

FOLHA DO RESUMO

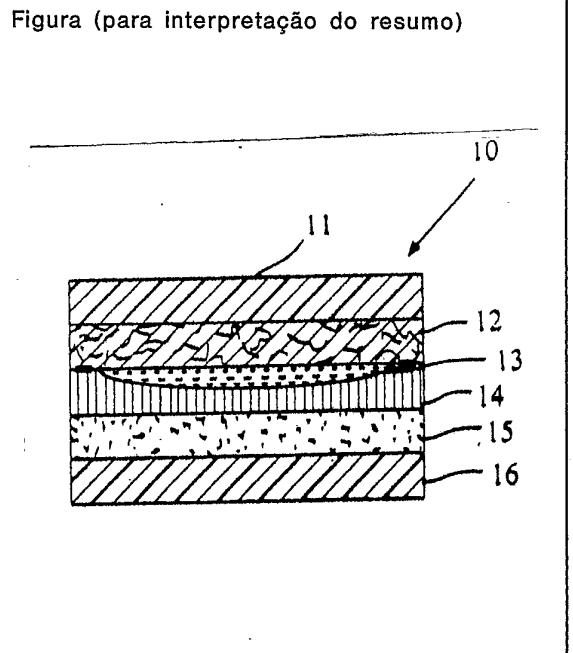
Modalidade e n.º (11) 101-C86	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
----------------------------------	-----	----------------------	----------------------------------

Requerente (71):
 CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS, norte-americana (Estado de Califórnia), industrial e comercial, com sede em 400 Penobscot Drive, Redwood City, California 94063, Estados Unidos da América.

Inventores (72):
 Renee A. Fallon, Donald R. Wilson, e Russell D. Beste, todos cientistas norte americanos, residentes respectivamente em 1130 Hollenbeck Avenue, Sunnyvale, California 94087; em 140 Urbino Drive, San Francisco, California 94127; e em 1529 Tyler Parkway, Mountain View, California 94040, Estados Unidos da América.

Reivindicação de prioridade(s) (30)

Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido



Epígrafe: (54)
"DISPOSITIVO PARA ADMINISTRAR TRANSDERMICAMENTE UM FARMACO COM UMA ALTERAÇÃO CONTROLADA TEMPORAL DO FLUXO NA PELE"

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

Esta invenção refere-se a um dispositivo (10) de libertação transdérmica de fármacos, que administra o fármaco com um impulso inicial seguido por uma taxa contínua substancialmente inferior, compreendendo: uma camada de suporte impermeável superior (11) que é removida do dispositivo quando este é aplicado na pele; uma camada de suporte permeável (12); um reservatório de fármaco (13); uma camada adesiva sensível à pressão (15); e uma camada de protecção de libertação (16) que é removida antes da colocação do dispositivo na pele; o reservatório de fármaco (13) possui o fármaco dissolvido num activador de permeação na pele não-volátil, e um activador de permeação volátil, estando confinado entre uma camada de suporte (12) que é permeável ao activador de permeação volátil, e uma camada subjacente de substrato (14) que é permeável ao fármaco e a ambos os activadores. Quando o dispositivo (10)

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS



Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
124084			

Resumo (continuação) (57)

é colocado na pele, o activador de permeação volátil é retirado do reservatório (13), por evaporação através do suporte, de tal forma que a magnitude e a duração do impulso depende da permeabilidade da camada de suporte (12) em relação ao intensificador volátil.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

Titular: CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS

Epígrafe: "DISPOSITIVO PARA ADMINISTRAR TRANSDERMICAMENTE UM FÁRMACO COM UMA ALTERAÇÃO CONTROLADA TEMPORAL DO FLUXO NA PELE"

M E M O R I A D E S C R I T I V A

Campo do Invento

O presente invento situa-se no campo dos aparelhos médicos para administração de fármacos transdermicamente. Mais particularmente, diz respeito a um aparelho de aplicação transdémica dum fármaco cuja estrutura e composição é tal que o fluxo de fármaco na pele varia numa maneira controlada durante o período de administração, tipicamente desde um fluxo elevado na fase inicial da administração até um fluxo mais baixo na fase final da administração.

Antecedentes do Invento


A eficácia de alguns fármacos de acção sistematizada pode ser optimizada administrando-os de maneira a produzir rapidamente níveis no sangue terapeuticamente eficazes . O mais comum destes métodos de administração é a injeção de bolus. A administração oral, dependendo da capacidade do fármaco para ser absorvido para a circulação através região gastrointestinal,



também pode produzir um início rápido dos níveis no sangue terapêuticamente eficazes.

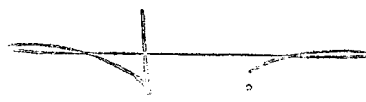
A aplicação transdérmica do fármaco, vista muitas vezes como um modo vantajoso de administração em face da injeção ou da medicação oral, não é normalmente considerada como uma maneira prática de atingir rapidamente níveis elevados de fármaco no sangue. Isto deve-se ao facto de a maior parte dos aparelhos transdérmicos operarem de tal maneira que resulta num tempo significativamente desfasado entre a colocação do aparelho na pele e atingir-se os níveis no sangue requeridos ou desejados.

Existem, no entanto, dois projectos de aparelhos transdérmicos anteriores que foram propostos por produzirem uma explosão ou impulso inicial de fármaco. O primeiro destes projectos é descrito na Patente Norte Americana com o Nº 4.060.084. Envolve o uso de uma camada reservatório de fármaco que contém a maior parte do fármaco, uma membrana subjacente controladora da velocidade que controla a velocidade de libertação de fármaco do reservatório, e uma camada basal de adesivo que é carregada com o fármaco. Quando este tipo de aparelho é colocado na pele, o fármaco no adesivo migra rapidamente para a pele provocando uma "explosão". A explosão é seguida pela libertação controlada de fármaco do reservatório através da membrana controladora da velocidade. O segundo destes projectos é descrito na Patente Norte Americana com o Nº 4.698.062. Utiliza um primeiro reservatório que contém quantidade suficiente de fármaco que permita um fluxo de referência durante todo o período de administração e um segundo reservatório que contém um activador de permeação numa quantidade que é suficiente



para provocar activação somente durante o princípio do período de administração. Com este projecto, a magnitude e duração do período de fluxo de fármaco activado depende aparentemente só da quantidade de activador contida no segundo reservatório e do seu efeito no fluxo na pele. A Patente indica que este modelo de libertação de fármaco pode ser conseguido com vários activadores incluindo etanol, n-decilmethylsulfoxido, dimetil lauramida, e monolaurato de polietileno glicol.

Anteriormente, trabalhos no ramo investigaram certos aspectos da aplicação transdérmica de fármacos de sistemas de solventes binários. Comfort et al., Proc. J. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. (1991) 18:297-298, descrevem a libertação de nitroglicerina através da pele de um cadáver a partir de soluções de nitroglicerina em misturas de etanol e água. Berner et al., J. Phar. Sciences (1984) 78:402-407, também descreve o fluxo de nitroglicerina através da pele a partir de soluções de etanol e água. Os estudos deles mostram que o fluxo de etanol a partir da solução, é função da razão etanol/água, com um máximo que ocorre quando a razão é 0,5:1 e que o fluxo de nitroglicerina é uma função linear do fluxo de etanol. Kondo et al., Pharmaco. Ber. (1987) 10:587-594 e 743-749, descrevem estudos relacionados com a aplicação de nifedipina através de uma membrana de acetato de etileno-vinil e da pele a partir de misturas de acetona e propileno glicol e/ou miristato de isopropilo. Eles observaram um aumento passageiro no fluxo de nifedipina a partir destas misturas que eles atribuíram à evaporação da acetona das misturas. Ainda ensinam a adição de agentes poliméricos à solução para evitar a precipitação da



nifedipina da solução. Finalmente, Coldman et al., J. Pharm. Sciences (1969) 58:1098-1102, mostram que a aplicação transdérmica cumulativa de 16 horas de fluocinolida a partir de uma mistura binária de álcool isopropílico e isopropil miristato é uma função da razão entre os dois solventes e que o fluxo máximo ocorre quando a razão é de 4:1.

