção, a co-administração contínua do fármaco e do agente de inibição de acumulação não é requerida quando o agente continua a exercer a acção nos lisossomas durante um período de tempo que se extende após a sua remoção da zona de tratamento. Em tais casos, o fármaco e o agente são co-administrados numa zona durante um período de tempo suficiente para causar a inibição de acumulação do fármaco nos lisossomas, após esse período de tempo pode-se continuar a administração do fármaco só à zona em tratamento.

Em adição à co-administração do agente de inibição de acumulação durante a administração do fármaco, é desejável, em alguns

casos a pré-tratar a zona de administração de mucosa ou pele, com o agente, antes da aplicação do fármaco. Este pré-tratamento dependerá do agente de inibição de acumulação específico escolhido, bem como do fármaco a ser usado. Desta forma, o pH lisossómico já terá sido suficientemente alterado para inibir a acumulação do fármaco antes da presença deste último. O pré-tratamento com o agente é particularmente útil, quando o agente é lento a afectar o pH lisossómico ou quando o fármaco possui uma taxa de acumulação muito rápida dentro do lisossoma.

De acordo com a presente invenção, um ou mais agentes inibidores de acumulação dos lisossomas, e fármacos básicos irritantes são colocados numa relação de transmissão entre o fármaco agente de inibição de acumulação e a superfície corporal adequada, de preferência suspensos numa substância veicular e mantidos no lugar durante o período de tempo desejado. O fármaco e o agente são tipicamente dispersos dentro duma matriz ou substância veicular fisiologicamente compatível, que pode ser directamente aplicada ao corpo, tal como uma pomada, gel, creme, supositório ou comprimidos por via bocal ou sub-lingual, por exemplo, ou podem ser administrados a partir duma matriz ou substância veicular num dispositivo de administração terapêutica por via transdérmica ou por meio dum dispositivo de administração iontoforética.

A via transdérmica de administração parentérica de fármacos apresenta numerosas vantagens, e são bem conhecidos na técnica dispositivos terapêuticos para administração transdérmica para a libertação de uma vasta variedade de fármacos ou de outros agentes benéficos. Os dispositivos estão descritos nas Patentes norte americanas 3.598.122, 3.598.123, 4.286.592, 4.314.557, 4.379.454, 4.559.222 e 4.573.995, por exemplo, todas elas sendo aqui incorporadas como preferência. A co-administração de um

agente de inibição de acumulação lisossómica e um fármaco, como aqui é desvendado, pode ser realizada usando dispositivos para administração transdérmica destes tipos.

No sentido de assegurar a administração co-extensiva do fármaco e do agente inibidor da acumulação lisossómica à pele ou mucosa, é preferível administrar o fármaco e o agente a partir duma matriz (por exemplo, uma matriz compreendendo fármaco e agente) num dispositivo de administração por via trnsdérmica, cuja matriz é colocada numa relkação transmissão entre fármaco e agente de inibição de acumulação, com a pele ou mucosa.

Os exemplos de dispositivos de administração transdérmica são ilustrados nas Figuras 1 e 2. Na Figura 1, o dispositivo de administração transdérmica 10 compreende um reservatório 12 que compreende quer o fármaco básico fraco, quer o agente de inibição de acumulação. O reservatório 12 tem, de preferência, a forma duma matriz, que compreende o fármaco e o agente nele disperso. O reservatório 12 está encaixado entre uma camada anterior 14, que é impermeável tanto ao fármaco, como ao agente, e uma membrana controladora de doseamento 16. Na Figura 1 o reservatório 12 é formado de um material, tal como um polímero do tipo de borracha, que é suficientemente viscoso para manter a sua forma. Se for usado um material de viscosidade mais baixa para o reservatório 12, tal como um gel aquoso, a camada anterior 14 e a membrana de controlo de doseamento 16 devem ser seladas em conjunto na sua periferia para evitar derrames. O dispositivo 10 adere à superfície da pele 20, por meio de uma camada adesiva de contacto em linha 18. A camada adesiva 18 pode opcionalmente compreender agente e/ou fármaco. Uma linha de libertação em faixa (não representada) é normalmente providenciada ao longo da superfície exposta da camada adesiva 18 e é removida da aplicação do dispositivo 10 à pele 20.

Em alternativa, tal como se mostra na Figura 2, um dispositivo terapêutico de administração transdérmica 22 pode ser ligado à pele ou mucosa dum paciente por meio duma camada adesiva 28. O dispositivo 22 consiste num reservatório que compreende o fármaco e/ou agente 24, que de preferência se apresenta sob a forma de matriz, que compreende o fármaco e o agente nele disperso. Uma camada anterior impermeável 26 é providenciada adjacente a uma superfície do reservatório 24. A sobrecamada adesiva 28 mantém o dispositivo na pele e pode ser com ele produzida, ou providenciada separadamente dos restantes elementos do dispositivo. Com certas formulações, a camada adesiva 28 pode ser preferível em relação ao adesivo em contacto 18 apresentado na Figura 1. Tal é verdadeiro, por exemplo, quando o reservatório agente/fármaco compreende um material (tal como, por exemplo, um óleo tensioactivo indutor do aumento de permeação) que afecta adversamente as propriedades adesivas da camada adesiva de contacto em linha 18. A camada anterior impermeável 26 é, de preferência, ligeiramente mais larga do que o reservatório 24, e desta forma impede que os materiais do reservatório 24 interactuem adversamente com a camada adesiva 28. Opcionalmente, uma membrana de controlo de doseamento (não apresentada na Figura 2), similar à membrana 16 na Figura 1, pode ser providenciada na zona mucosa/pele do reservatório 24. Uma linha de libertação em faixa 30 é também providenciada e é removida antes da aplicação do dispositivo 22 à pele.

