

91 155 

TITULAR: ALZA CORPORATION

EPIGRAFE: "DISPOSITIVO DE LIBERTAÇÃO TRANSDÉRMICA ACTIVADO
PELA HUMIDADE"

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

Campo do invento

Este invento relaciona-se com a libertação transdérmica de fármacos, ou outros agentes biologicamente activos, e, em particular, com novos métodos e composições destinados a retardar o início da libertação do fármaco e a manter a estabilidade do sistema durante o armazenamento.

Antecedentes do invento

A via transdérmica de libertação parenteral de agentes, como fármacos, activadores de permeação, nutrientes, hormonas e outras substâncias que são administradas a um indivíduo com o fim de produzir um efeito desejado, geralmente benéfico (de aqui em diante, referidas no seu sentido mais lato como "agentes"), proporciona muitas vantagens, e sistemas transdérmicos para a libertação de uma grande variedade de fármacos, ou outros agentes benéficos, estão descritos, por exemplo, nas patentes norte-americanas

números 3.598.122, 3.598.123, 4.144.317, 4.286.592, 4.314.557, 4.379.454, 4.568.343 e 4.601.105, as quais são aqui incorporadas para referência.

Nestes dispositivos, o agente é libertado, a partir de um reservatório, através da superfície libertadora de agente do dispositivo, para o ambiente biológico ao qual o dispositivo é aplicado. Tais dispositivos funcionam bem na administração de muitos agentes, mas não são ideais para a administração de um agente cujo regime de dosagem requer que o desencadear do efeito terapêutico seja retardado, por um período significativo de tempo, após a aplicação do dispositivo ao local de libertação; isto porque a concentração do agente activo na superfície através da qual o agente é libertado, na altura da aplicação, é tipicamente uma concentração de saturação ou sobresaturação, e pode ser libertado agente a uma taxa que dê origem a níveis sanguíneos terapêuticos ou que cause a irritação da pele. Em alguns casos, a taxa inicial de libertação é inaceitavelmente elevada, e um método para reduzir esta "explosão" inicial da libertação de agente está descrito na patente norte-americana nº 3.923.939, de Baker et al. . Nesta patente, a superfície libertadora de agente do sistema difusional contém agente e a libertação começa imediatamente, da forma acima descrita.

Os dispositivos deste invento são particularmente úteis na administração de agentes que requerem uma interrupção na administração, como resultado de requisitos específicos de dosagem ou para evitar o aparecimento de tolerância. Por exemplo, foi sugerida a administração de



nitroglicerina de forma a que exista um intervalo de não-administração de fármaco durante o sono, começando a administração pouco antes do acordar.

Uma das vantagens da libertação transdérmica é a melhoria da colaboração do paciente que é obtida pela remoção concomitante de um dispositivo e a aplicação de um novo dispositivo ao mesmo tempo, o que produz uma administração contínua do agente, quando são usados os dispositivos existentes. De acordo com este invento, os dispositivos podem ser removidos e substituídos simultaneamente, proporcionando, no entanto, uma interrupção na administração, e o início da administração numa altura inconveniente, tal como pouco antes do acordar.

Outro problema encontrado nos sistemas de dispositivos de libertação transdérmica é o de como lidar com agentes activos que são instáveis na presença de outros componentes de um dispositivo de libertação transdérmica, ou que interagem adversamente com o adesivo de outros componentes do dispositivo de libertação.

Resumo do invento

Um objectivo deste invento é o de proporcionar um dispositivo de libertação de agente que possibilite o retardamento do início da administração do agente.

Um objectivo adicional deste invento é o de proporcionar um dispositivo de libertação de agente que não promova uma "explosão" inicial de libertação de agente. Outro objectivo deste invento é o de proporcionar um dispo-



sitivo de libertação em que o adesivo, e outros componentes, estão separados do agente durante o armazenamento.

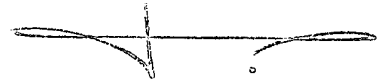
Estes e outros objectivos, características, e vantagens foram evidenciados pelo presente invento, em que um dispositivo médico para a administração de um agente a um ambiente biológico, de acordo com um padrão pré-determinado, compreende em combinação: um meio de reservatório contendo agente, e possuindo uma superfície através da qual o agente é libertado para o meio biológico; uma camada metálica disposta entre o meio de reservatório e o ambiente biológico, em que a dita camada metálica, num primeiro estado, é substancialmente impermeável à passagem do dito agente, e, num segundo estado, é permeável ao dito agente; e um meio activador pelo qual a camada metálica é modificada, passando do dito primeiro estado para o dito segundo estado; pelo que a passagem do agente para o ambiente biológico é impedida até que a camada metálica mude de estado.