Por conseguinte, investigadores anteriores mostraram que o fluxo transdérmico de fármacos a partir de solventes mistos pode ser uma função da razão dos solventes individuais na mistura. No entanto, nenhum dos investigadores anteriores sugeriu aparelhos transdérmicos que incluíssem meios de mudar a razão dos solventes individuais relativamente um ao outro, numa forma controlada, para desse modo alterar o fluxo numa maneira controlada. O presente invento emprega estes meios.

Sumário do Invento

O presente invento consiste num aparelho para administração de um fármaco através de uma área de pele intacta durante um período de administração em que o fluxo de fármaco através da dita área varia temporariamente numa forma controlada, compreendendo:

(a) um reservatório compreendendo o dito fármaco dissolvido numa mistura solvente compreendendo um primeiro solvente e um segundo solvente numa razão em peso pré-determinada, em que pelo menos um dos solventes é um activador de permeação da pele e o dito fluxo é uma função da razão em peso entre os solventes no reservatório;

(b) meios para efectuar o transporte diferencial



controlado, de um dos ditos solventes relativamente ao outro, a partir do reservatório, durante o dito período de administração onde a razão em peso do primeiro solvente para o segundo, no reservatório, é alterada, duma forma controlada, e o dito fluxo é alterado duma maneira controlada; e

(c) meios para manter o aparelho numa relação de transferência de fármaco e solvente com a referida área da pele.

Outro aspecto do invento é um método para administrar transdermicamente um fármaco através de uma área de pele intacta, durante um período de administração no qual o fluxo de fármaco através da referida área varia temporariamente, de uma forma controlada, compreendendo:

(a) aplicação de uma formulação de fármaco dissolvido numa mistura solvente compreendendo um primeiro solvente e um segundo solvente numa razão em peso pré-determinada, no qual pelo menos um dos solventes é um activador de permeação da pele e a formulação é coberta com uma cobertura que é permeável ao solvente volátil; e

(b) permite que o solvente volátil se evapore da dita formulação através da dita cobertura pelo que a duração e magnitude do impulso é determinada por "inter alia" a permeabilidade da cobertura e a volatilidade do solvente.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é um corte transversal elevado (não está à escala) de uma materialização do invento.

A Figura 2 é um gráfico que mostra o fluxo in vitro de xanax versus tempo, como determinado de acordo com o Exemplo 1

infra.

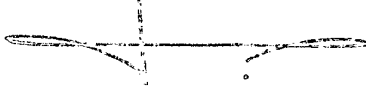
As Figuras 3 e 4 são gráficos que mostram o fluxo in vitro de dexmedetomidina versus tempo, como determinado de acordo com os Exemplos 2 e 3 infra.

A Figura 5 representa um corte transversal elevado (não está à escala) de outra materialização do invento.

A Figura 6 representa um gráfico que mostra o fluxo in vitro da dexmedetomidina versus tempo, como determinado de acordo com o Exemplo 4 infra.

Modos de Realização do Invento

Tal como é usado aqui o termo "fármaco" deve ser entendido como um composto biologicamente activo ou uma mistura de compostos que é capaz de se difundir através da pele com ou sem a ajuda de activadores de permeação na pele e que tem um efeito terapêutico, profilático ou outro efeito benéfico na colocação do dispositivo. Fármacos cuja eficácia seja facilitada sendo administrados de maneira a que sejam atingidos rapidamente níveis no sangue terapeuticamente eficazes são particularmente adaptados para uso neste invento. Exemplos destes fármacos são: sedativos, hipnóticos e agentes anti-ansiedade tais como diazepam, midazolam, lorazipam e alprazolam; barbituratos tais como pentobarbital, e secobarbital; anti-histaminas tais como hidroxizinas, difedrinamina, fenotiazina, prometazina e propiomazina; buterofenonas tais como droperidol; opioides tais como morfina, meperidina, fentanilo, sufentanilo, e alfentanilo; anti-eméticos tais como droperidol, hidroxizina, benzequinamida, escopolamina, e ciclizina; fármacos anticolinérgicos tais como



atropina, escopolamina, e glicopirrolato; e agonistas alfa 2 tais como clonidina e dexmedetomidina.

Tal como é usado aqui, o termo "fluxo" deve ser entendido como a velocidade de transferência do fármaco através da pele, como medido nos testes in vitro em pele de cadáveres humanos descritos em Medical Device and Diagnostic Industry (1985) 8:35-42. As unidades de fluxo são preferencialmente $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$.

O termo "volátil", que é aqui usado para descrever certos solventes e activadores de permeação usados no invento, deve ser entendido como compostos que têm uma pressão de vapor maior que cerca de 10 mm Hg a 25°C, preferencialmente maior do que cerca de 30 mm Hg a 25°C. Correspondentemente o termo "não volátil", que é aqui usado para descrever outros solventes que podem ser usados no invento deve entender-se como compostos que têm uma pressão de vapor menor que cerca de 5 mm Hg a 25°C, preferencialmente menor que 1 mm Hg a 25°C.

Tal como é usado aqui o termo "impulso inicial" deve ser entendido como um aumento transitório do fluxo, relativamente à linha de base de fluxo, que é realizado através da administração do fármaco a partir de uma matriz monolítica composta do fármaco dissolvido num suporte não volátil. Este aumento é normalmente cinco a dez vezes maior do que a dita linha de base de fluxo.

Correspondentemente, o termo "substancialmente mais baixo", tal como usado para caracterizar o fluxo depois do impulso inicial, entende-se como um fluxo que é tipicamente 1% a 30%, mais usualmente 10% a 20% do máximo de fluxo atingido

durante o impulso inicial. O impulso inicial tem normalmente a duração de 0,5 a 8 horas, mais usualmente 1 a 4 horas. A duração do impulso inicial no fluxo constitui normalmente 1% a 35%, mais usualmente 10% a 20% do período de administração.

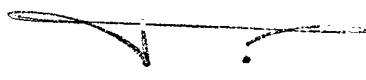
Tal como usado aqui o termo "período de administração" deve ser entendido como o período de tempo durante o qual a aparelho liberta o fármaco a uma velocidade tal que alcança e mantém os efeitos terapêuticos, profiláticos e benéficos para os quais o fármaco é indicado. O período de administração será normalmente de 1 a 7 dias, mais usualmente 1 a 3 dias.

O termo "reservatório" tal como usado aqui deve ser entendido para designar de um modo geral o elemento do dispositivo onde está a maior parte do fármaco. Este termo tem pretende incluir, sem limitações, um espaço limitado por paredes ou, por outro lado, limitado no qual está a solução de fármaco e uma camada ou multiplicidade de camadas na forma de uma matriz compreendendo uma dispersão, suspensão ou outra mistura da solução de fármaco num ou mais polímeros. Este ultimo tipo de reservatórios é muitas vezes referido como estrutura "monolitica" na arte transdermica.

