

(11) Número de Publicação: **PT 1414407 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 9/70** (2007.10) **A61K 9/14** (2007.10)  
**A61K 9/16** (2007.10) **A61K 9/50** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2002.07.11</b>	(73) Titular(es): <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG</b> <b>LOHMANNSTRASSE 2 56626 ANDERNACH DE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2001.07.27 DE 10136784</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2004.05.06</b>	(72) Inventor(es): <b>FRANK BECHER DE</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.02.20</b> <b>091/2008</b>	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT</b>

(54) Epígrafe: **FORMAS DE DOSAGEM QUE COMPREENDEM PARTÍCULAS QUE CONTÊM INGREDIENTE ACTIVO PARA A APLICAÇÃO NA PELE OU NA MEMBRANA MUCOSA**

(57) Resumo:

**RESUMO****"FORMAS DE DOSAGEM QUE COMPREENDEM PARTÍCULAS QUE CONTÊM  
INGREDIENTE ACTIVO PARA A APLICAÇÃO NA PELE OU NA MEMBRANA MUCOSA"**

A invenção refere-se a formas de dosagem para a aplicação na pele ou na membrana mucosa, que compreendem uma matriz de suporte e pelo menos um ingrediente activo, caracterizadas pelo facto da matriz de suporte compreender um número de partículas com câmaras capilares ou de poros abertos as quais servem de reservatórios para o ingrediente activo e que contêm pelo menos um ingrediente activo.

## DESCRIÇÃO

### "FORMAS DE DOSAGEM QUE COMPREENDEM PARTÍCULAS QUE CONTÊM INGREDIENTE ACTIVO PARA A APLICAÇÃO NA PELE OU NA MEMBRANA MUCOSA"

A invenção refere-se a formas de administração para a aplicação à pele ou à mucosa, que compreendem uma matriz portadora e pelo menos uma substância activa presente em partículas. A invenção refere-se mais particularmente a formas de administração para aplicação transdérmica, transmucosal ou epicutânea (tópica) de substâncias activas, tais como sistemas terapêuticos transdérmicos (TTS), emplastos de substância activa tópica de ou sistemas terapêuticos transmucosais.

A fabricação de formas de administração do tipo acima mencionado é frequentemente executada de tal maneira que a substância activa, misturada com substâncias portadoras convenientes e substâncias auxiliares, é incorporada na forma líquida no material básico ou de matriz da forma do medicamento e que depois a forma de administração desejada é produzida em passos de processo adicionais. Esta abordagem é, no entanto, desvantajosa por várias razões, em particular na fabricação de certos tipos de formas de administração.

Os TTS, os emplastos de substância activa ou os sistemas terapêuticos transmucosais, por exemplo, são geralmente formas planas de administração de pequena espessura as quais, além do mais, devem ter certas propriedades físicas tais como resistência, elasticidade, adesividade ou propriedades muco-adesivas. Se, na

fabricação de tais formas de medicamentos uma substância activa líquida ou uma solução de substância activa forem incorporadas na matriz portadora, isto pode ter como uma consequência que no caso de uma carga de substância activa excessiva as propriedades mecânicas do material portador, especialmente a coerência e a flexibilidade, bem como as propriedades adesivas sensíveis à pressão, serão adversamente afectadas. Devido à pequena espessura desses sistemas é, por conseguinte, geralmente somente possível incorporar quantidades relativamente pequenas de substância activa líquida.

Além do mais, tem de ser tomado em consideração que, nas temperaturas convenientes para a preparação de medicamentos, certas substâncias activas estão presentes exclusivamente como líquidos, o que significa que só podem ser processados na forma líquida.

O documento WO-A-9407468 descreve emplastos transdérmicos para a libertação de substância activa, os quais apresentam uma matriz de duas fases. Uma das duas fases é uma fase de polímero hidrófobo; A outra fase consiste de partículas de silicato inorgânicas hidratadas, as quais são dispersas na fase de polímero. Na fase aquosa de absorção, as partículas de silicato hidratadas, são uma substância activa solúvel em água, hidrofílica, a qual é, pelo menos parcialmente, dissolvida na fase aquosa.

O documento US-A-5071645 divulga um dispositivo de libertação de substância activa, que cobre um material micro-poroso, que essencialmente apresenta uma matriz existente de poliolefina UHMW. Nesta enchedores finos individuais estão contidos; A porção de partículas de silicato monta pelo menos a 50 % em peso. Além do mais a matriz é provida com poros, os quais estão localizados em

conexão uns com os outros.

O documento US-A-5456917 refere-se a biomateriais implantáveis para a libertação retardada de substâncias activas aí contidas. A produção realiza-se de tal maneira que um material de polímero biologicamente degradável, especial, vai triturar estas partículas em partículas finas e aumentá-las. A produção realiza-se de tal maneira que um material de polímero biologicamente degradável, especial, é triturado em partículas finas, e estas partículas a temperaturas elevadas são extrudidas na forma desejada. O carregamento das partículas com substâncias activas pode realizar-se de maneira a que as partículas de polímero são dispersas em uma solução que contém substância activa, sobre a qual é usado um vácuo, com a finalidade de se encher as cavidades das partículas com a solução que contém a substância activa. O documento US-A-5230898 divulga um sistema terapêutico transdérmico, o qual apresenta uma matriz de material insolúvel em água, em que as ilhas ou as inclusões são distribuídas, que consiste essencialmente de uma solução firme de um material de medicina em um material solúvel em água ou de base porável em água. Como material de base são tidos em consideração, por exemplo, álcool de polivinilo, polivinilpirrolidona, copolímeros do ácido polimetacrílico, os polissacáridos, polietileno glicol, e as misturas homogéneas desses materiais.

