



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

(21) PI 0719093-0 A2



(22) Data de Depósito: 16/11/2007
(43) Data da Publicação: 03/12/2013
(RPI 2239)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/70
A61K 47/32

(54) Título: SISTEMA TRANSDÉRMICO
TERAPÊUTICO COM MICRO RESERVATÓRIOS DE
PARES DE IONS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 21/11/2006 DE 10 2006 054 732.2

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

(72) Inventor(es): Michael Horstmann, Thomas Hille, Walter Müller

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007009926 de
16/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/061677 de
29/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SISTEMA
TRANSDÉRMICO TERAPÊUTICO COM MICRO RESERVATÓRIOS DE
PARES DE IONS"**.

5 A presente invenção refere-se a sistemas transdérmicos tera-
pêuticos (TTS) já conhecidos há alguns anos. Tais sistemas são introduzidos
na terapia, por exemplo, para substâncias ativas como Estradiol, Acetato de
Noretisterona, Nicotina, Fentanila, Tolubuterol, Ácido acetilsalicílico, Bupre-
norfina e uma série de substâncias ativas adicionais. Sendo que nisso pode-
se subdividir as substâncias ativas farmacologicamente apropriadas no grupo
10 das substâncias neutras (Acetato de Noretisterona, Estradiol, Nitroglicerina
etc.), das substâncias ativas ácidas (Ácido acetilsalicílico, Cetoprofeno, Ibu-
profeno etc.) e especialmente as substâncias ativas básicas (Nicotina, Fen-
tanila, Tolubuterol, Buprenorfina, Moxonidina, Selegilina, Salbutanol e muitas
outras).

15 Neste caso, como substâncias ativas "ácidas" ou compostos,
deve-se entender os que são eletrofílicos e com isso podem reagir como
aceptores de pares de elétrons (formadores de anions), como substâncias
ativas "básicas", ou compostos das mesmas, os que são nucleofílicos e com
isso podem reagir como doadores de pares de elétrons (formadores de cá-
20 tions). Exemplos dos primeiramente mencionados são ácidos neutros (por
exemplo, HCL), ácidos catiônicos (por exemplo, NH_4^+) ou ácidos aniônicos
(por exemplo, HCO_3^-). Exemplos de substâncias básicas são bases neutras
(por exemplo, NH_3 e aminas orgânicas), bases catiônicas (por exemplo,
 $\text{NH}_2\text{-NH}_3^+$) e bases aniônicas (por exemplo, ClO_4^-).

25 Geralmente, a formação de sistemas transdérmicos terapêuticos
é fina e em camadas, de modo que com a ajuda do lado diretamente adja-
cente à pele (lado adesivo) resulta, pelo menos, um composto temporaria-
mente adesivo à pele através do qual a substância ativa é liberada. Para
melhorar a permeação da substância ativa através da pele, além de políme-
30 ros, também são aplicados outros componentes líquidos, resinas e outras
substâncias farmacologicamente auxiliares, que no contexto mais estrito são
conhecidos como intensificadores de permeação. O seu objetivo é a melhora

do transporte da substância ativa através da pele. Sendo que com isso os intensificadores de permeação podem exercer o seu efeito puramente físico pelo fato de que melhoram a difusão da substância ativa dentro do sistema farmacêutico, ou então pelo fato de simultaneamente atuarem como agentes

5 de dissolução e após a difusão na pele provocar uma ativação termodinâmica (EP 1 191 927 B) ou então (intensificadores, no contexto mais estrito) através da influência direta sobre a difusibilidade na pele possibilitar um aumento da entrada de substância no corpo. Dentre estes intensificadores, no aspecto químico, pode ser delimitado um subgrupo, que pode ser descrito

10 como "formadores de pares de íons". Neste caso, são aquelas anteriormente mencionadas substâncias ativas ácidas, aditivos básicos nucleofílicos fisiologicamente inofensivos como, por exemplo, amoníaco, propilamina, trome-tamol, trietanolamina e muitas outras substâncias conhecidas a partir da bibliografia. No caso das substâncias ativas básicas mais frequentemente utili-

15 zadas, isto é, aditivos eletrofílicos como, por exemplo, ácido oléico, ácido láurico, ácido levulínico e outros ácidos graxos, mas também ácidos aromáticos como ácido benzóico ou também ácidos sulfônicos como, por exemplo, o ácido hexanossulfônico utilizado para a formação de pares de íons. Os

20 pares de íons são associados moleculares físico-químicos que consistem de duas moléculas carregadas, as quais através de uma neutralização eficaz das condições iônicas formam um associado com aparência externa quase neutra e com isso mais lipofílico. Com isso, a substância ativa, que cada vez é uma parte deste associado, transporta uma forma mais lipofílica, difusível e assim mais apropriada para a permeação da pele. Por esta razão, tais as-

25 sociados também podem apresentar a combinação de duas substâncias ativas como, por exemplo, Morfina e Diclofenaco. Inúmeras bibliografias de patentes e também alguns produtos de mercado fazem uso deste princípio. Por exemplo, pode-se fazer referência aos EP 305 726 B e EP 792 145 B.