Nos dispositivos transdérmicos do invento o fármaco está presente na forma de uma solução numa mistura de, pelo menos, dois solventes, um dos quais é um activador da permeação da pele, e o fluxo é uma função da razão em peso dos solventes individuais na mistura. O equilíbrio de absorção do solvente na pele depende, da mesma maneira, dessa razão. Mais ainda, o máximo de fluxo de fármaco desta mistura de solventes ocorre à razão em peso que maximiza a divisão dos solventes na pele. A razão pode

ser determinada experimentalmente usando o estudo convencional do equilíbrio de absorção em misturas de solventes. Por exemplo, estes estudos em misturas binárias de etanol:monolaurato de propileno glicol mostram que o máximo ocorre a uma razão em peso aproximadamente de 4:1. Portanto, nas situações em que é desejável administrar o fármaco com um impulso inicial ou explosão, usa-se tipicamente a razão em peso dos solventes que produz um máximo de fluxo de fármaco ou uma razão aproximada (ex. $\pm 20\%$).

Os dispositivos do invento também incluem meios que permitem o transporte diferencial dos solventes individuais a partir do reservatório durante o tempo de vida funcional do aparelho. Deste ponto de vista, dependendo da volatilidade dos solventes e da estrutura do aparelho (i.e., se é oclusivo ou não), eles podem ser transportados do reservatório para a atmosfera, por evaporação. Em alternativa, dependendo da permeabilidade da estrutura subjacente ao reservatório e da permeabilidade da pele para os solventes, podem ser transportados por difusão a partir do reservatório e para a pele a velocidades diferenciais. Ainda numa outra alternativa, o transporte diferencial pode ser devido à combinação de evaporação diferencial dos solventes, a partir do reservatório para a atmosfera, e difusão dos solventes do reservatório para a pele a diferentes velocidades. Tipicamente, os meios para alcançar este transporte diferencial dos solventes a partir do reservatório serão uma ou mais camadas de membranas a cobrir o reservatório que controlam a velocidade de evaporação para a atmosfera de pelo menos um dos solventes e/ou uma ou mais camadas de membranas



subjacentes ao reservatório que controlam a velocidade de difusão de, pelo menos um dos solventes, a partir do reservatório para a pele.

A Figura 1 representa uma materialização do dispositivo do invento designada em geral por 10. O dispositivo 10 é projectado para libertar o fármaco num impulso inicial seguido de um fluxo mais baixo. É estruturado para efectuar o transporte diferencial de um solvente volátil a partir do topo ou face superior do dispositivo. O dispositivo 10 tem a forma dum compósito laminado contendo seis componentes: (1) uma camada de cobertura superior impermeável 11 que forma a superfície de topo do dispositivo e que é removida do dispositivo na altura em que o este é aplicado na pele; (2) uma camada de cobertura permeável 12 que define a superfície de topo do dispositivo durante o período de administração; (3) um reservatório de fármaco confinado 13 composto por uma solução de fármaco num solvente não volátil/activador de permeação e um segundo solvente/activador de permeação; (4) uma camada de substracto permeável 14 que é selada à camada de cobertura 12 na periferia do reservatório 13; (5) uma camada de adesivo sensível à pressão 15; e (6) uma camada de revestimento libertador 16 que é removida antes da colocação do aparelho na pele.

O objectivo da camada de cobertura impermeável 11 é o de evitar a evaporação do activador de permeação volátil a partir do topo do dispositivo durante a armazenagem. (A camada de revestimento libertador tem um papel correspondente na face basal oposta do dispositivo). Deste modo, a camada é feita de um material ou combinação de materiais que são substancialmente



impermeáveis ao activador volátil e, preferencialmente, aos outros componentes do reservatório também. Tem que ser possível de remover do resto do dispositivo de modo a expôr a cobertura permeável sobrejacente 12 à atmosfera. Exemplos de materiais de que a camada 11 pode ser feita são lâminas de metais, policarbonatos, poliésteres, politetrafluoretileno, e polipropileno. A espessura da camada 11 não é crítica. A sua espessura é normalmente de 1 a 20 mm.

Numa materialização alternativa do invento, pode eliminar-se a cobertura impermeável empacotando os aparelhos de modo a que o espaço dentro do empacotamento contenha quantidade suficiente de vapor do activador volátil, de modo a evitar a evaporação do activador volátil. Por outras palavras, o vapor do activador volátil dentro do empacotamento está em equilíbrio com a forma líquida do activador dentro do reservatório. Noutra forma de realização alternativa, a cobertura impermeável pode ser fornecida como um componente integral do empacotamento de tal modo que quando o aparelho é removido do empacotamento a cobertura é deixada para trás.

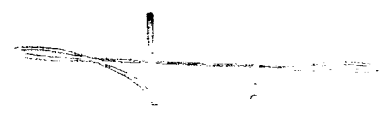
A cobertura permeável 12 está por baixo da camada 11. Tal como é indicado, quando a camada 11 é removida, a superfície superior da camada 12, exposta desta forma, define a superfície de topo do dispositivo. A camada de cobertura 12 é suficientemente permeável ao activador volátil contido no reservatório, para permitir que a evaporação essencialmente completa do activador ocorra em 0,1 a 10 horas, mais usualmente 0,1 a 1 hora, desde o tempo em que a cobertura impermeável e o revestimento libertador são retirados do aparelho e este é



colocado na pele.

Preferencialmente a camada 12 não absorve substancialmente o fármaco ou os outros componentes do reservatório, sendo no entanto permeável ao activador volátil. A camada 12 pode ser constituída por um material denso contínuo (ausência substancial de micro ou macroporos), ou de um material poroso ou fibroso (ex., estrutura não tecida) que pode ser selado, preferencialmente com calor, à camada de substracto subjacente na periferia do reservatório. Preferencialmente é feito de um material polimérico. Exemplos de filmes de polímeros densos ou porosos, os quais podem constituir a camada 12, são os poliésteres e polietileno microporosos. Quando se usam materiais densos ou porosos, a espessura da camada 12 estará tipicamente entre 1 a 10 mm, mais usulamente 2 a 5 mm. Um exemplo de um material fibroso que pode constituir a camada é um poliéster não tecido. Uma vez que a camada 12 é permeável, é de notar que o dispositivo é não oclusivo (i.e., permite o transporte de humidade e gases de, e para a superfície da pele).

O reservatório de fármaco 13 está confinado entre a camada sobrejacente 12 e a camada subjacente 14. Tal como indicado, a limitação pode ser conseguida por selagem com calor das camadas 12 e 14 juntas na periferia do reservatório. O reservatório compreende o fármaco dissolvido num primeiro solvente não volátil (o fármaco pode estar presente em excesso, saturado ou abaixo da saturação) e, na altura de colocação na pele, o solvente volátil/activador de permeação. O primeiro solvente pode também opcionalmente ser um activador de permeação não volátil. Tal como indicado anteriormente, para alcançar um



impulso máximo, a razão em peso do primeiro solvente em relação ao segundo é a razão que maximiza a divisão dos dois solventes na pele.