O objectivo que é a base da invenção, por conseguinte, foi o de indicar formas de administração ou preparações medicinais da espécie mencionada no início, cuja fabricação pode começar a partir de preparações líquidas de substância activa, mas sem o aparecimento das desvantagens acima mencionadas. Este objectivo é resolvido por preparações medicinais de acordo com a reivindicação

1 e os processos de fabricação de acordo com as reivindicações 18 a 22, bem como pelas formas de realização especialmente preferidas descritas nas reivindicações dependentes.

A invenção provê a matriz portadora de uma forma de administração mencionada na parte introdutória da reivindicação 1 para ter uma pluralidade de partículas que contêm poros abertos ou espaços capilares, servindo as referidas partículas de reservatório de substância activa.

Uma vantagem particular deste tipo de formas de administração é a de que a substância activa relacionada não tem que ser distribuída uniformemente na matriz portadora ou aplicada aí na forma dissolvida, mas que em vez disso está presente em muitas pequenas partículas de reservatório. Desta forma é possível reduzir consideravelmente a quantidade total desta substância activa uma vez que não é necessária para distribuir homogeneamente a substância activa. É suficiente que a substância activa esteja presente em muitas pequenas partículas, e somente nessas, em uma concentração suficiente para se tornar eficaz.

Uma vantagem adicional consiste no facto que a força da forma de administração, respectivamente da matriz portadora, não é adversamente afectada pela substância activa presente na forma de partícula uma vez que as porções de substância activa líquida estão ligadas nas partículas.

1. As partículas de acordo com a invenção podem ser partículas as quais têm poros abertos ou contêm espaços capilares e as quais têm uma grande superfície interior.

2. Elas também podem ser tais partículas que contêm substância

activa uma vez que são obtidas pelo processo descrito no documento WO 99/17868.

O seguinte refere-se inicialmente à forma de partículas primeiramente mencionadas:

Estas partículas servem como reservatório de substância activa e contêm pelo menos uma substância activa, preferivelmente na forma líquida. "Forma líquida" é entendida para significar que a própria substância activa está presente no estado líquido, ou que está presente como uma solução, dispersão, suspensão, emulsão ou como uma preparação de substância activa líquida.

Uma vantagem principal destas preparações de substância activa consiste em que as partículas que contêm substância activa são primeiramente carregadas com a substância activa líquida ou uma preparação de substância activa líquida, de uma maneira conhecida pelos especialistas na técnica.

Isto pode ser feito, em particular em uma forma de realização especialmente preferida, colocando as partículas que contêm poros ou espaços capilares em um vácuo (preferivelmente na variação de aproximadamente de 100 a  $10^{-3}$  mbar, mais preferivelmente de 10 a 0,01 mbar, e o mais preferivelmente de 1 a 0,1 mbar). Isto tem a vantagem especial do ar, o qual está presente nos tubos capilares na maior parte de casos, a ser retirado; como uma consequência, o peso específico das partículas é mais elevado e as partículas não flutuam mais na superfície do líquido de substância activa. Ainda a vácuo, as partículas são verdadeiramente lavadas em redor com o líquido de substância activa, o qual pode ser conseguido, por exemplo, por se agitarem com aparelhos de agitação de elevada

velocidade, agitação, ou em qualquer outra forma conveniente. Quando condições de pressão normais são posteriormente estabelecidas, o líquido de substância activa é pressionado nos tubos capilares ou poros pela pressão de ar.

Em uma forma de realização adicional preferida, as partículas são incorporadas no líquido de substância activa, o último é depois submetido a pressão aumentada (preferivelmente na variação de 2 a 300 bar, mais preferivelmente de 10 a 200 bar, o mais preferivelmente de 10 a 100 bar), para que o líquido de substância activa seja pressionado nos poros enchidos por ar. Depois de subsequente alívio da pressão, o ar localizado nos poros vai emergir porque as forças de adesão do líquido são maiores.

Para a impregnação, os processos conhecidos dos especialistas na técnica podem ser utilizados (por exemplo, câmara de pressão de impregnação da madeira).

Em uma forma de realização adicional preferida, as partículas são aquecidas a altas temperaturas (preferivelmente na variação de 40 a 200 °C, com particular preferência para 50 a 150 °C), para que a pressão do ar o qual está presente nos poros seja baixa; estas partículas quentes são depois lavadas em redor com o fluido de substância activa frio, para que seja capaz de entrar nas cavidades. "Frio" significa que a temperatura é mais baixa do que aquela das partículas.

Além disso, o carregamento das partículas pode ser executado de tal maneira que as partículas são suspensas e misturadas com a substância activa líquida, respectivamente a preparação de substância activa líquida, sob pressão normal e à temperatura

ambiente (aproximadamente 20-30 °C), preferivelmente sob agitação.

Os processos indicados acima podem ser combinados de uma maneira conhecida dos especialistas na técnica, por exemplo por impregnação da pressão alternativa e impregnação a vácuo.

As partículas carregadas são, se necessário, separadas do excesso de fluido de substância activa, por exemplo por sedimentação ou filtração.