Nos casos em que é necessário pré-tratar a pele ou mucosa com o agente de inibição de acumulação lisossómica antes da co-administração do fármaco/agente ou quando o fluxo do fármaco é muito superior ao do agente, pode estar presente uma quantidade de agente na camada adesiva 18. Por outro lado, quando não é necessário pré-tratar a região de aplicação, ou quando não existe uma grande disparidade entre os fluxos de fármaco e

agente, tanto o agente, como o fármaco, podem ser libertados a partir da camada adesiva 18, assim como a partir do reservatório 24.

O fármaco e o agente de inibição de acumulação lisossómica podem ser co-extensivamente administrados à pele ou mucosa humanas por aplicação directa à pele ou mucosa sob a forma de pomada, gel, creme ou loção, por exemplo, mas é administrado de preferência, a partir de um pedaço de pele ou de um dispositivo de administração transdérmica conhecido, que possui uma formulação saturada ou insaturada do fármaco e do agente. A formulação pode ser aquosa ou não-aquosa, A formulação deve ser construída para libertar o fármaco básico fraco e o agente de inibição de acumulação e fluxos necessários. Dependendo do fármaco a ser libertado, o fármaco e o(s) agente(s) veicular(es) tanto podem ser aquosos, como não-aquosos. As formulações aquosas compreendem tipicamente água e entre 1% e 2% em peso dum polímero hidrofílico, como agente de gelificação, tal como hidroxietilcelulose ou hidroxipropilcelulose. Os géis aquosos típicos consistem em silicone fluída ou óleo mineral. Os géis baseados em óleo mineral compreendem também tipicamente 1% e 2% em peso dum agente de gelificação, tal como dióxido de silicone coloidal. A adequadibilidade dum gel específico depende da compatibilidade dos seus constituintes para com o fármaco e com o agente de inibição de acumulação lisossómica, e com o agente indutor de permeação, se algum estiver presente, e doutros componentes na formulação.

A matriz reservatório deve ser compatível com o fármaco, com o agente de inibição de acumulação e com qualquer substância veicular utilizada. Quando se usa um sistema aquoso, a matriz reservatório é, de preferência, um polímero hidrofílico, por exemplo um hidrogel. Quando se usa um sistema não aquoso, a ma

triz reservatório é, de preferência, composta por um polímero hidrofóbico. Matrizes poliméricas adequadas são bem conhecidas na técnica da administração de fármacos por via transdérmica, e exemplos destas são enumerados nas Patentes acima mencionadas e aqui previamente incorporadas como referência.

Quando é desejada uma dosagem de libertação de fármaco constante, o fármaco básico forte está presente na matriz ou na substância veicular, numa concentração superior à da saturação, sendo a quantidade em excesso uma função do alongamento desejado para o período de tempo de administração do fármaco no sistema. O fármaco pode, no entanto, estar presente num nível inferior ao da saturação, sem que se saia do espírito da invenção, desde que o fármaco e agente de inibição de acumulação sejam administrados co-extensivamente à mesma região de pele ou mucosa, numa quantidade e durante um período de tempo suficientes para reduzir ou eliminar a irritação causada pelo fármaco.

Em adição ao fármaco básico fraco irritante e ao agente de inibição de acumulação lisossómica, que são essenciais para a invenção, a matriz ou a substância veicular podem também compreender corantes, pigmentos, cargas inertes, agentes indutores de aumento de permeação (tanto para o fármaco,como para o agente de inibição de acumulação, ou para ambos), excipientes e outros componentes convencionais dos produtos farmacêuticos ou de dispositivos para administração transdérmica conhecidos na técnica.

Os fármacos podem também ser administrados por via transdérmica por meio de iontoforese, e são bem conhecidos na técnica dispositivos iontoforéticos para administração de uma vasta variedade de fármacos ou de outros agentes benéficos. Os dispositivos para libertação iontoforética incluem um conjunto de

eléctrodo doador, o qual possui um eléctrodo dador e um reservatório contendo o agente benéfico a ser administrado por iontoforese. O conjunto de eléctrodo dador é adaptado para ser colocado numa relação de transmissão do agente com a pele ou mucosa do paciente. O dispositivo inclui também um conjunto de contra eléctrodo a ser colocado em contacto eléctrico com a pele, no local afastado do eléctrodo dador. Além disso, o dispositivo compreende uma fonte de alimentação de energia. Os eléctrodos e a fonte de alimentação estão electricamente ligados e formam um circuito fechado, quando os conjuntos de eléctrodos estão colocados numa relação condutora de corrente com a pele do paciente. A co-administração dum agente de inibição de acumulação lisossómica e dum fármaco, tal como aqui foi desvendada, pode ser realizada usando um qualquer dispositivo iontoforético. Os dispositivos típicos estão descritos nas Memórias Descritivas das Patentes norte americanas Nºs 3.991.755, 4.141.359, 4.250.878, 4.274.420, 4.325.367, 4.391.278, 4.398.545, 4.419.092, 4.474.570, 4.557.723, 4.640.689, 4.702.732, 4.708.716, por exemplo, estando todas elas aqui incorporadas como refrência.