Como o solvente volátil se evapora selectivamente através da superfície superior do dispositivo, a razão em peso dos dois solventes no reservatório muda, causando uma mudança no fluxo de fármaco, que é função da razão em peso dos solventes. A mudança na composição do solvente também pode causar uma mudança na concentração de fármaco na mistura de solventes. Preferencialmente a mudança na mistura de solventes provoca um aumento na concentração de fármaco na mistura de solventes. Uma representação gráfica do fluxo de fármaco do dispositivo 10, ao longo do tempo, mostra um impulso inicial para o fármaco seguido de um fluxo substancialmente inferior. A magnitude e duração do impulso vão depender da razão em peso no solvente inicial, da concentração de fármaco na mistura de solventes, da mudança na razão em peso no solvente ao longo do tempo, e do aumento de permeação efectuado pelo(s) solvente(s). No dispositivo 10, a mudança na razão em peso do solvente depende da volatilidade do solvente volátil e da permeabilidade da cobertura 12 para o solvente volátil.

O fluxo de fármaco a partir do dispositivo 10, que se segue ao impulso inicial, será suficiente para manter níveis terapêuticos eficazes de fármaco em circulação, calculados para o período de administração desejado. A magnitude daquele fluxo depende da permeabilidade da pele ao fármaco. Essa permeabilidade pode ser aumentada por um ou mais dos solventes.

A quantidade de fármaco no reservatório vai depender da

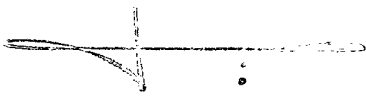


velocidade de libertação do fármaco desejada e do período de vida intencionado para o dispositivo. Deste modo, a quantidade particular vai variar de fármaco para fármaco. Normalmente o fármaco constitui 1% a 20%, mais usualmente 5% a 15% em peso do reservatório. Correspondentemente, o activador de permeação volátil constitui normalmente 65% a 95% em peso do reservatório, mais usualmente 75% a 85% em peso do reservatório.

Exemplos de solventes não voláteis, que não são activadores de permeação que podem ser usados no invento, são óleos minerais, propileno glicol, e óleo de silicone. Exemplos de solventes que são activadores de permeação não voláteis são o monolaurato de propileno glicol (PGML), monooleato de glicerol (GMO), ácido oleico, e alcóol benzílico. A solubilidade do fármaco na mistura solvente será normalmente da ordem dos 50 a 100 mg/ml, mais usualmente 70 a 90 mg/ml.

Exemplos de solventes voláteis, que podem ser usados no reservatório, são etanol, alcóol isipropílico, éter etílico, e acetona. O etanol é o preferido.

A camada de substrato 14 serve somente como camada de suporte que fornece uma parede basal que confina o reservatório. Deste modo não é uma barreira controladora da velocidade para a difusão do fármaco do reservatório para a pele. Por outras palavras, é substancialmente mais permeável ao fármaco do que a pele. De preferência tem um efeito insignificante ou não tem efeito na libertação de fármaco do reservatório para a pele. Tal como indicado em cima, é de preferência feita de um material polimérico que possa ser selado à cobertura permeável 12, na periferia do reservatório. É de preferência feito de um material



microporoso ou de um material fibroso (ex., não tecido). Exemplos destes materiais são poliésteres não tecidos, e poliésteres ou polipropilenos microporosos. É de notar que o reservatório pode ser formulado como uma matriz não fluida (ex., como um hidrogel). Nestas condições não é necessário uma camada de substrato.

A camada de adesivo sensível à pressão é o meio pelo qual o dispositivo é fixado e mantido na pele numa relação de transferência de fármaco e activador de permeação. Por conseguinte, a superfície basal da camada 15 está em contacto directo com a pele durante o uso do dispositivo e a sua área corresponde à área da pele através da qual o fármaco passa. Tal como a camada 14, a camada 15 não é uma barreira controladora da velocidade e tem pouco, se algum, efeito no fluxo de fármaco ou activador do reservatório para a pele. Normalmente será feito de um polímero permeável ao fármaco, convencionalmente usado como adesivo sensível à pressão, nos dispositivos de aplicação transdérmica de fármaco. Exemplos de tais adesivos são polisiloxanos, poliacrilatos, copolímeros plastificados de acetato de vinil-etileno, copolímeros de amida de blocos de poliésteres de baixo peso molecular (ex., copolímeros PEBAX), poliuretanos, polímeros de borracha tais como poliisobutano. Se desejado, esta camada também pode ser carregada com fármaco.

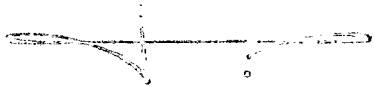
Na materialização da Figura 1, a camada de substrato 14 e a camada de adesivo 15, proporcionam um caminho de difusão para o fármaco e activador(es), para migrarem do reservatório para a pele. Em materializações alternativas em que não é usada uma camada de adesivo em linha (ex., tal como o uso de um adesivo em forma de anel periférico, uma cobertura adesiva, armadilhas, ou

outros meios de fixação), para manter o aparelho na pele, só a camada de substracto 15 é o caminho de difusão a partir do reservatório para a pele, e a área da superfície deste em contacto com a pele corresponde à área da pele através da qual o fármaco é administrado na circulação. Sob este ponto de vista, esta área (quer seja a da camada de adesivo ou da camada de substracto) é tipicamente da ordem de 10 cm² a 100 cm², mais usualmente 20 cm² a 60 cm².

A camada de revestimento libertador 16 é feita de um filme de polímero impermeável ao fármaco/activador (ex., poliéster) que é intrinsecamente separável ou cedível por técnicas tais como o tratamento com silicone ou fluorocarboneto.

A Figura 5 ilustra outra materialização, designada em geral por 20, do dispositivo do invento. O dispositivo 20 é projectado de modo a que o reservatório de fármaco seja um "monolito" (i.e., uma dispersão de solução de fármaco num polímero), e o transporte diferencial do solvente a partir do dispositivo, é controlado por uma membrana semipermeável cobrindo o reservatório que controla a velocidade de evaporação de um dos solventes a partir do dispositivo, tal como uma membrana subjacente que controla a velocidade de difusão do(s) solvente(s) para a superfície basal do dispositivo.

O dispositivo 20 consiste numa composição laminada de 5 camadas. O topo ou a superfície de face da camada 21 é uma camada de cobertura impermeável removível, equivalente à camada 11 do dispositivo 10. A camada 21 é removida do dispositivo no princípio do período de administração. A camada seguinte, designada por 22, é uma membrana semipermeável que define a



superfície de topo do dispositivo depois da camada 21 ter sido retirada. Por baixo da camada 22 está a camada reservatório 23. A camada 23 é uma dispersão multifásica. Uma fase da dispersão é hidrofílica e compreende um polímero hidrofílico tal como o poliaminoacrilato, polivinil pirolidona, hidroxietil celulose, ou óxido de polietileno. A outra fase da dispersão é hidrofóbica e compreende um polímero hidrofóbico tal como um poliácrlato baseado em solvente, poliisobutileno ou polidimetil siloxano. Um ou os dois tipos de polímeros têm tipicamente propriedades sensíveis á pressão. Na maior parte dos casos, a solução de fármaco estará associada com e parte da fase hidrofílica. Tipicamente, o polímero hidrofílico constituirá cerca de 5% a 25% em peso do total do conteúdo do polímero hidrofílico/hidrofóbico da camada, e o polímero hidrofóbico constituirá o restante (75% a 95%). A mistura solvente constituirá cerca de 5% a 50% em peso do total da camada e o fármaco constituirá 1% a 10% em peso do total da camada.

A camada 23 pode ser formulada misturando as soluções dos polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos, moldando a mistura resultante num filme e removendo o solvente. A solução de fármaco na mistura solvente é então sorvida pelo filme. O derramamento da solução no filme pode ser facilitado pela aplicação de uma camada torcida (ex., uma camada porosa ou fibrosa tal como as descritas anteriormente) à superfície do filme. De modo a evitar evaporação dos solventes, o filme coberto com a solução é ele mesmo coberto ou fechado de outro modo.