A problemática na utilização de tais pares de íons dentro de sistemas transdérmicos deve-se principalmente ao fato de que, tanto a substância farmacologicamente ativa, bem como os formadores de pares de íons

30 que servem de aditivos, reduz a coesão dos polímeros básicos e com isso

prejudicam a força de adesão. Sem dúvida, é possível uma correção pelo fato de que tanto a concentração dos formadores de pares de íons (aditivo) bem como a concentração da substância farmacologicamente ativa é reduzida. Mas então, diminui a atividade termodinâmica que condiciona o fluxo de substância ativa, não chega a absorver totalmente e o fluxo de substância ativa permanece baixo.

Portanto, a definição do objetivo da presente invenção derivada a partir deste nível da técnica tem por base a preparação de uma matriz para os sistemas transdérmicos, os quais contêm pares de íons a partir de substâncias ativas com capacidade de carga e aditivos formadores de pares de íons em direção oposta fisiologicamente aceitável, sendo que esta matriz não apresenta as desvantagens de saturação insuficiente de substância ativa ou emoliência desvantajosa da base de polímero. Independente desta definição de objetivo, já faz algum tempo que estão estabelecidos os silicões e as massas adesivas de silicone como componentes de base de matrizes transdérmicas e são especialmente utilizadas em razão de sua boa tolerabilidade. No entanto, normalmente estas apresentam uma diminuta solubilidade para substâncias ativas em alta difusibilidade. Em razão de seu desempenho desfavorável de solução as mesmas eram utilizadas como meios de dispersão para os assim denominados, micro reservatórios, nos quais estão contidos agentes de solução "ambifílicos" para a substância ativa (EP 1 191 927 B). De acordo com esta publicação estes agentes de solução ambifílicos dissolvem a substância ativa durante a armazenagem de modo que a mesma não cristaliza, abandonam a matriz após a adesão do sistema transdérmico terapêutico através da migração na pele e deixando a seguir uma super-saturação com subsequente atividade termodinâmica aumentada da substância ativa. Os pares de íons e os formadores de pares de íons não são objeto desta publicação.

Uma publicação comparável (DE 101 41 651 A1) refere-se a sistemas para liberação de fentanila e derivados de fentanila, os quais abrangem matrizes de silicone com micro reservatórios contidos nos mesmos, nos quais o agente de dissolução está contido como substâncias neutras facil-

mente difusíveis como, por exemplo, dipropilenoglicol ou 1,3-butandiol. Na descrição geral dos sistemas transdérmicos terapêuticos, que são produzidos com estas matrizes, encontram-se referências de que os intensificadores de permeação podem ser utilizados como ingredientes adicionais. Nesta listagem encontram-se, além de ésteres de glicerina, alcoóis graxos e ésteres de ácido graxo, também ácidos graxos sem referência de onde estes devem ser colocados.

A utilização de formadores de pares de íons ativos catiônicos e formadores de pares de íons ativos aniônicos, na qual uma destas substâncias mencionadas é uma substância farmacêutica ativa e a outra é um agente aditivo, em micro-emulsões aquosas, para uma aplicação transdérmica nasal e/ou retal estão descritas na DE 39 08 047 C2. No entanto, o nível da técnica anteriormente mencionado não soluciona o objetivo de acordo com a invenção, que é o de colocar à disposição pares de íons que consistem de substâncias ativas e agentes aditivos complementarmente carregados com alta atividade termodinâmica e a menor influência possível da estrutura de polímero nos sistemas transdérmicos que contém, pelo menos, uma matriz de polímero. A solução do objetivo de acordo com a invenção consiste da preparação de um sistema transdérmico terapêutico que compreendido de, pelo menos, uma matriz como componente de sistema, que consiste de um material básico de polímero de polisiloxano, o qual contém um micro reservatório, caracterizado pelo fato de que no mencionado micro reservatório está contida uma substância ativa na forma de um par iônico composto de uma substância ativa com capacidade de carga e um agente aditivo fisiologicamente inofensivo com capacidade de carga em sentido contrário sem a presença de agentes de dissolução, sendo que este agente aditivo com capacidade de formação de pares de íons está presente, pelo menos, em quantidade equimolar.