Subsequentemente, as partículas, as quais são carregadas com a substância activa líquida, podem ser incorporadas na forma sólida, por exemplo como um pó, na matriz portadora da respectiva preparação de substância activa. Neste processo, à parte do líquido de substância activa incluído nas partículas nenhum líquido, ou somente uma quantidade insignificante, é introduzido na massa de matriz portadora, para que a estrutura, a consistência, a adesividade, a elasticidade e outras propriedades do material de matriz não sejam adversamente afectadas. Em todo o caso, é possível deste modo incorporarem-se quantidades maiores de uma substância activa presente na forma líquida em uma preparação medicinal do que seria o caso quando empregues os modos convencionais de fabricação. Por essa razão, na fabricação das formas inventivas de medicamentos é possível empregar substancialmente os mesmos métodos e aparelhos que são usados para o processamento de agentes activos medicinais sólidos.

Em particular, a invenção permite a produção de formas planas, finas de administração tais como sistemas terapêuticos transdérmicos ou formas de medicamentos muco-adesivos, a partir de preparações de substâncias activas líquidas.

É de particular vantagem que várias partículas também possam ser carregadas com substâncias activas diferentes para que seja rapidamente possível preparar preparações combinadas tais como, por exemplo, emplastos de progesterona-estrogénio.

É também especialmente vantajoso que, além do mais, outras partículas também possam ser carregadas com plastificantes líquidos e/ou intensificadores (penetração na pele). Alternativamente, estas substâncias também podem estar contidas juntamente com a substância activa nas mesmas partículas.

Os plastificantes, respectivamente os intensificadores podem ser seleccionado a partir das substâncias e grupos de substâncias seguintes: Ácidos gordos saturados ou não saturados, hidrocarbonetos, álcoois gordos de cadeia linear ou ramificada, sulfóxido de dimetilo, propileno glicol, decanol, dodecanol, 2-octilo dodecanol, glicerol, isopropilideno glicerol, transcitol (éter de monoetilo de dietileno glicol), DEET (=N,N-dietil-m-tolueno-amida), solcetal, etanol, 1,2-propanodiol, ou outros álcoois, mentol e outros óleos essenciais ou componentes de óleos essenciais, dietanolamida de ácido láurico, D-alfatocoferol e dexpanthenol; a lista acima mencionada não está completa.

Vantajosamente, vários tipos de partículas e os tamanhos podem ser utilizados para se conseguir um comportamento de libertação diferenciado.

Uma vantagem adicional consiste no facto de que por se usarem partículas de substância activa enchidas por líquido, é possível melhorar a segurança na produção de medicamentos. Isto é particularmente verdadeiro se houver um risco do pessoal se tornar

contaminado com substâncias activas, especialmente com substâncias tóxicas.

Como as partículas porosas que podem ser carregadas com substâncias activas líquidas ou soluções de substâncias activas, aquelas substâncias são especialmente convenientes as quais são seleccionadas a partir do grupo que compreende partículas de carvão vegetal activadas, partículas de minerais porosos, especialmente partículas de diatomite, terra de diatomáceas, pedra-pomes, lava, bentonite, partículas de cerâmica ou de argila, partículas de gel de sílica, partículas de monóxido de silicone, zeolite, bem como partículas de esponjas naturais ou sintéticas ou de espumas solidificadas. As partículas porosas são entendidas como incluindo também aquelas partículas as quais têm uma estrutura capilar.

Uma propriedade comum das partículas mencionadas é a de que por causa dos seus poros ou tubos capilares elas têm uma grande superfície interna, a qual é um pré-requisito básico para uma elevada carga de substância activa.

Convenientes como esponjas ou espumas sintéticas são, dependendo da utilização desejada, ambos os materiais biodegradáveis (por exemplo, espumas de gelatina solidificadas ou espumas de colagénio) e os materiais não degradáveis (por exemplo, as espumas de poliuretano, as espumas de poliéster micro-celulares ou as espumas de poliéter). Também considerados são os super-absorventes tais como os polímeros os quais são capazes de inchaço, como descrito, por exemplo, no documento PCT/EP 95/02120.

Quando se seleccionam as partículas, deve ser tomado o cuidado que o tipo seleccionado é conveniente e inofensivo, de um ponto de

vista farmacológico e toxicológico, para a forma desejada de aplicação (por exemplo oral, transmucosal). As interações possíveis com a substância activa utilizada que são conhecidas dos especialistas na técnica também devem ser consideradas e, se possível, ser evitadas.

O tamanho de partícula médio das partículas porosas é preferivelmente  $\leq 2$  mm, mais preferivelmente  $\leq 0,5$  mm, e mesmo mais preferivelmente  $\leq 200$   $\mu\text{m}$ , especialmente  $\leq 50$   $\mu\text{m}$ . O tamanho de partícula pode ser estabelecido, por exemplo, por se triturar e/ou peneirar, mas também por fazer crescer os cristais convenientes ou por métodos de precipitação convenientes conhecidos dos especialistas na técnica.

As partículas usadas de acordo com a invenção são geralmente finamente porosa, sendo o diâmetro médio do poro ou capilar preferivelmente de  $\leq 0,1$  mm, mais preferivelmente  $\leq 20$   $\mu\text{m}$ , e em particular preferivelmente  $\leq 1$   $\mu\text{m}$ .