A Figura 5 ilustra um exemplo dum dispositivo de administração iontoforética 40. O dispositivo 40 possui uma camada superior 41, que possui uma fonte de alimentação de energia eléctrica (por exemplo, uma bateria ou uma série de baterias), assim como um circuito de controlo opcional, tal como um controlador de corrente (por exemplo, uma resistência ou um circuito de controlo de corrente baseado na transmissão), um interruptor de ligar e desligar, e/ou um microprocessador adaptado ao controlo da corrente de saída da fonte de energia ao longo do tempo. O dispositivo 40 inclui também um conjunto de eléctrodo 51 e um conjunto de eléctrodo 53. Os conjuntos de eléctrodos 51 e 53 estão separados um do outro por um isolador

eléctrico 46 e formam conjuntamente com este último uma unida de contentora única. Para propósitos de ilustração, o conjunto de eléctrodo 51 será referido como conjunto de eléctrodo "doador" enquanto que o conjunto eléctrodo 53, será referido como cojunto "contra" eléctrodo. Nesta realização, o eléctrodo doador 42 é posicionado adjacente ao reservatório 44, enquanto que o contra eléctrodo 43 é posicionado adjacente ao reservatório de retorno 45, que compreende um electrólito. Os eléctrodos 42 e 43 são formados por folhas de metal (tal como prata ou zinco) ou por uma matriz carregada com poder metálico, grafite poderosa, fibras de carbono ou qualquer outro material condutor eléctrico adequado. Os reservatórios 44 e 45 podem ser matrizes poliméricas ou matrizes de gel. O isolador 46 é composto por um material não-iónico não condutor eléctrico,que actua como barreira para prevenir um curto-circuito do dispositivo 40. O isolador 46 pode ser uma conduta de ar, um polímero não condutor de iões ou um adesivo ou outra barreira adequada à passagem dos iões. O dispositivo 40 adere à pele por meio de camadas adesivas condutoras iónicas 47 e 48. O dispositivo 40 compreende também uma linha de libertação em faixa 49, que é removida assim que se inicia a aplicação à pele.

Num dispositivo 40 típico, o reservatório do fármaco compreende um fornecimento ionizável do fármaco a ser administrado em conjunto com o agente de inibição de acumulação lisossómica, e o contra reservatório 45 compreende um electrólito adequado. Desta forma, os iões positivos do fármaco são libertados para a pele a partir do conjunto eléctrodo ánodo. O reservatório de fármaco 44 do dispositivo de libertação iontoforética 40 deve estar numa relação entre fármaco e agente de inibição de acumulação e a pele ou mucosa. Não é necessário, no entanto, que o reservatório retorno 45 esteja no electrólito na relação de transmissão com a pele ou amucosa, apesar de ser preferível.

Descobriu-se que é preferível usar um sal solúvel em água do fármaco ou agente a ser administrado.

Na presente invenção, o fármaco é administrado numa dose terapeuticamente efectiva e o agente é também libertado numa dose capaz de inibir a acumulação lisossómica, durante um período de tempo pré-determinado. O intervalo de tempo relevante varia com o regime de administração do fármaco envolvido. Alguns têm que ser administrados continuamente durante um ou mais dias. Neste caso, um dispositivo transdérmico adequado possuirá fármaco e inibidor de acumulação lisossómica suficiente para providenciar a dose necessária a administrar durante mais do que 24 horas, para dispositivos que são substituídos periodicamente ou duram até uma semana para dispositivos de duração mais longa. Alguns fármacos são apenas administrados uma vez e, neste caso, um dispositivo adequado possuirá fármaco e inibidor de acumulação suficientes para providenciar a dosagem necessária de libertação durante algumas horas.

A quantidade e dosagem de administração mínima requerida do agente de inibição de acumulação lisossómica na presente invenção depende de numerosos factores, incluindo o tipo e a quantidade do fármaco básico fraco a ser administrado, o período de tempo durante o qual o fármaco e o agente são co-administrados, o tipo de acção exibida pelo agente (por exemplo, se ele interfere ou entra em competição com a acumulação de fármaco no lisossoma), e a potência do agente. Tipicamente, sendo iguais todas as outras variáveis, as concentrações dos compostos competidores que são requeridos serão superiores às concentrações dos ionóforos, pois o seu mecanismo de acção é o de competição. Logo, a quantidade do agente de inibição de acumulação competidor, requerida para inibir a acumulação de um fármaco básico fraco nos lisossomas, está compreendida entre 0,2% em peso e

cerca de 20% em peso da composição fármaco/agente, pelo que a quantidade do agente de inibição de acumulação de ionóforo requerida está compreendida entre cerca de 0,01% em peso a cerca de 5% em peso.

Os exemplos que se seguem são oferecidos para ilustrar a prática da presente invenção. É importante notar-se que esta invenção não está limitada a qualquer dispositivo transdérmico particular ou outra forma de administração transdérmica, como são comummente conhecidos na técnica. Nem esta invenção se limita a uma formulação específica. Consequentemente, as realizações aqui descritas são meramente ilustrativas e não pretendem limitar o âmbito da invenção de forma alguma. Nos exemplos que se seguem, os efeitos citotóxicos são denominados "ID_{50}; isto é, a concentração de fármaco requerida para matar 50% das células.

EXEMPLO 1

Os fármacos bloqueadores beta adrenérgicos (propranolol, labetalol, pindolol e timolol) foram ensaiados pela sua acumulação e toxicidade em fibroblastos de células humanas.