A seguir a invenção continua a ser descrita. Os pares de íons apropriados de substância ativa podem consistir basicamente da combinação de parte básica inicialmente existente de substância ativa, portanto de reação nucleofílica com, pelo menos, aditivo ácido equimolar, portanto parte

de substância de agente aditivo de reação eletrofílica. Neste caso, as substâncias ativas apropriadas são, por exemplo, Nicotina, Monoxidina, Clonidina, Scopolamina, Atropina, Buprenorfina, Fentanila, Salbutamol, Memantina, e muitas outras substâncias ativas especialmente amínicas altamente eficazes. Especialmente vantajosas são as substâncias ativas, cuja dose diária não ultrapassa 30 mg, visto que neste caso manifestam-se vantagens especiais em razão da permeação limitada da pele. Os agentes aditivos eletrofílicos apropriados para a formação de um par iônico são ácidos graxos saturados ou não-saturados que são não modificados ou hidroxilados ramificados ou não-ramificados (ácido ricinoleico ou ácido levulínico) ou então derivatizados de outro modo. Inteiramente apropriados também são os compostos aromáticos, contanto que apresentem também a capacidade de formar complexos de pares de íons catiônicos com substâncias ativas. Sejam aqui, por exemplo, ainda mencionados o ácido benzóico, ácido heptanossulfônico, mas também o ácido cítrico, ácido tartárico e até ácidos inorgânicos como ácido fosfórico ou ácido clorídrico. Visto que é possível obter a eficiência da formação de pares de íons para favorecer a reabsorção transdérmica de um modo especial por meio de ácidos liofílicos, são preferenciais os aditivos ácidos que apresentam um Octanol/Tampão (pH 5,5, coeficiente de distribuição de mais de 1).

De modo análogo o objeto da presente invenção é um sistema transdérmico terapêutico caracterizado pelo fato de que nos micro reservatórios apresentam-se pares de íons de substâncias ativas ácidas, isto é, eletrofílicas, com capacidade de carga aniônica e agentes aditivos básicos, isto é, com reação nucleofílica com capacidade de carga catiônica que são adicionados em, pelo menos, uma quantidade equimolar. Exemplos de substâncias ativas ácidas, isto é, de reação eletrofílica, são Diclofenaco, Cetoprofeno, Ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico e muitas outras substâncias ativas com preferência para aquelas que apresentam um dose diária sistêmica inferior a 30 mg. Os agentes aditivos apropriados para tais pares de íons são todas as aminas, preferencialmente Dietanolamina, Trietanolamina, Dimetilaminoetanol, Trometamol e qualquer outra substância fisiologi-

camente tolerável, a qual esteja na condição de base para a formação de pares de íons com substâncias ativas.

Os pares de íons de acordo com a invenção são incorporados em uma fase fisicamente discreta como fase interna semissólida/sólida ou líquida dentro da matriz que consiste principalmente de polisiloxanos. A matriz e também a fase interna com o par de íons podem conter substâncias adicionais como, por exemplo, intensificadores, emolientes, polímeros hidrófilos ou lipofílicos etc. No entanto, de especial preferência são as matrizes de acordo com a invenção cuja fase interna consiste exclusivamente do par de íons ("mistura químico-física" da substância ativa e, pelo menos, um par formador de íons adicionado em quantidade equimolar).

Deste modo é possível alcançar o efeito de acordo com a invenção, isto é, a diminuição do efeito sobre a coesão da matriz de silicone circundante e, por outro lado, o máximo aumento de saturação (atividade termodinâmica) da substância ativa (substância ativa do par de íons).

A matriz de acordo com a invenção, no caso mais simples, pode estar provida, geralmente, com uma camada posterior que evita a adesão com materiais têxteis, para os quais são especialmente adequados os materiais de poliéster. A matriz pode, quando os polímeros de silicone utilizados são massas adesivas de silicone, ser fornecida como material de adesão direta sobre a pele. As demais soluções consistem de uma combinação com membranas controladoras, outras camadas adesivas ou camadas de reservatórios, conforme conhecidas ao especializado no assunto.

A fabricação do sistema de acordo com a invenção pode ser efetuada por diversas maneiras diferentes e também por estruturação por meio de diversos processos de produção em sistemas de matrizes conhecidos pelas pessoas especializadas. Por exemplo, e de preferência são utilizados os seguintes processos para as fórmulas apresentadas de acordo com a invenção.

O polisiloxano ou derivado de polisiloxano previsto para a fase externa é misturado com um agente de dissolução, geralmente não solúvel na água, volátil na temperatura ambiente, para atingir a capacidade de flui-

dez e assim é obtida uma massa que pode ser espalhada. Os "formadores de anions" ou "formadores de cátions" são adicionados e sob intenso cisalhamento e mistura é obtida uma agregação das partículas individuais dispersas cada vez mais fina até obter gotículas individuais, o que pode ser atribuído a uma reação dos dois aditivos. A seguir a massa é aplicada em camadas em um dos sistemas transdérmicos terapêuticos em uma espessura apropriada de camada sobre uma película apropriadamente provida antiadesiva e mediante a aplicação de calor é seca de modo que o agente de dissolução geralmente selecionado lipofílico é totalmente removido até não deixar vestígios.