A porção de partículas que contém substância activa, relativamente à matriz portadora, pode ser variada dentro de uma larga variedade. Para se conseguir uma elevada carga de substância activa, as partículas carregadas de substância activa podem ser contidas em uma forma de administração em uma porção de até 95 % em peso, dependendo da matriz portadora seleccionada em um caso particular. Por conseguinte, a porção de partícula preferivelmente monta de 0,1 a 95 % em peso, mais preferivelmente de 5 a 60 % em peso, com particular preferência de 5 a 25 % em peso, cada um relativo à inteira forma de administração. Devido à larga variedade no que se refere ao conteúdo da partícula bem como no que se refere à quantidade de substância activa, respectivamente a concentração de

substância activa, nas partículas individuais, as formas de administração inventivas são capazes de cobrir uma larga variedade no que se refere à dosagem.

No entanto, deve ser tomado em consideração que uma porção excessivamente elevada de partículas carregadas de substância activa pode produzir um efeito negativo nas propriedades físicas da matriz portadora. O limite superior para esta porção pode, em cada caso individual, ser rapidamente determinado por experiências.

O carregamento destas partículas porosas ou que contêm tubos capilares com a(s) substância(s) activa(s) pode ser preferivelmente executado tal que a substância activa líquida, uma solução, dispersão, suspensão ou emulsão de substância activa, ou uma preparação de substância activa líquida sejam misturadas com uma quantidade conveniente de partículas, pelo qual os poros ou os espaços capilares são enchidos com líquido ou solução de substância activa. Subsequentemente, as partículas carregadas podem ser separadas do excesso de fluido de substância activa ou solução por métodos conhecidos dos especialistas na técnica. Opcionalmente, isto pode ser seguido por um processo de secagem para remover quaisquer resíduos remanescentes de líquido ou solvente.

De acordo com uma forma de realização preferida, uma solução que contém substância activa é usada a qual contém pelo menos uma substância activa sólida na forma dissolvida em um solvente conveniente. Isto também pode ser uma solução de substância activa saturada.

Para facilitar a entrada do fluido de substância activa no interior das partículas depois do carregamento das partículas, pode ser

necessário adicionarem-se pequenas quantidades de agentes tensioactivos ou emulsificadores.

À parte das partículas porosas já mencionadas, aquelas partículas que contêm substâncias activas como podem ser obtidas pelo método descrito no documento WO 99/17868 e são designadas como partículas em forma de pó concentradas (CPF) também são particularmente preferidas para fazer as formas de administração inventivas. Estas são partículas carregadas de líquido, pulverulentas, ou aglomerados de partículas os quais são formados quando um gás inerte ou uma mistura de gás em uma substância activa líquida, uma solução que contém substância activa ou suspensão ou qualquer outra preparação de substância activa líquida é dissolvida no referido líquido sob pressão (preferivelmente aproximadamente de 5 a 500 bar, especialmente preferivelmente na variação de 10 a 250 bar) e a pressão nesta solução é subsequentemente rapidamente aliviada (por meio de um bocal, por exemplo) enquanto simultaneamente se adiciona um material portador sólido pulverulento (partículas portadoras). Os pós obtidos desta maneira são substancialmente secos e fluem livremente e podem conter até 80 % em peso de um líquido de substância activa. Eles têm a vantagem de serem capazes de ser processados como partículas sólidas, apesar do seu elevado conteúdo líquido.

O líquido contido está presente quer nos espaços capilares das partículas portadoras agregadas, e/ou nos poros das partículas portadoras se as partículas portadoras de poros abertos forem usadas.

Como substâncias portadoras pulverulentas, respectivamente as partículas de portadoras, podem-se usar, por exemplo, tipos de

amido (tais como milho, batata, amido de trigo), ácido silícico, respectivamente dióxido de silicone, celuloses (por exemplo celuloses micro-cristalinas, derivados de celulose tais como celulose de carboximetilo, fibras de celulose); além disso é também possível usar como partículas, as partículas porosas da espécie mencionada no início, tais como carvão vegetal activado, zeolite, ácido silícico, ou polímeros capazes de inchamento (especialmente os assim chamados polímeros super-absorventes). Os polímeros capazes de inchamento são entendidos como significando preferivelmente os polímeros de inchamento em água, por exemplo os álcoois de polivinilo com um elevado grau de hidrólise, ou a celulose de metilo de hidroxipropilo de elevado peso molecular.

As partículas portadoras pulverulentas preferivelmente têm um tamanho de partícula de menos de 100  $\mu\text{m}$ .

As substâncias auxiliares adicionais consideradas para a fabricação das partículas enchidas por líquido, pulverulentas são: o sal comum, açúcar, dextrina, proteína, dióxido de titânio, gorduras, poliglicóis, estearato de magnésio, dióxido de silicone altamente disperso, glutamato, cálcio, caolino, ácido poliláctico, gorduras, ceras, espessantes.

Para facilitar uma re-suspensão subsequente das partículas enchidas por líquido é também possível adicionar emulsificadores, tais como fosfolípidos, especialmente a lecitina, ou glicéridos parciais durante a fabricação.

Os gases inertes considerados são primeiramente de todos os dióxidos de carbono, hidrocarbonetos gasosos (por exemplo metano, etano, propano, butano), éter, azoto, monóxido de di-azoto, amónia

ou gases inertes.

As partículas carregadas de acordo com o processo descrito, também, se necessário, serão separadas do excesso de fluido de substância activa, por exemplo por sedimentação ou filtração.

O processamento adicional e a utilização dessas partículas, especialmente a fabricação das formas de administração inventivas, podem ser executados em uma maneira correspondente àquela descrita em cima com respeito à forma primeiramente mencionada das partículas.