Para avaliar a toxicidade dos compostos ensaiados, a técnica geral do ensaio MTT (Swisher et al., Models Dermatol; Maibach and Lowe (eds.), Basel, Karger, Volume 4, páginas 131-137, 1989) foi usada. Culturas de células de fibroblastos foram incubadas durante 16 horas, num meio que compreendia um intervalo de concentrações do fármaco em ensaio. No final do período de tempo de incubação, o meio foi removido e substituido pelo meio que compreendia MTT a 0,5mg/ml. Três horas depois, este meio foi descarregado e o formazano azul, o metabólico de MTT produzido apenas pelas células viáveis foi dissolvido em iso-

propanol acidificado. A absorvância desta solução foi medida a 540nm em relação a um comprimento de onda da refrência de 660nm. Os resultados foram então expressos como percentagem de culturas de controlo incubadas nas mesmas condições, isentas de fármaco ou agente. Determinou-se então a concentração do fármaco (ou fármaco em presença do agente), que deu 50% de absorvância do valor de controlo. Esta concentração foi estabelecida como ID_{50}; isto é, a concentração do fármaco necessária para matar 50% das células.

Para os estudos de acumulação, as culturas de células dos fibroblastos foram espostas a um meio que compreendia o fármaco rotulado por radioactividade e foram incubadas durante 16 horas. O processo de acumulação foi então parado para remoção do meio e rapidamente as células foram lavadas três vezes com PBS frio. As células foram então extraídas com metanol que foi transferido para ampolas de contagem, e quantidade de radioactividade foi medida por cintilação líquida. Para compensar a ligação não específica do plástico dos aros, aros que não compreendiam nenhumas células, foram incubados com o fármaco radiomarcado sob as mesmas condições.O teor radioactivo destes aros foi tomado como valor controlo e subtraído do teor radioactivo dos aros que compreendiam as células.

Os resultados apresentaram uma correlação forte entre a acumulação de cada fármaco nas células dos fibroblastos e a toxicidade do fármaco (r=0,99). Por outras palavras, quanto maior for a acumulação na célula, mais tóxico será o fármaco.

EXEMPLO 2

Determinou-se o efeito da monensina na acumulação e toxicidade do propranolol. Culturas de células de fibroblastos foram incu

badas durante 16 horas em propranolol ($2x10^{-7}M$) com várias concentrações de monensina. Determinou-se então a acumulação de propranolol nas células, seguindo as técnicas do Exemplo 1. A monensina diminuiu a acumulação de propranolol nas células, duma forma dependente da dose entre $10^{-8}M$ a $10^{-5}M$ de monensina. Com uma concentração de $10^{-5}M$ de monensina, a acumulação de propranolol foi negligível, apesar das células serem completamente viáveis.

As células tratadas foram também ensaiadas em termos de efeito citotóxico do propranolol em presença de várias concentrações de monensina, seguindo as técnicas do Exemplo 1. O mesmo intervalo de concentrações de monensina, tal como acima se ensaiou, originaram uma diminuição dependente da dose da toxicidade do propranolol de um ID_{50} de $2,8x10^{-4}M$ de propranolol isento de monensina para um ID_{50} de $3,8x10^{-4}M$ de propranolol com monensina a $10^{-5}M$.

EXEMPLO 3

A inibição da toxicidade induzida pela monensina, (ID_{50}) com 5 outros fármacos básicos fracos foi investigada de acordo com as técnicas do Exemplo 1. Estes cinco fármacos foram escolhidos devido à sua elevada citotoxicidade e devido aos relatórios publicados indicando a sua acumulação nas células. Foram ensaiados com monensina $10^{-6}M$. Os resultados são apresentados na Tabela A, abaixo, e revelam que a monensina reduziu a toxicidade de todos os fármacos. Na tabela, o "factor protecção" é a proporção de ID_{50} do fármaco tóxico incubado com monensina, para o ID_{50} do fármaco tóxico individual.

TABELA A

ID_{50} (M)

Fármaco	Somente Fármaco	Fármaco + Monensina	Factor de Protecção
Clemastina	1.9×10^{-5}	2.3×10^{-5}	1.2
Imipramina	1.9×10^{-4}	2.7×10^{-4}	1.4
Cloropromazina	1×10^{-5}	1.6×10^{-5}	1.6
Quinacrina	1.3×10^{-5}	4.2×10^{-5}	3.2
Cloroquina	7×10^{-5}	7×10^{-4}	10.0

EXEMPLO 4

A acção de vários ionóforos e aminas anfifílicas na citotoxicidade do propranolol e da cloroquina foi determinada de acordo com as técnicas do Exemplo 1. Os resultados são apresentados na Tabela B abaixo. O "factor de protecção" corresponde à proporção do ID_{50} do fármaco tóxico, incubado com o agente de inibição de acumulação à concentração indicada, para o ID_{50} do fármaco tóxico. O "modo de acção" indica, quer os iões que são preferencialmente transportados pelos ionóforos ensaiados, quer pelo agente que actua por competição.