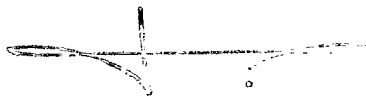
Uma segunda camada de membrana semipermeável 24 está imediatamente abaixo da camada reservatório 23. Esta, em conjunto



com a membrana semipermeável 22, regula o transporte do componente solvente volátil, da mistura do solvente, a partir da camada 23. Especificamente, a membrana 22 regula a evaporação do solvente volátil para a atmosfera, e a membrana 24 regula a difusão do solvente do reservatório para a pele. Será apreciado que podem ser feitas materializações alternativas do dispositivo 20 em que a membrana 24 é eliminada. Em tais materializações, o transporte do solvente a partir do dispositivo será somente regulado pela membrana 22. Materiais de membranas semi-permeáveis são bem conhecidos na arte e são exemplificados por borrachas de silicone e poliuretanos de ligações cruzadas. A superfície inferior da membrana 22 funciona como uma superfície basal do dispositivo quando este é aplicado à pele. Deste modo, esta tem que ter propriedades de adesivo sensível à pressão ou alternativamente outros meios, tais como cobertura adesiva ou uma camada periférica de adesivo, que serão usados para fixar o dispositivo à pele.

Uma camada de revestimento libertador convencional removível 25 está subjacente à camada 24. A camada de revestimento libertador é removida antes do dispositivo aparelho ser aplicado à pele.

Os dispositivos das Figuras 1 e 5 podem ser feitos por técnicas convencionais de molde e laminagem. Filmes ou estruturas não tecidas comercialmente disponíveis podem ser usados para a cobertura impermeável, revestimento libertador, cobertura permeável e camada de substracto e membranas semipermeáveis. Adesivos sensíveis á pressão, disponíveis comercialmente, podem ser usados para fazer a camada de adesivo e a camada de matriz



nos dispositivos de tipo monolítico. Os componentes do reservatório podem ser formulados por procedimentos de mistura convencionais, usando, se necessário, agentes de gelificação, para fornecer uma formulação com as propriedades físicas desejadas.

Os exemplos seguintes ilustram melhor o invento. Os exemplos não pretendem limitar o invento de forma alguma.

Exemplo 1

Este exemplo mostra o uso do invento para administração do fármaco, alprazolam, (comercializado com o nome Xanax) que é indicado para o tratamento da ansiedade, depressão, e desordens de pânico. As percentagens são em peso, salvo indicação em contrário.

O adesivo foi preparado por mistura de 5% de monolaurato de propileno glicol (PGML) e 0,5% de Xanax em adesivo silicone 2920 (Dow Corning). O adesivo foi revestido sobre um revestimento libertador revestido de fluor usando uma faca de abertura fixa de 2 mm (8 mils). O adesivo foi seco durante 30 min a 70°C para remover o solvente. O adesivo foi depois laminado para uma peça de Celgard 2400 (propileno microporoso) que serve de substrato de selagem a quente. Este laminado é referido como o laminado de contacto.

O fluido do reservatório foi preparado misturando 80% de etanol com 15% de PGML e 5% de Xanax. Um segundo fluido de reservatório de control foi formulado misturando 15% de etanol com 80% de óleos vegetais mistos (MVO, uma mistura de óleos naturais de soja e côco) e 3% de Xanax. As misturas foram

agitadas até à obtenção de soluções límpidas.

O laminado de contacto foi aderido á pele para os testes in vitro, e o fluido do reservatório foi pipetado sobre o topo do laminado. Isto emita o efeito da fabricação de um dispositivo ou emplastro completo.

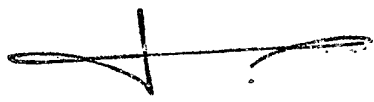
Foram usadas células de Franz verticais modificadas, para os estudos de permeação na pele in vitro, que foram realizados para determinar o efeito de explosão. O revestimento libertador foi separado do sistema e a cobertura impermeável de lâmina de metal foi também retirado imediatamente antes da colocação do sistema em epiderme humana separada por calor. A epiderme e o emplastro foram depois colocados entre os compartimentos dador e receptor e grampeados no local. Os compartimentos receptores foram cheios com solução de tampão fosfato e a temperatura foi mantida a 32°C. Foram retiradas amostras a intervalos de tempo pré-determinados e analisadas por HPLC.

Os resultados dos testes são mostrados graficamente na Figura 2. Como é mostrado, o dispositivo do invento exhibe um impulso inicial no fluxo, enquanto que o dispositivo de control não exhibe esse impulso inicial.

Exemplo 2

Este exemplo mostra o uso do invento para aplicação do fármaco dexmedetomidina.

O adesivo foi preparado por mistura de 5% de PGML e 0,5% de dexmedetomidina em adesivo silicone 2920 (Dow Corning). O adesivo foi revestido sobre um revestimento libertador revestido



de fluor usando uma faca de abertura fixa de 2 mm (8 mil). O adesivo foi depois laminado para uma peça de Celgard 2400 (propileno microporoso) que serve de substrato de selagem a quente. Este laminado é referido como o laminado de contacto.

O laminado de cobertura foi preparado por laminação a quente de uma folha Reynolds 720 (folha de 0,0254 mm -1 mil- com revestimento de selagem a quente) à Reemay 2250 (poliéster não tecido). Esta selagem a quente é não destrutiva, i.e., os materiais podem ser separados sem serem destruídos.

O fluido do reservatório foi preparado misturando 80% de etanol com 20% de PGML. Adicionaram-se 100 mg/g de dexmedetomidina e agitou-se a mistura até a obtenção de uma solução límpida.

O laminado de cobertura é depois selado destrutivamente a quente ao laminado de contacto (não tecido em contacto com um substrato de selagem a quente) à volta de três lados do emplastro. Uma peça de 5,08 cm por 3,81 cm (2 polegadas por 1,5 polegadas) de não tecido foi colocada dentro do emplastro através do lado aberto para funcionar como uma esponja e segurar o reservatório fluido (isto não tem efeito na função do emplastro mas torna o seu fabrico mais fácil). Foram pipetados 290 microlitros de fluido de reservatório para dentro de cada emplastro através do lado aberto. O lado aberto é então fechado por selagem a quente para conter o fluido.

Foram usadas células de Franz verticais modificadas para os estudos de permeação na pele in vitro , que foram realizados para determinar o efeito de explosão. O revestimento libertador foi separado do sistema e a cobertura impermeável de



lâmina de metal foi também retirada imediatamente antes da colocação do sistema em epiderme humana separada por calor. A epiderme e o emplastro foram depois colocados entre os compartimentos dador e receptor e grampeados no local. Os compartimentos receptores foram cheios com solução de tampão fosfato, pH 5,0 e a temperatura foi mantida a 32°C. Foram retiradas amostras a intervalos de tempo pré-determinados e analisadas por HPLC. Os resultados dos testes são mostrados na Figura 3.

Modificações dos modos de realização do invento descritos em cima, que são óbvias para os peritos nos campos dos dispositivos de libertação transdérmica de fármacos entendem-se como estando dentro do âmbito das reivindicações seguintes.

Exemplo 3

Este exemplo também mostra o uso do invento para administração de desmedetomidina. comparando com o exemplo 2, não foi adicionado fármaco nem PGML à camada de adesivo neste exemplo.