As observações seguintes aplicam-se a todos de vários tipos de partículas descritas:

De acordo com uma forma de realização preferida, é fornecido adicionalmente para as partículas, ou pelo menos a uma sua porção, um revestimento de substâncias de gordura - e/ou solúveis em água depois de carregadas com a substância activa. Desta forma é, por exemplo, possível realizar um controlo da libertação de substância activa, em particular um controlo da taxa de libertação de substância activa, ou melhorar a humidificação em água. Os materiais considerados para tais revestimentos são, entre outros: formadores de película (por exemplo, poliacrilatos, polimetacrilatos), polietileno glicóis, óleos vegetais ou animais, parafina líquida, pirrolidona de polivinilo, derivados de celulose.

Para acelerar a libertação da substância activa depois da aplicação, pode ser vantajoso seleccionar um material solúvel em água ou biodegradável como o material para as partículas acima mencionadas. Neste caso, a exposição a fluidos de corpo (por

exemplo, suor, saliva, muco) ou a enzimas, permite a degradação da estrutura das partículas de substâncias activas, pelo qual a substância activa contida é libertada mais rapidamente.

A presente invenção refere-se em particular a formas de administração para a aplicação na pele as quais são formuladas como sistemas terapêuticos transdérmicos (TTS). Geralmente, estas formas de administração são de uma estrutura em forma plana e permitem a administração de agentes activos medicinais sistemicamente activos através da pele, sendo possível libertar os referidos agentes activos à pele, continuamente durante um período de tempo predeterminado e a uma taxa de libertação definida.

Os TTS de acordo com a invenção compreendem uma camada de apoio impermeável de substância activa e uma matriz portadora aí ligada, uma pluralidade de partículas que têm poros abertos ou que contêm espaços capilares que são embutidos na matriz portadora as quais servem do reservatório de substância activa e que contêm pelo menos uma substância activa na forma líquida, como descrito em cima.

Como materiais de base para fazer a matriz portadora na qual as partículas serão embutidas, é geralmente possível usar todos aqueles materiais de polímero os quais de acordo com o estado da técnica são usados para fazer camadas de reservatório de substâncias activas de TTS. Em particular, as substâncias seguintes podem ser usadas para produzir a matriz portadora: poliacrilatos, poli(met)acrilatos, copolímeros de derivados de acrílo e metacrilo, e compostos de vinilo (por exemplo, usando os monómeros seguintes: ácido acrílico, ácido metacrílico, éster de etilo de ácido acrílico, éster de butilo de ácido acrílico, éster de octilo de ácido acrílico, acrilato de 2-etil-hexilo, acrilato de 2-

hidroxietilo e acetato de vinilo); adicionalmente, os polissiloxanos, preferivelmente os polissiloxanos auto-adesivos, borrachas de silicone; os polímeros de hidrocarboneto, preferivelmente os copolímeros de bloqueio de poli-isobutileno, poli-isopreno, estireno-isopreno-estireno e os copolímeros de bloqueio de estireno-butadieno; preparações adesivas sensíveis à pressão baseadas em derivados de celulose (por exemplo, celulose de etilo, celulose de hidroxipropilo, celulose de metilo de hidroxipropilo) e resinas adesivas (por exemplo, colofónia e derivados de colofónia). Utilizando os materiais acima mencionados é possível produzir matrizes portadoras que têm propriedades adesivas sensíveis à pressão; tais formulações, as quais são adesivos sensíveis à pressão para a pele, são conhecidas dos especialistas na técnica. A superfície adesiva sensível à pressão dos TTS, por meio da qual os TTS são ligados à pele, é, no estado antes da aplicação, revestida com uma película protectora destacável.

As substâncias auxiliares que podem ser misturadas à matriz portadora podem ser, por exemplo, plasticizantes, enchedores e substâncias que aumentam a penetração na pele (intensificadores de penetração). As substâncias convenientes para esta finalidade são conhecidas dos especialistas na técnica.

Para produzir os TTS de acordo com a invenção, os materiais de matriz portadora podem ser processados tanto na forma dissolvida como um fundido se forem usados adesivos fundidos a quente. Em ambos os casos, as partículas porosas enchidas com o líquido de substância activa são incorporadas homoganeamente na preparação de matriz portadora ainda líquida ou semi-sólida. Se necessário, os agentes de humedificação (agentes tensioactivos, por exemplo, os

SDS), os emulsificadores (por exemplo, a lecitina) etc. podem ser misturados para melhorar a dispersão das partículas no material de matriz portadora.

Convenientes como materiais para a camada de reforço é uma pluralidade de películas de plásticos tolerados pela pele tais como, por exemplo, as películas feitas de cloreto de polivinilo, acetato de etileno de vinilo, acetato de vinilo, polietileno, polipropileno, ou derivados de celulose. Os materiais especialmente convenientes para a camada de reforço são películas de poliéster (por exemplo, tereftalato de polietileno). As películas acima mencionadas são também convenientes como materiais para a película protectora destacável, contanto que eles sejam produzidos destacáveis pelo tratamento superficial apropriado tal como siliconização.

Em uma forma de realização adicional, a matriz portadora tem uma estrutura de mono-camada ou de bi-camada, com pelo menos uma camada que foi embutida aí, uma pluralidade de partículas com poros abertos ou que contém espaços capilares, cujas partículas servem como reservatório de substância activa e contém pelo menos uma substância activa na forma líquida.