TABELA B

Agente Inibidor da Acumulação	Factor de Protecção		Modo de Actuação
	Cloroquina	Propranolol	
Monensina (10^{-5}M)	19	1.4 [1]	Na^+
(R)(+)-1,1'-bi-2-Naphthol ($3.5x10^{-5}$M)	2.9	ND [2]	Na^+
15-Crown-5 (10^{-4}M)	1	1	Na^+/K^+
Nigericina ($1.5x10^{-7}$M)	11	ND	K^+/Na^+
Valinomicina (10^{-5}M)	13	1	K^+
Gramicidina D (10^{-5}M)	31	1	K^+
Nonactina ($5x10^{-6}$M)	26	1	NH_4^+
A23187 (10^{-6}M)	11	1	Ca^{++}
Carbonil Cianida m-clorofenilhidrazona (10^{-5}M)	13	1	H^+
Cloreto de Amónia ($4x10^{-2}$M)	26	1.3 [1]	Competição
Dietilamina (10^{-2}M)	3.3	ND	Competição
Isopropilamina (10^{-2}M)	6.2	ND	Competição
Etanolamina (10^{-2}M)	6.4	ND	Competição
Dietanolamina (10^{-2}M)	1.5	ND	Competição
Trometamina (10^{-2}M)	1.2	ND	Competição
Trietanolamina (10^{-2}M)	1.3	ND	Competição
Propranolol ($2x10^{-4}$M)	1.8	--	Competição
Cloroquina (10^{-5}M)	--	1	Competição

[1] pré-tratamento de 2 horas com o agente inibidor de acumulação

[2] ND = não determinado

EXEMPLO 5

A redução da irritação da pele in vivo de dois fármacos, cloroquina e propranolol, pela adição de uma amina anfifílica, cloreto de amónio foi ilustrada como se segue.

Tanto a cloroquina (1,0% em peso) como o propranolol (2,0% em peso) foram formulados em hidroxietilcelulose (2% em peso) em água, na presença ou ausência de cloreto de amónia (5,0% em peso). Os géis resultantes foram tamponados para pH 8,5 com o tampão EPPS e compreendiam etanol a 30% em peso para manter a solubilidade do fármaco.

25 microlitros do gel foram colocados num copo de alumínio e aplicados em duplicado ou triplicado nas costas da mão de um indivíduo do sexo masculino adulto. Todos os géis foram colocados da mesma forma. 16 horas depois cada copo foi removido e o sítio foi lavado. Posteriormente, fizeram-se observações daquela zona a vários tempos e a intensidade da reacção irritante "o eritema" foi avaliado pela avaliação da cor da pele com um instrumento electrónico, o Minolta Chromameter. Repetiu-se o ensaio duas vezes, em dois indivíduos diferentes. Em ambos os casos, com ambos os fármacos, descobriu-se que o cloreto de amónia reduzia significativamente a reacção irritante. Os resultados representativos (por meio de leitura de Chromameter $\pm$ SEM. a diferentes tempos após a remoção do gel) são representados nas Figuras 3a e 3b.

EXEMPLO 6

Determinou-se a permeabilidade in vitro através da pele humana da cloroquina dos géis do Exemplo 5, com e sem cloreto de amónia.

Pedaços circulares de epiderme humana foram montados em células de permeação horizontal (1,13cm^2 de superfície de permeação efectiva) com a camada dura em frente do compartimento doador de células. Um volume conhecido (20 a 23ml) de tampão TRIS 0,2M pH 7,5 (a solução receptora) foi colocado no compartimento receptor. A célula foi então colocada num agitador em banho-maria a 37°C e permitiu-se o atingir do equilíbrio. A cloroquina foi quantificada nas amostras por medições fluorométricas.

Tal foi realizado à temperatura ambiente num espectrómetro luminiscente Perkin-Elmer LS-5B. As amostras foram ajustadas para um pH 8,65, numa concentração final de TRIS entre 0,1M e 30% (vol/vol) de etanol. O comprimento de onda de excitação foi de 333nm e o comprimento de onda de emissão foi de 382nm. As concentrações de cloroquina foram extrapoladas por comparação com uma curva padrão obtida sob as mesmas condições. Estes dados foram usados para calcular a quantidade acumulada de cloroquina que atravessou a pele nos tempos indicados. Para cada condição de formulação, foram usadas 8 células de permeação. Os resultados são apresentados como meios com os seus erros padrões associados.

Descobriu-se que a permeabilidade era a mesma, quer na presença, quer na ausência de cloreto de amónia, como ilustra a Figura 4. Este facto indica que a redução na irritação apresentada no Exemplo 5 não era um resultado devido à menor quantidade de fármaco presente na pele.

EXEMPLO 7

A diminuição da irritação da pele in vivo da cloroquina pela adição de um ionóforo, monensina, foi apresentada.

Seguindo as técnicas do Exemplo 5, os géis que compreendem cloroquina (1,0% em peso) foram preparados com e sem monensina (5,0% em peso) e foram ensaiados em adultos do sexo masculino.

Descobriu-se que a monensina reduziu a reacção irritante, tal como é apresentado na Figura 3b.

Ainda que esta invenção tenha sido descrita em detalhe com particular referência para certas realizações preferidas, deve entender-se que podem ser efectuadas variações e modificações, sem que se saia do espírito e âmbito da invenção, tal como estão definidos nas reivindicações anexadas.

R E I V I N D I C A Ç O E S:

1ª - Processo para evitar ou reduzir a irritação da pele humana durante a administração de um fármaco básico fraco por via transdérmica a um paciente humano o qual se pode acumular nos lisossomas e é susceptível de provocar a irritação da pele do referido paciente quando é administrado por via transdérmica, caracterizado pelo facto de compreender a administração simultanea, numa zona de pele ou da mucosa do paciente humano de
(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco básico fraco com uma dosagem terapeuticamente eficaz durante um período de tempo pré-determinado; e
(b) uma quantidade eficaz de um agente capaz de evitar a acumulação do fármaco nos lisossomas, a fim de evitar ou reduzir a irritação da pele ou da mucosa.

2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o fármaco terapeutica e o agente serem co-administrados por via transdérmica a partir de uma matriz colocada numa relação de transmissão do fármaco terapeutico e do agente com a pele ou a mucosa.