O adesivo foi revestido sobre um revestimento libertador revestido a fluor usando uma faca de abertura fixa de 2 mm (8 mil). O adesivo foi seco durante 30 minutos a 70°C para remover o solvente. O adesivo foi depois laminado para uma peça de Celgard 2400 (polipropileno microporoso) que serve de substracto de selagem a quente. O laminado é referido como laminado de contacto.

A cobertura laminada foi preparada por laminação a quente de uma folha Reynolds 720 (folha de 0,0254 mm - 1 mil- com




revestimento de selagem a quente) à Reemay 2250 (poliéster não tecido). Esta selagem a quente é não destrutiva, i.e., os materiais podem ser separados sem serem destruídos.

O fluido do reservatório foi preparado misturando 80% de etanol com 20% de monolaurato de propileno glicol. Adicionaram-se 100 mg/g de dexmedetomidina e agitou-se a mistura até se obter uma solução límpida.

O laminado de cobertura é depois selado destrutivamente a quente ao laminado de contacto (não tecido em contacto com um substrato de selagem a quente) à volta de três lados do emplastro. Uma peça de 5,08 por 3,81 cm (2 polegadas por 1,5 polegadas) de não tecido foi colocada dentro do emplastro, através do lado aberto, para funcionar como uma esponja e segurar o fluido do reservatório (isto não tem efeito na função do emplastro mas torna o seu fabrico mais fácil). Foram pipetados 290 microlitros de fluido de reservatório para dentro de cada emplastro através do lado aberto. O lado aberto é então fechado por selagem a quente para conter o fluido.

Foram usadas células de Franz verticais modificadas para os estudos de permeação na pele in vitro que foram realizados para determinar o efeito de explosão. O revestimento libertador foi separado do sistema e a cobertura impermeável de lâmina de metal foi também retirada imediatamente antes da colocação do sistema em epiderme humana separada por calor. A epiderme e o emplastro foram depois colocados entre os compartimentos dador e receptor e grampeados no local. Os compartimentos receptores foram cheios com solução de tampão fosfato e a temperatura foi mantida a 32°C. Foram retiradas



amostras a intervalos de tempo pré-determinados e analisadas por HPLC.

Os resultados dos testes são mostrados na Figura 4. Para fins de comparação, o fluxo do dispositivo do exemplo 2 está incluído na Figura 4.


Exemplo 4

Foi preparada do modo que se segue uma matriz ou dispositivo do tipo reservatório monolítico em que a razão em peso dum sistema de solvente binário é regulado por uma camada sobrejacente permeável.

Foram misturados polidimetilsiloxano (Dow Corning 4201) e poliaminoacrilato (Plastoid E35H) numa razão em peso de 9:1, combinados com 0,5% ou 1% de dexmedetomidina, moldados sobre uma camada de protecção exfoliável e aquecidos a 70 °C durante 30 minutos para evaporar o solvente. Uma camada permeável (polipropileno microporoso da Celgard ou poliéster não tecido) foi colocada no filme moldado e foi aplicada à camada permeável uma solução saturada de dexmedetomidina numa mistura de 4:1 em peso de etanol:PGML. A quantidade da solução era ou 50% em peso ou 100% em peso da mistura de polímero. As montagens foram cobertas durante 24 horas à temperatura ambiente para permitir que a solução fosse absorvida pela mistura de polímero. As montagens foram depois descobertas, o revestimento de libertação retirado do filme, e o fluxo de dexmedetomidina foi determinado como em cima.

A Figura 6 mostra os resultados dos testes de fluxo.

Modificações dos modos de realização do invento acima



descrito, que são óbvios para os peritos no campo da química, libertação transdérmica de fármacos, farmacologia e campos relacionados, entendem-se como estando dentro do âmbito das reivindicações seguintes.

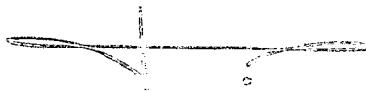
R E I V I N D I C A Ç O E S

1- Um dispositivo para administrar um fármaco através de uma área de pele intacta, durante um período de administração em que o fluxo de fármaco através da referida área varia temporariamente de uma forma controlada, caracterizado pelo facto de compreender:

a) um reservatório compreendendo o referido fármaco dissolvido numa mistura de solvente compreendendo um primeiro solvente e um segundo solvente numa proporção em peso pré -
- determinada, em que pelo menos um dos solventes é um activador de permeação na pele, e sendo o referido fluxo uma função da proporção em peso do primeiro solvente em relação ao segundo solvente no reservatório;

b) meios para efectuar o transporte diferencial controlado de um dos primeiro e segundo solventes referidos, relativamente ao outro, do reservatório, durante o referido período de administração, pelo que a proporção em peso do primeiro solvente em relação ao segundo solvente, no reservatório, é alterada de uma forma controlada, e, consequentemente, o referido fluxo é alterado de uma forma controlada; e

c) meios para manter o dispositivo numa relação de transferência entre o fármaco e o solvente com a referida área da pele.



2- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto do primeiro solvente ser volátil e de o segundo solvente ser não-volátil, e b) compreendendo uma camada de suporte subjacente ao reservatório que é permeável ao primeiro solvente e regula a velocidade à qual o solvente se evapora do reservatório, durante o período de administração.

3- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de b) compreender uma membrana subjacente ao reservatório que é permeável ao primeiro e segundo solventes mas num grau variável, e que regula as velocidades às quais o primeiro e segundo solventes se difundem do reservatório para a pele.

4- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 2, caracterizado pelo facto de b) compreender uma membrana subjacente ao reservatório que é permeável ao primeiro e segundo solventes, mas segundo um grau variável, e regula as velocidades às quais os primeiro e segundo solventes se difundem do reservatório para a pele.

5- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto da proporção em peso pré-determinada ser aproximadamente a proporção em peso segundo a qual a distribuição do primeiro e segundo solventes para a pele fôr a máxima.

6- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o primeiro solvente ser o etanol e de o segundo solvente ser monolaurato de propileno glicol e da proporção em peso pré-determinada ser de, aproximadamente, 4:1.

7- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o reservatório ter a forma de um

espaço confinado no qual é contida a solução de fármaco no primeiro e segundo solventes.

8- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o reservatório ter a forma de uma matriz de polímero no qual a solução do fármaco, no primeiro e segundo solventes, é dispersa.

9- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 3, caracterizado pelo facto de a matriz de polímero ser constituída de uma mistura de um polímero hidrofóbico e de um polímero hidrofílico.

10- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 9, caracterizado pelo facto da solução de fármaco, no primeiro e segundo solventes, estar associada com o polímero hidrofílico.

11- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de c) ser uma camada "in-line" de um adesivo sensível à pressão.

12- Um dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 3, caracterizado pelo facto de a membrana possuir propriedades do adesivo sensível à pressão, e constituir meios para manter o dispositivo numa relação de transferência entre o fármaco e o solvente, com a referida área da pele.