As partículas enchidas por líquido, porosas propostas pela invenção podem, em uma forma correspondente, também ser usadas para preparar os TTS os quais têm um reservatório de substância activa em forma de bolsa enchido com uma matriz que contém substância tixotrópica ou semi-sólida, altamente viscosa, líquida, por exemplo um gel. Neste caso, as partículas enchidas por líquido são embutidas na matriz do reservatório de substância activa em forma de bolsa.

Além disso especialmente as formas de realização preferidas da invenção referem-se a formas de administração muco-adesivas, por exemplo, sistemas ou emplastos muco-adesivos. Para a administração de substâncias activas, estas podem ser aplicadas às superfícies de membranas mucosas (por exemplo, a membrana mucosa oral, nasal, vaginal), sobre as quais elas permanecem aderidas. Elas têm uma matriz portadora muco-adesiva sólida ou semi-sólida em que as partículas que contêm agente activo são embutidas ou dispersas. Elas são substancialmente planas, e, como os TTS, podem ser providas parte posterior (oposta ao lado muco-adesivo) com uma camada de reforço feita de uma película de plástico.

Para a produção da matriz portadora muco-adesiva, os materiais seguintes são considerados com a preferência: Derivados de celulose tais como o sódio de celulose de carboximetilo, celulose de carboximetilo, celulose de hidroxipropilo, celulose de metilo, celulose de etilo ou de propilo; álcool de polivinilo, ácido poliacrílico, poliacrilatos, pirrolidonas de polivinilo, polímeros de óxido de polietileno; polissacáridos solúveis em água de origem vegetal ou microbiana, especialmente pululano, xantano, alginatos, amido, dextranos e pectinas; gelatina e outras proteínas que formam gel. As formulações muco-adesivas convenientes que começam a partir das substâncias acima mencionadas são conhecidas dos especialistas na técnica.

As formas de realização adicionais preferidas são emplastos de substâncias activas para a administração tópica ou epicutânea de substâncias activas à pele. Estas podem ter uma estrutura semelhante àquela dos TTS descritos, com uma matriz portadora sólida ou semi-sólida a qual embutiu aí uma pluralidade de partículas que têm poros abertos ou que contêm espaços capilares,

cuja partícula serve como reservatório de substâncias activas e que contém pelo menos uma substância activa, preferivelmente na forma líquida.

Em todos os casos descritos em cima, a matriz portadora, em que as partículas que contém substâncias activas são embutidas, pode conter opcionalmente substâncias auxiliares à parte dos materiais de base que formam a matriz. Considerado para esta finalidade estão os agentes de enchimento (por exemplo,  $\text{SiO}_2$ ); agentes de espessamento (por exemplo, alginatos, pectinas); corantes (por exemplo, quinolina amarela ou  $\text{TiO}_2$ ); emulsificadores (por exemplo, ésteres de ácido gordo de sorbitano polietoxilados tais como TWEEN® ou álcoois gordos polietoxilados tais como BRIJ®; intensificadores de penetração na pele (ver em cima); plasticizantes (por exemplo, polietilenoglicol, glicerol); adoçantes (por exemplo, aspartame, sacarina); agentes de conservação (por exemplo, ácido sórbico e os seus sais), e agentes aromatizantes.

Substâncias/agentes activos são entendidos como significando qualquer agente medicinal usado no campo da medicina humana ou veterinária, incluindo vitaminas, enzimas e hormonas, bem como as substâncias activas para tratamentos cosméticos, e agentes aromatizantes ou aromáticos. Mais particularmente, a invenção refere-se a substâncias activas medicinais as quais podem ser absorvidas através da pele ou da mucosa. Especialmente preferidos são os agentes activos que estão presentes no estado líquido; a invenção é adicionalmente aplicável a uma pluralidade de substâncias activas adicionais que podem ser executadas em uma forma líquida, por exemplo como uma solução, dispersão, suspensão ou emulsão.

A libertação de substância(s) activa(s) contida(s) nas formas inventivas de medicamentos pode ser conseguida de maneiras diferentes. No caso de administração transdérmica, ou aplicação a uma superfície de mucosa, a substância activa é capaz de difundir-se para fora das partículas e ser subsequentemente absorvida. Se a forma de administração for constituída para ser desintegrável ou degradável, as partículas podem ser inicialmente libertadas tal como tal e subsequentemente o agente activo contido nas partículas pode ser libertado. Se as partículas forem feitas do material biodegradável, a libertação pode ser influenciada ou acelerada pela degradação do material de partícula. Desta maneira a presente invenção abre numerosas possibilidades de controlar a libertação de substância activa.

Adicionalmente, a libertação de substância activa também pode realizar-se de tal maneira que as partículas migrem ou se difundam da matriz portadora da forma de administração transdérmica ou transmucosal através da pele ou da mucosa, e subsequentemente libertem a substância activa à circulação.

A invenção compreende adicionalmente processos para a fabricação de formas de medicamentos para a administração transdérmica, transmucosal ou epicutânea, começando a referida fabricação a partir de agentes activos líquidos, soluções de agentes activos ou preparações de agentes activos.

As formas inventivas de administração podem ser preferivelmente obtidas por inicialmente se fornecer um material de matriz portadora como descrito em cima o qual é conveniente para a forma desejada do medicamento, preferivelmente na forma líquida ou semi-sólida (por exemplo, como uma solução ou fundido), ou como um gel.