Uma modificação desta técnica consiste em misturar o polisiloxano ou derivado de polisiloxano já existente na solução com uma pré-solução de uma agente de dissolução adicional, a substância ativa e uma quantidade adicionada, pelo menos, equimolar do formador de contra-íon após uma dissolução prévia completa. Subsequentemente é efetuada uma mistura intensiva de modo que a fase interna posteriormente adicionada fique homogeneamente distribuída. A fabricação dos sistemas transdérmicos terapêuticos de acordo com a invenção é explicada em maiores pormenores nos exemplos que se seguem:

Exemplo 1:

Dissolver completamente 2 g de Moxonidina e 10 g de ácido láurico em 50 g de etanol absoluto sob leve aquecimento. Esta solução é adicionada a uma solução previamente preparada composta de 200 g de polisiloxano sólido em 200 g de n-Heptano e intensivamente misturado por 10 minutos com um agitador de pás misturadoras. Esta solução de duas fases é aplicada em camadas com uma espessura de camada de aproximadamente 50 µm sobre uma película-PET com superfície tratada com fluoropolímero e seca por três minutos a temperatura ambiente. O produto produz uma matriz de acordo com a invenção, que é adequada para um processamento posterior para sistemas transdérmicos terapêuticos.

Exemplo 2:

A massa preparada de acordo com o exemplo 1 é misturada

com 50 g de polivinilpirrolidona micronizada e transversalmente reticulada e continuar a mistura por aproximadamente 5 minutos. Sob estas condições forma-se um tamanho de partícula através das partículas expansíveis de polivinilpirrolidona adicionadas que também persistem após o revestimento e a secagem que ocorre análoga ao exemplo 1.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema terapêutico transdérmico que compreende uma camada posterior impermeável à substância ativa e, pelo menos, uma camada matriz que consiste de polisiloxanos e/ou derivados de polisiloxano que contém microreservatórios, bem como uma camada protetora, que pode ser retirada, impermeável à substância ativa, caracterizado pelo fato de que os microreservatórios no interior da matriz formam uma fase interna líquida ou semisólida, a qual consiste de, pelo menos, um par de íons de respectivamente uma substância farmacologicamente ativa e um agente aditivo, sendo que o agente aditivo apresenta-se em, pelo menos, uma quantidade equimolar e que a substância ativa é formadora de cátions e o agente aditivo é formador de anions ou a substância ativa é um formador de anions e o agente aditivo é um formador de cátions.

2. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o par de íons apresenta-se na forma de um associado molecular físico-químico.

3. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fase interna representa, pelo menos, 0,2% por peso da matriz.

4. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mesmo, pelo menos, contém uma camada de membrana.

5. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mesmo contém uma camada adesiva adicional.

6. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1-5, caracterizado pelo fato de que as substâncias ativas utilizadas como formadoras de cátions são Nicotina, Monoxidina, Clonidina, Scopolamina, Atropina, Buprenorfina, Fantanila bem como os seus derivados, Salbutamol ou Memantina.

7. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer um das reivindicações de 1-5, caracterizado pelo fato de que as substâncias

ativas utilizadas como formadoras de anions são Diclofenaco, Cetoprofeno, Ibuprofeno, Ácido acetilsalicílico ou Ácido salicílico.

5 8. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer, uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que os agentes aditivos utilizados como formadores de anions são ácidos graxos saturados ou não-saturados ou seus derivados.

9. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer, uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que os agentes aditivos utilizados como formadores de cátions são aminas.

10 10. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que são utilizados Dietanolamina, Trietanolamina, Dimetilamino-etanol e/ou Trometamol.

15 11. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com, qualquer, uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a camada matriz contém intensificadores de permeação, emolientes e/ou polímeros hidrófilos ou lipofílicos.

RESUMO

Patente de Invenção: **"SISTEMA TRANSDÉRMICO TERAPÊUTICO COM MICRO RESERVATÓRIOS DE PARES DE ÍONS"**.

5 A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico trans-
dérmico que compreende uma camada posterior impermeável à substância
ativa, bem como uma camada protetora que pode ser retirada, impermeável
à substância ativa e, pelo menos, uma camada matriz que consiste de polisi-
loxanos e/ou derivados de polisiloxano que contém microreservatórios que,
10 pelo menos, contém um par iônico de uma substância farmacologicamente
ativa e um agente aditivo e a substância ativa é nucleofílica e o aditivo é ele-
trofílico ou a substância ativa é eletrofílica e o aditivo é nucleofílico.