Lisboa, 20 de Novembro de 1992

PELO AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

O ADJUNTO



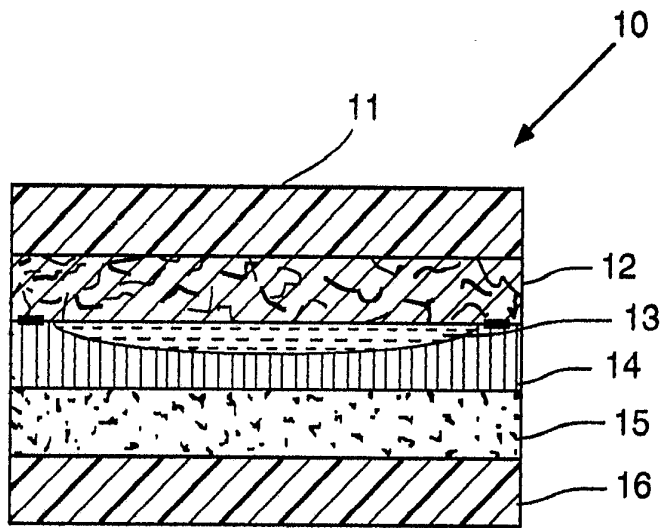


FIG. 1

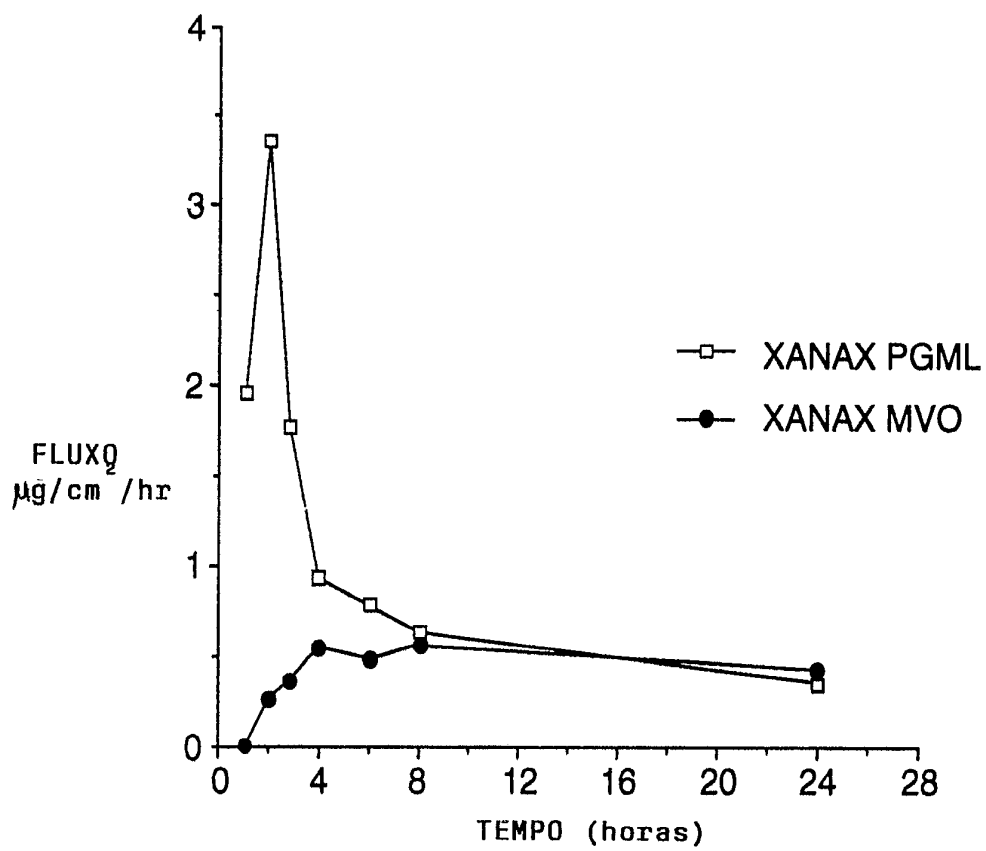


FIG. 2

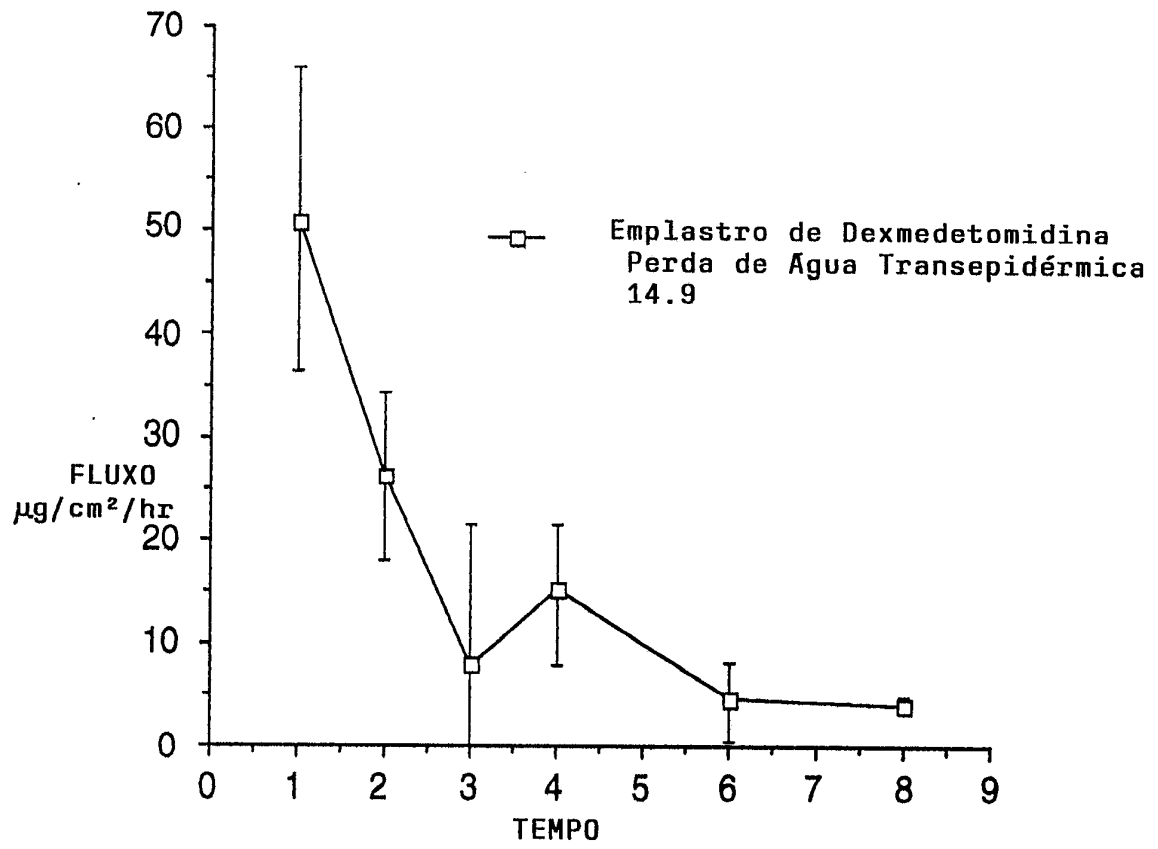
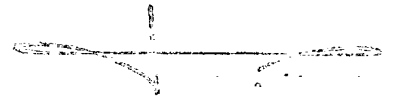