Depois, uma substância activa líquida, uma solução de substância activa ou uma preparação de substância activa líquida são fornecidas. Se a própria substância activa não estiver presente na forma líquida, é dissolvida, dispersa ou suspensa em um solvente ou mistura de solvente farmacologicamente aceitável conveniente para o agente activo. As preparações de agente activo líquidas também podem conter além disso combinações de substâncias activas.

Em um passo de processo seguinte, a substância activa líquida, respectivamente a solução de substância activa, é misturada com partículas que têm poros abertos ou têm espaços capilares (como descrito em cima), pelo qual os poros ou os espaços capilares serão enchidos da substância activa líquida ou a solução de substância activa. A este processo pode ser assistido pela adição de agentes tensioactivos ou emulsificadores.

Depois da separação das partículas do excesso de substância activa líquida ou da solução, opcionalmente seguida por um passo de secagem, as partículas, carregadas com o líquido de substância activa, são introduzidas no material portador mencionado no primeiro passo e incorporadas aí e misturadas com isso, para que as partículas sejam homogeneamente distribuídas na matriz portadora. Se necessário, os agentes de humificação (agentes tensioactivos, por exemplo, os SDS), os emulsificadores (por exemplo, a lecitina) etc. podem ser misturados para melhorar a dispersão das partículas no material de matriz portadora.

Finalmente, dependendo do tipo de forma de medicamento a ser feita, é possível acrescentar e incorporar agentes auxiliares (como acima mencionado), e levar a cabo uma nova secagem para se conseguir a consistência desejada da matriz portadora pela retirada do

solvente.

O processamento adicional das formas de medicamento pode ser executado por meio de métodos convencionais, por exemplo, prensagem, perfuração ou revestimento.

O processo acima descrito pode ser modificado de várias maneiras. As partículas porosas carregadas com a substância activa, por exemplo, podem ser providas com um revestimento antes da inclusão na matriz portadora, cujo revestimento previne a difusão da substância activa na matriz (ou no solvente) enquanto a matriz ainda não secou ou solidificou. Da mesma maneira, as partículas podem ser providas com um revestimento solúvel em água e/ou solúvel em gordura antes da inclusão, como mencionado mais acima.

Em um processo de fabricação, preferido, adicional de formas de medicamentos para administração transdérmica, transmucosal ou epicutânea, é fornecido, como uma modificação dos processos acima descritos, que a produção das partículas carregadas de substância activa é executada de acordo com o processo descrito no documento WO 99/17868, como descrito em cima (partículas de "forma de pó concentrado" (CPF)).

Este pó que contém substância activa é depois incluído no material portador, o qual está presente na forma líquida ou semi-sólida; o processamento adicional é executado como descrito em cima. Além disso, este processo da fabricação, também, pode ser modificado de maneiras diferentes, por exemplo por se aplicarem revestimentos ou coberturas às partículas antes do passo de inclusão.

Assim, a presente invenção permite vantajosamente a produção de

formas transdérmicas, epicutâneas ou muco-adesivas dos medicamentos, especialmente de formas planas de medicamentos, que podem ter um elevado conteúdo de uma substância activa presente na forma líquida.

Lisboa, 29 de Abril de 2008

## REIVINDICAÇÕES

1. Formas de administração para a aplicação na pele ou na mucosa, que compreendem uma matriz portadora com adesivo sensível à pressão ou propriedades muco-adesivas e pelo menos uma substância activa, tendo a referida matriz portadora uma pluralidade de partículas que servem como o reservatório da substância activa e contêm pelo menos uma substância activa, caracterizadas pelo facto das referidas partículas
  - serem seleccionadas a partir do grupo que compreende partículas de células abertas de esponjas naturais, partículas de células abertas de esponjas sintéticas, assim como partículas de células abertas de espumas solidificadas.
2. Formas de administração de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo facto do tamanho médio de partícula das partículas ser  $\leq 2$  mm, preferivelmente  $\leq 0,5$  mm, mais preferivelmente  $\leq 200$   $\mu\text{m}$ .
3. Formas de administração de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizadas pelo facto das partículas que têm poros ou espaços capilares serem finamente porosas, com um diâmetro médio de poro ou capilar  $\leq 0,1$  mm, preferivelmente  $\leq 20$   $\mu\text{m}$ , especialmente  $\leq 1$   $\mu\text{m}$ .
4. Formas de administração de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto da porção das partículas, relativamente à matriz portadora, montarem de 0,1 a 95 % em peso, preferivelmente de 5 a 60 % em peso.

5. Formas de administração de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto das partículas conterem polímeros que absorvem o líquido, de inchamento, preferivelmente polímeros super-absorventes, como material portador, com os polímeros de inchamento em água, especialmente o álcool de polivinilo que tem um elevado grau de hidrólise, e a celulose de hidroxipropilmetilo de elevado peso molecular a ser particularmente preferida.
6. Formas de administração de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto do referido material portador pulverulento ser seleccionado a partir do grupo que compreende
  - derivados de amido, especialmente amido de milho, amido de batata, amido de trigo,
  - celuloses de ácido silícico e de dióxido de silicone, celuloses especialmente micro-cristalinas, derivados de celulose tais como celulose de carboximetilo, fibras de celulose,
  - carvão vegetal activado, zeolite e ácido silícico.
7. Forma de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto das partículas conterem a(s) substância(s) activa(s) na forma líquida ou conterem uma solução que contém a substância activa a qual contém pelo menos uma substância activa sólida na forma dissolvida em um solvente conveniente, preferivelmente uma solução de substância activa saturada.
8. Formas de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto de pelo

menos uma parte das partículas carregadas com substância activa ser provida com um revestimento que inibe ou diminui a difusão da substância activa ao seu ambiente pelo menos temporariamente.