3ª Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o agente ser um ionóforo.
4ª - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o agente ser monensina (ácido 2-[5-etil-tetra-

-hidro-5--[tetra-hidro-3-metil-5-[tetra-hidro-6-hidroxi-6--(hidroximetil)--3,5-dimetil-2H-piran-2-il]-2-furil]-2--furil]-9-hidroxi-beta-me-toxi-alfa, gama, 2, 8-tetrametil--1,6-dioxaspiro[4.5]decano-7-butirico).

5ª - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de a quantidade do agente ionóforo estar compreendida entre cerca de 0,01% em peso e cerca de 5% em peso.

6ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o agente ser um composto competidor básico fraco.

7ª - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de o agente ser uma amina anfifilica.

8ª - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de se escolher o agente entre amónio e os seus sais, aminas de baixo peso molecular e os seus sais e aminoálcoois.

9ª - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de o agente ser cloreto de amónio.

10ª - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de o composto competidor básico fraco estar presente numa quantidade compreendida entre cerca de 0,2 % em peso e cerca de 20 % em peso.

11ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a citado fármaco ser (1-[(1-metiletil)-amino-3-(1-naftaleniloxi)-2-propanol) e o agente ser monensima ou cloreto de amónio.

12ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a droga ser cloroquina e o agente ser monensina, (R)(+)-1,1`-bi-2-naftol, nigericina, valinomicina, gramicidina D, nonactina, A23187, carbonilcianeto de m--clorofenil-hidrazona, cloreto de amónio, dietilamina, isopropilamina, etanolamina, dietanolamina trietanolamina ou trometamina.

13ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se escolher o referido fármaco entre clemastina, impramina, cloropromazina e quinacrina e o agente ser monensina.

14ª - Dispositivo para administrar um fármaco básico fraco a um paciente humano o qual é capaz de se acumular nos lisossomas e é susceptível de provocar a irritação da pele ou duma mucosa dum paciente humano quando o citado fármaco é administrado por via transdérmica, caracterizado pelo facto de compreender

(a) numa matriz adaptada para ser colocada em relação de transmissão do fármaco e de agente inibidor da acumulação nos lisossomas com uma zona seleccionada da pele ou da mucosa do paciente humano, em que a matriz contém quantidades suficientes de fármaco e de agente inibidor da acumulação dos lisossomas para administrar continua e coextensivamente a zona da pele ou da mocosa;

1) uma quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco base fraca com uma velocidade terapeuticamente eficaz durante um periodo de tempo pré-determinado; e
2) uma quantidade eficaz de um agente capaz de inibir a acumulação do fármaco nos lisossomas, para impedir ou reduzir a irritação da pele ou da mucosa.

15ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de o agente ser um agente ionóforo.

16ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de o agente ser a monensina.

17ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de se empregar o ionóforo numa quantidade compreendida entre cerca de 0,01 % em peso e cerca de 5% em peso.

18ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de o agente ser um composto competidor básico fraco.

19ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto de o agente ser uma amina anfifilica.

20ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo facto de se escolher o agente entre amónia

e os seus sais, aminas de pequeno peso molecular e os seus sais de aminoálcoois.

21ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo facto de o agente ser cloreto de amónio.

22ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto de o composto competidor básico fraco estar presente numa quantidade compreendida entre cerca de 0,2 % em peso e cerca de 20 % em peso.

23ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de o referido fármaco ser propanolol e o agente ser monensina ou cloreto de amónio.

24ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de a citada droga ser cloroquina e o agente ser monensina, (R)(+)-1,1`-bi-2-naftol, nigericina, valinomicina, gramicidina D, nonactina, A 23187, carbonil cianeto de m--clorofenil-hidrazona, cloreto de amónio, dietilamina, isopropilamina, etanolamina dietanolamina, trietanolamina ou trometamina.

25ª - Dispositivo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de se escolher o fármaco entre clemastina, imipramina, cloropromazina e quinacrina, e o agente ser monensina.

Lisboa, 1 de Julho de 1991

/O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Rua Marquês de Fronteira, N.º 127 - 2.º
1000 LISBOA Tels.3877373-3877453

DESENHOS 3 - Nº 1

FIG. 1

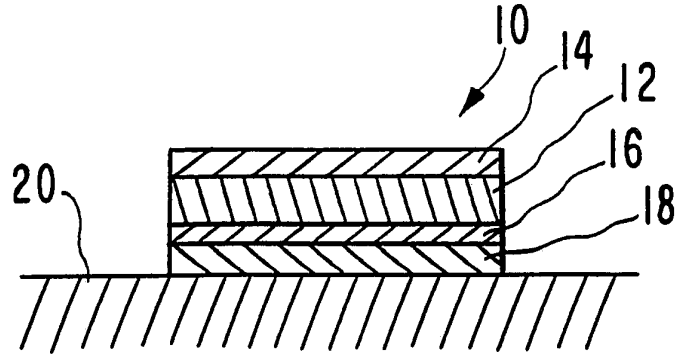
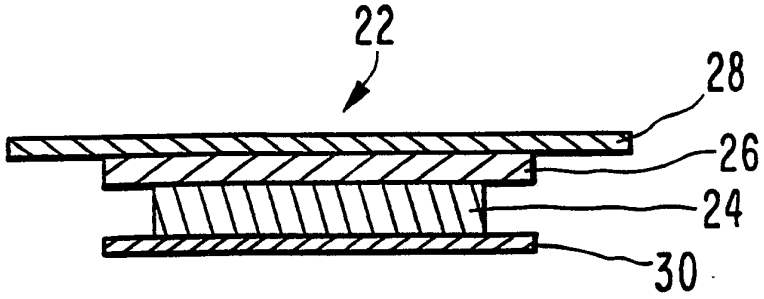