FIG. 3

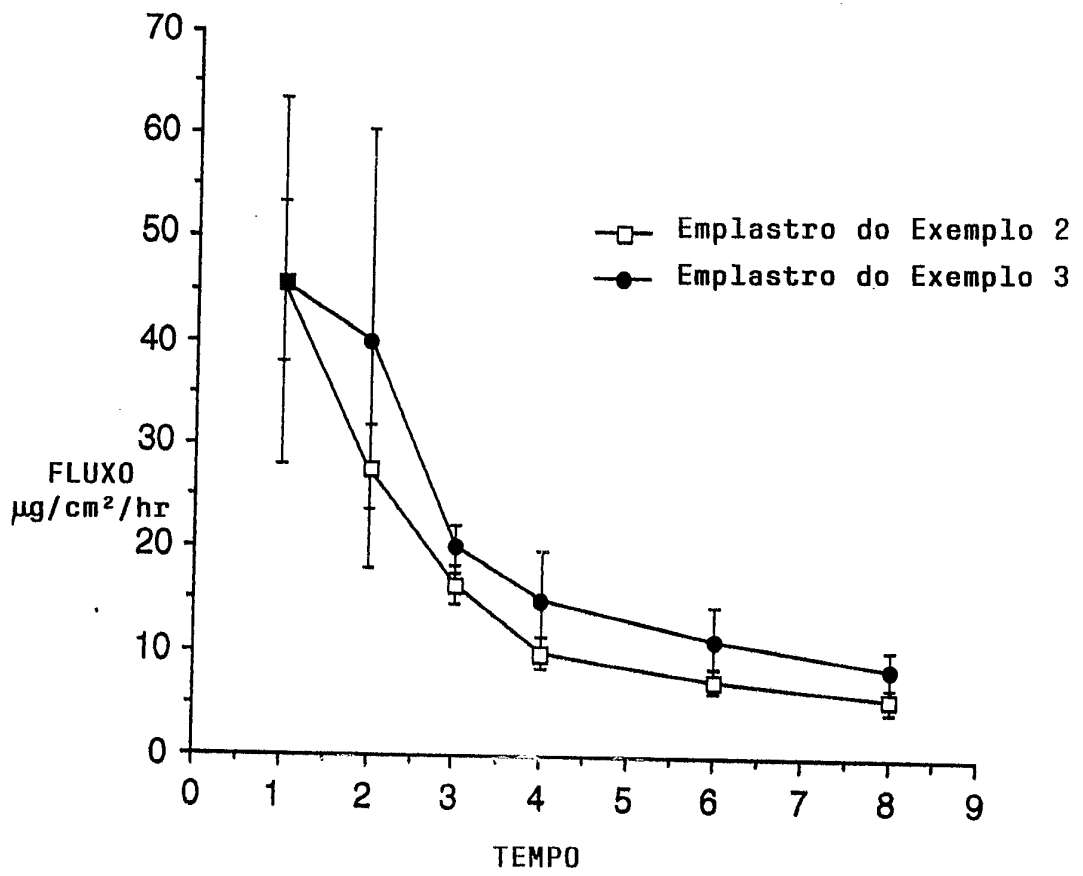


FIG. 4

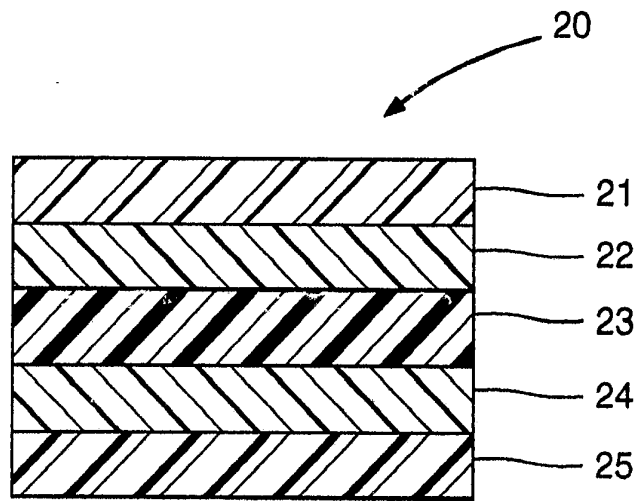


FIG. 5

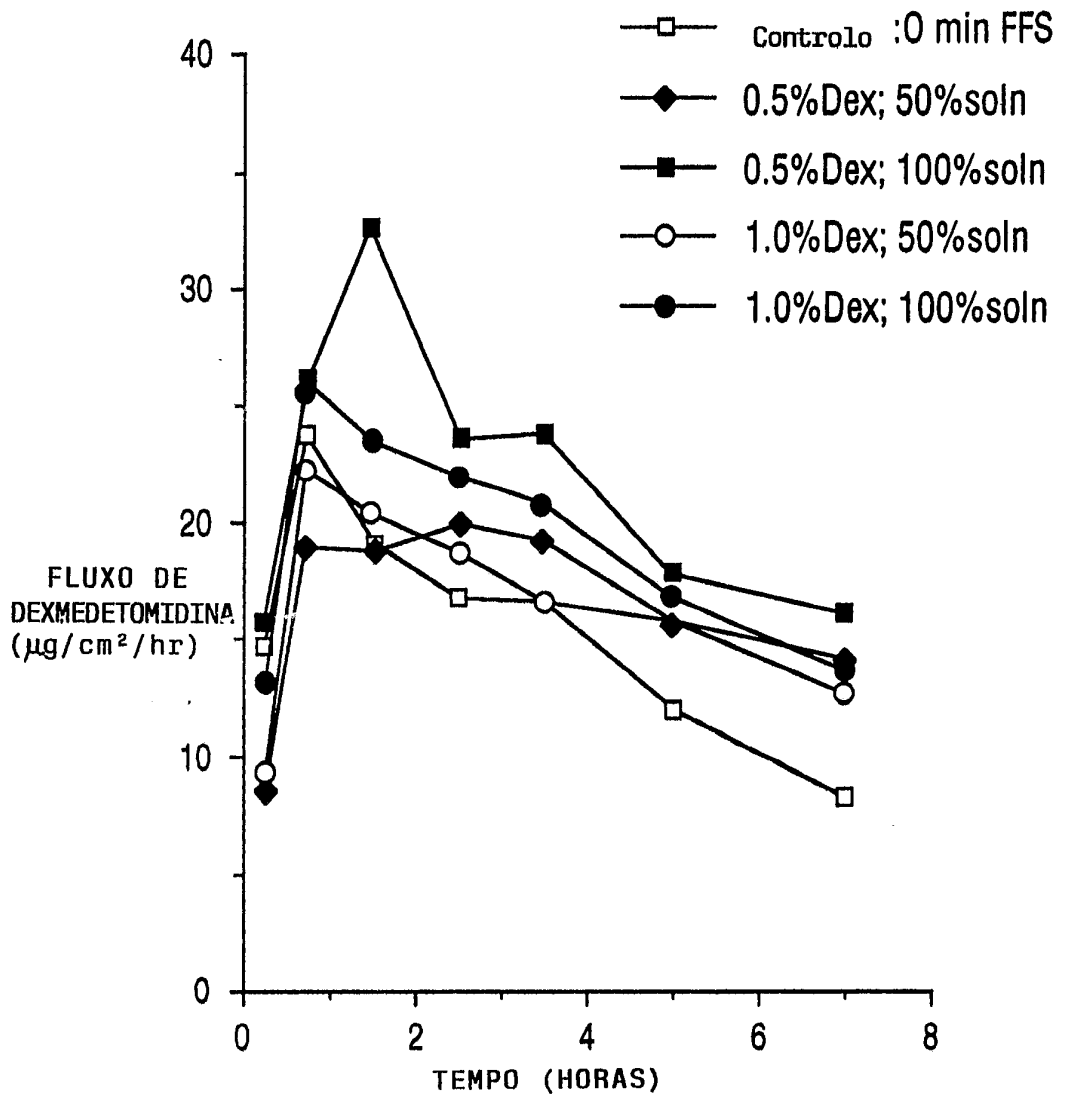


FIG. 6