9. Formas de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto de elas conterem partículas carregadas com substâncias activas diferentes.
10. Formas de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto de tipos de partícula e tamanhos de partícula diferentes serem usados.
11. Formas de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto de elas conterem partículas carregadas com plasticizantes líquidos e/ou intensificadores de penetração na pele.
12. Formas de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto de elas conterem partículas as quais são solúveis em água ou biodegradáveis.
13. Formas de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto de elas serem formuladas como sistemas terapêuticos transdérmicos (TTS) os quais têm uma camada de reforço impermeável de substância activa e uma matriz portadora aí ligada, com uma pluralidade de partículas que são embutidas na matriz portadora as quais têm poros abertos ou contêm espaços

- capilares e que servem de reservatório de substância activa e contêm pelo menos uma substância activa, preferivelmente na forma líquida.
14. Sistemas terapêuticos transdérmicos de acordo com a reivindicação 13 caracterizados pelo facto da matriz portadora ter propriedades adesivas sensíveis à pressão e, no estado anterior da aplicação, ser revestida com uma película protectora destacável.
  15. Sistemas terapêuticos transdérmicos de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizados pelo facto da matriz portadora ser uma matriz de mono-camada ou de bi-camada, com uma pluralidade de partículas que são embutidas em pelo menos uma sua camada a qual tem poros abertos ou contém espaços capilares e que serve de reservatório de substância activa e contém pelo menos uma substância activa, preferivelmente na forma líquida.
  16. Formas de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 12, caracterizadas pelo facto de elas serem formuladas como formas da administração transmucosal e terem uma matriz portadora sólida ou semi-sólida, em cuja matriz é aí embutida uma pluralidade de partículas que têm poros abertos ou contém espaços capilares e que servem de reservatório de substância activa e contém pelo menos uma substância activa, preferivelmente na forma líquida.
  17. Formas de administração de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 15, caracterizadas pelo facto de elas serem formuladas como emplastos de substância activa para a

administração tópica ou epicutânea de substâncias activas e compreender uma matriz portadora sólida ou semi-sólida, em cuja matriz é aí embutida uma pluralidade de partículas que têm poros abertos ou contêm espaços capilares e que servem de reservatório de substância activa e contêm pelo menos uma substância activa, preferivelmente na forma líquida.

18. Processo para a produção de formas de medicamentos para a aplicação na pele ou na mucosa, que compreende uma matriz portadora e pelo menos uma substância activa, caracterizado pelos seguintes passos:
- a) fornecer o material da matriz portadora na forma líquida ou semi-sólida, ou como um gel;
  - b) fornecer uma substância activa líquida ou uma solução, dispersão, suspensão ou emulsão de substância activa, ou uma preparação de substância activa líquida;
  - c) misturar a substância activa líquida, respectivamente a solução da substância activa, com as partículas de células abertas feitas de esponjas naturais ou sintéticas ou de espumas solidificadas, enchendo desse modo os pores ou os espaços capilares destas partículas com o líquido de substância activa ou a solução de substância activa;
  - d) separar as partículas do excesso de solução ou de fluido de substância activa;
  - e) introduzir as partículas que contêm substância activa no material portador mencionado no primeiro passo, e misturar;
  - f) se necessário, ajustar a consistência desejada do material portador pela retirada do solvente, especialmente por secagem, ou arrefecimento.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto do carregamento das partículas descritas no passo (c) ser executado a uma pressão aumentada ou sob condições de vácuo, preferivelmente pela impregnação de pressão em uma câmara pressurizada.
20. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto do carregamento das partículas descritas no passo (c) ser executado de uma tal maneira que o fluido de substância activa que contém partícula é submetido à pressão aumentada e a pressão é subsequentemente aliviada.
21. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto do carregamento das partículas descritas no passo (c) ser executado de uma tal maneira que as partículas são aquecidas e subsequentemente misturadas com o líquido de substância activa.
22. Processo para a produção de formas de medicamentos para a aplicação na pele ou na mucosa, que compreende uma matriz portadora e pelo menos uma substância activa, caracterizado pelos seguintes passos:
  - a) fornecer o material da matriz portadora na forma líquida ou semi-sólida, ou como um gel;
  - b) misturar a substância activa líquida, respectivamente a solução da substância activa, com as partículas de células abertas feitas de esponjas naturais ou sintéticas ou de espumas solidificadas, enchendo desse modo os pores ou os espaços capilares destas partículas com o líquido da substância activa ou a solução da substância activa;

- c) fornecer uma substância activa líquida ou uma solução, dispersão, suspensão ou emulsão de substância activa, ou uma preparação líquida de substância activa, em um recipiente pressurizado;
- d) dissolver um gás inerte na substância activa líquida ou na solução de substância activa, sob pressão aumentada;
- e) aliviar a pressão na solução pressurizada do passo (c), enquanto simultaneamente se mistura uma substância portadora, pulverulenta, sólida, por meio do que é formado um pó que contém substância activa carregada com líquido;
- f) introduzir o pó que contém substância activa do passo (d) no material portador mencionado no primeiro passo, e misturar;
- g) se necessário, ajustar a consistência desejada do material portador pela retirada do solvente, especialmente por secagem, ou arrefecimento.

Lisboa, 29 de Abril de 2008