FIG. 2



Alza Corporation

DESENHOS 3 - Nº 2

FIG. 3a

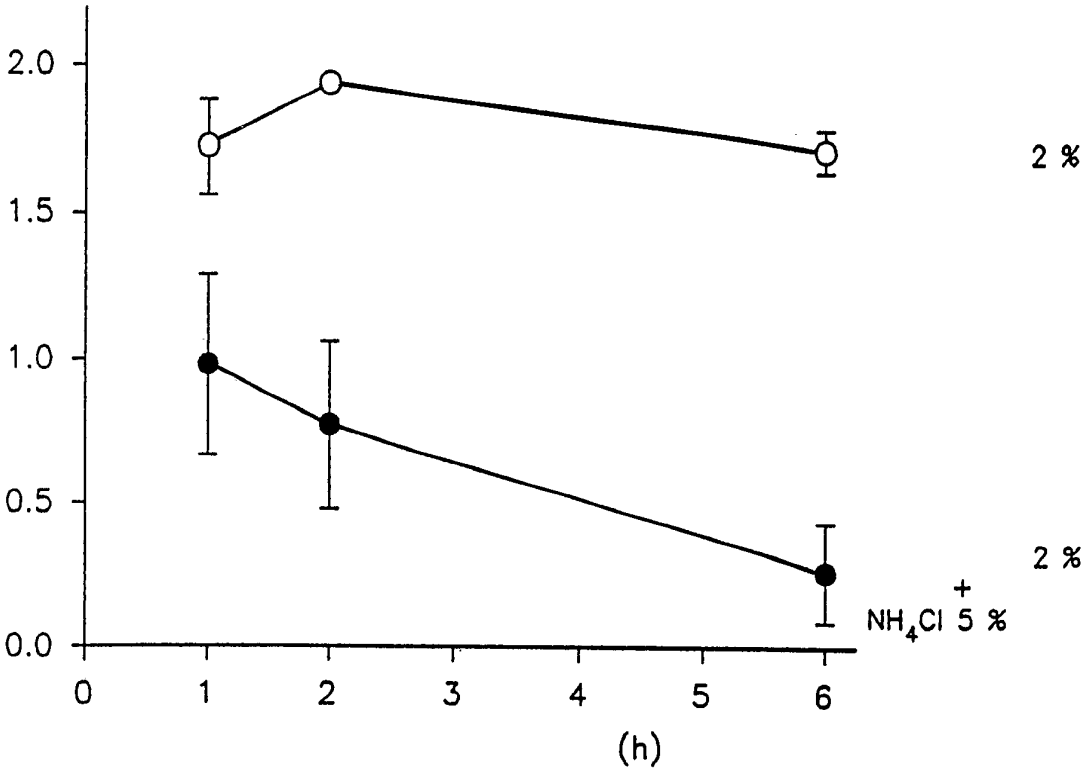
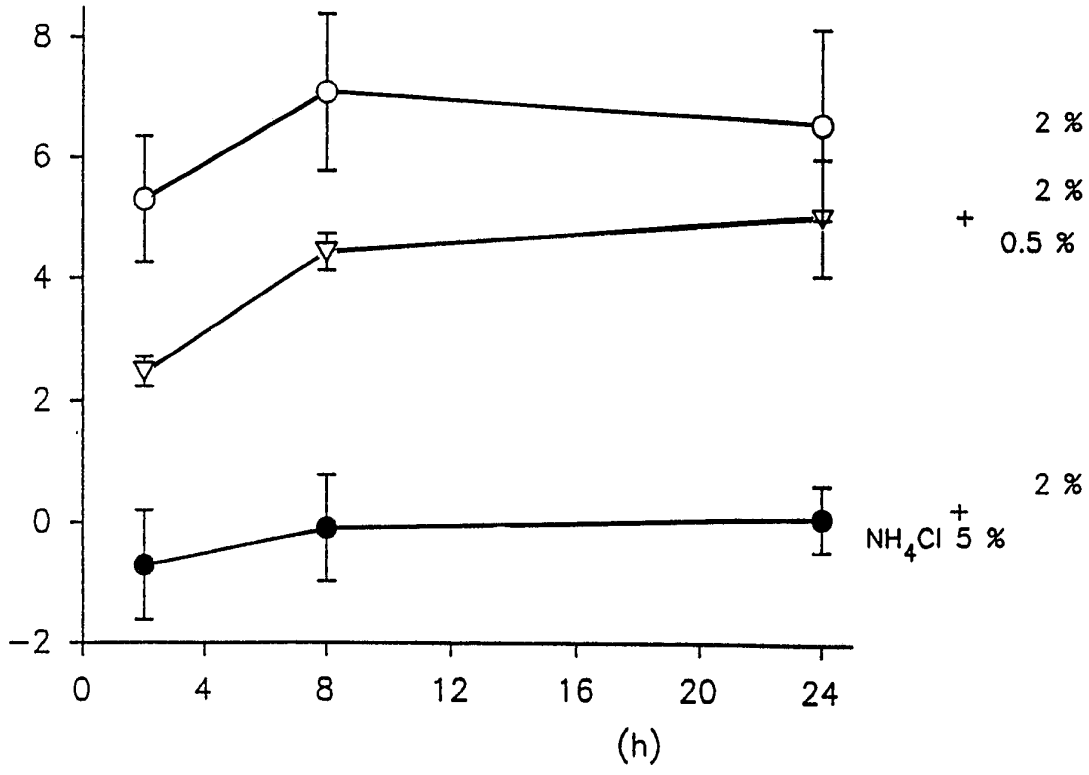


FIG. 3b



Alza Corporation

Desenhos 3 - Nº 3

FIG.4

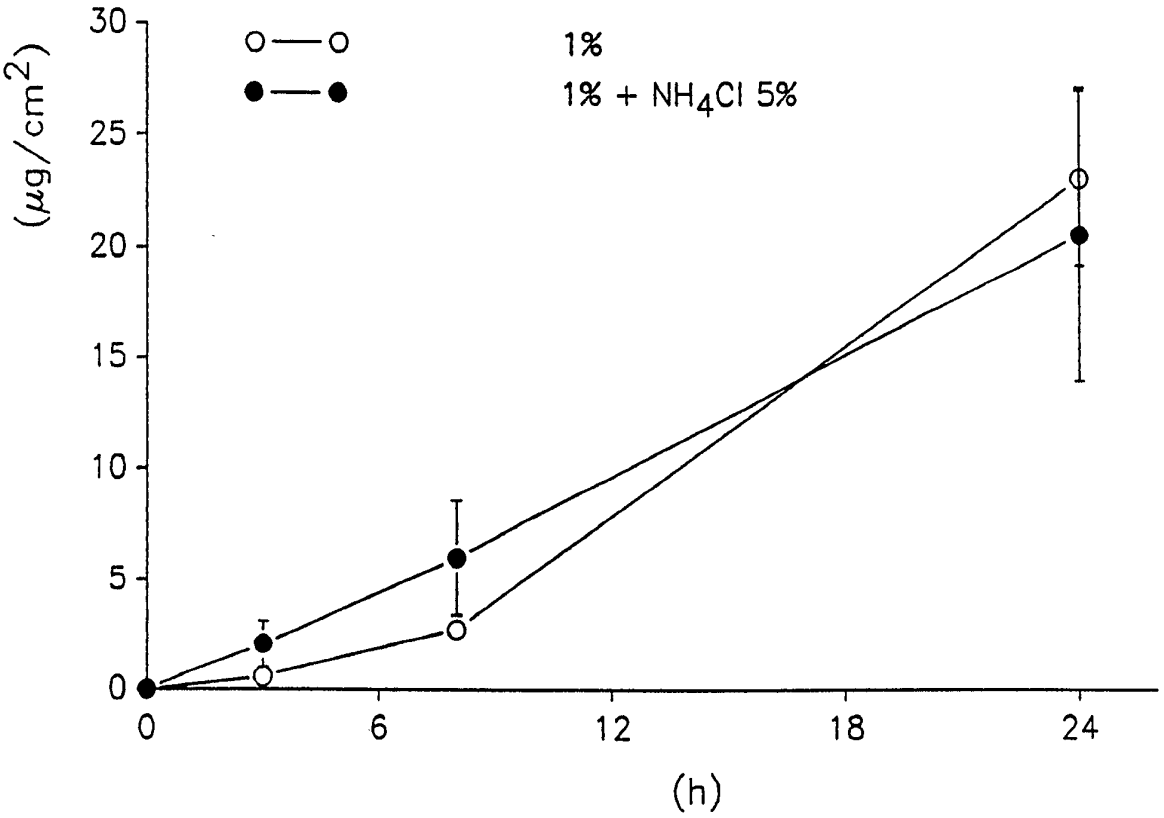
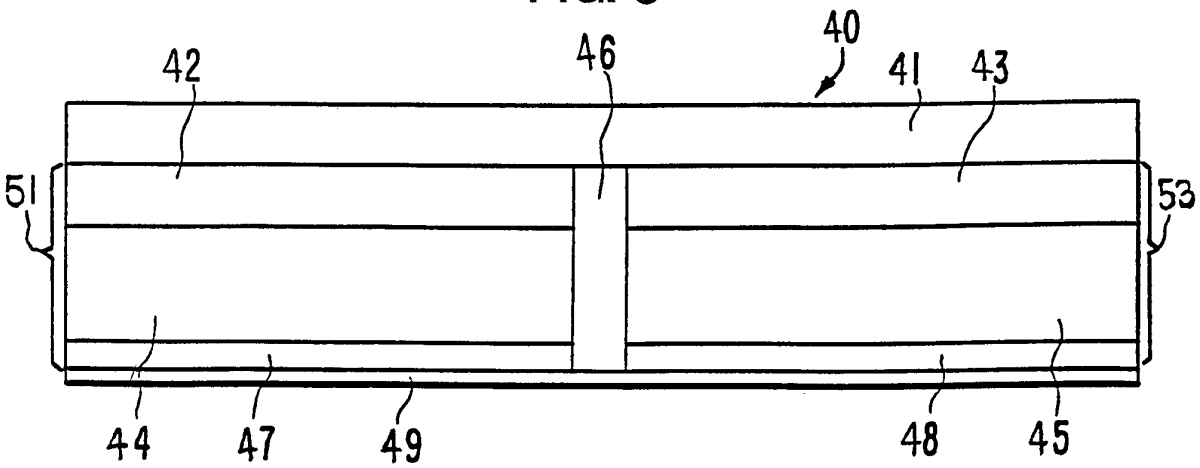


FIG. 5



Alza Corporation