Breve descrição dos esquemas

Nos esquemas, que não foram feitos à escala, mas que são apresentados para ilustrar as várias formas de realização do invento, referências numéricas iguais representam componentes iguais. Os esquemas apresentam-se como se segue:

A Figura 1 é uma vista esquemática em corte de uma forma de realização do sistema de libertação transdérmica de fármacos deste invento;

A Figura 2 é uma representação gráfica do perfil da taxa de libertação de fármaco a partir do sistema ilus-



trado na Figura 1; e

As Figuras 3, 4, 5, 6, 7 e 8 são vistas esquemáticas em corte de outras formas de realização deste invento.

Descrição da forma de realização do invento

Este invento utiliza uma barreira metálica para evitar a libertação de agente, a partir do dispositivo de libertação, até um tempo desejado, após a aplicação do dispositivo ao ambiente biológico. Atingido esse tempo, a barreira metálica sofre erosão para permitir a passagem de agente para o ambiente biológico. Devido à muito baixa permeabilidade dos metais, o agente não se difunde através da barreira metálica, no seu primeiro estado, até que a barreira metálica seja substancialmente convertida ao seu segundo estado. Quando isto acontece, o agente pode começar a passar à taxa desejada, proporcionando assim um início de administração exacto e previsível.

Se bem que, para fins de ilustração, este invento seja descrito em relação a dispositivos de libertação transdérmica, deve reconhecer-se que este invento é aplicável a dispositivos de libertação de agentes, de maneira geral, e, em aplicações não transdérmicas, podem ser omitidos certos componentes, como as camadas adesiva e de suporte.

Este invento encontra também utilidade relativamente à libertação de agentes como a benzotropina, nicotina e secoverina, que tendem a degradar os outros componentes do



dispositivo de libertação durante uma exposição prolongada, como no caso das condições de armazenamento. O problema de degradação é evitado através do uso de uma barreira metálica, para manter o agente no seu reservatório durante o armazenamento.

Este invento proporciona também o retardamento do início da libertação de fármacos. Isto é útil na libertação de fármacos como a nitroglicerina, para os quais um regime típico envolve a aplicação e remoção concomitante de sistemas de libertação transdérmica, não sendo a libertação, a partir do sistema recentemente aplicado, imediatamente desejada.

Este invento elimina também qualquer efeito inicial de "explosão" de fármaco. Isto é particularmente benéfico na libertação de agentes que, a fluxos elevados, têm tendência a irritar a pele. Estes fármacos incluem a benzotropina, secoverina e nicotina, como apontado acima, assim como beta-bloqueantes como o propanolol e timolol.

Numa forma de realização preferencial deste invento, uma camada metálica e um meio anidro de activação são dispostos entre o reservatório de agente e a superfície através da qual o agente é libertado, a partir do dispositivo. A camada metálica é disposta entre o reservatório de agente e o meio de activação, estando este último, de maneira geral, substancialmente livre de agente. A água provoca a reacção entre o meio de activação e a camada metálica, causando a erosão desta última, a partir do seu primeiro estado, não-erodido, seco, de baixa permeabilidade ao agente,



até ao segundo estado, erodido, de elevada permeabilidade ao agente. Como os metais são substancialmente impermeáveis à maioria dos agentes, haverá normalmente uma diferença entre a permeabilidade do primeiro estado e a do segundo estado de, pelo menos, um factor de dois e, de preferência, pelo menos de uma ordem de grandeza.

De forma a evitar a erosão prematura da camada metálica, o sistema é mantido em meio anidro antes da utilização. Dentro destas limitações gerais, a estrutura específica do dispositivo de libertação de fármacos não é crítica para este invento.

Tal como aqui é usada, a expressão "mudança de estado" refere-se à mudança ocorrida na camada metálica, em que, num primeiro estado, o metal é uma barreira à difusão do fármaco e, num segundo estado, o metal permite que o fármaco se difunda através dele. O termo "erosão" é aqui usado para definir diversos processos que podem conduzir a esta mudança de estado. Assim, a "erosão" é interpretada, em sentido lato, como incluindo, sem limitação, a corrosão, oxidação, dissolução, ionização, desintegração e reacções electrolíticas.

Um dispositivo de libertação transdérmica, de acordo com este invento, é mostrado na Figura 1. O dispositivo 10 é constituído por um reservatório de agente 12, formado por um agente disperso numa matriz ou veículo que pode ser, ou não, anidro, encontrando-se na forma sólida, líquida ou de gel. O reservatório de agente 12 pode conter igualmente estabilizadores, espessantes, activadores de



permeação ou outros aditivos bem conhecidos da técnica.

O reservatório 12 é revestido por um suporte impermeável 14, e o sistema 10 pode ser mantido no local de aplicação através de um adesivo "in-line" de contacto, farmacologicamente aceitável, 16, ou por outros meios, como uma cobertura adesiva, ou uma fivela de cinto, ou faixa, por exemplo. Uma película de protecção exfoliável 18, adaptada para ser removida antes da aplicação, seria normalmente incluída no produto embalado. O dispositivo 10 compreende ainda uma camada metálica 20, um meio de activação 22 e, se desejado, uma membrana controladora de taxa 24. As diversas camadas são laminadas, ou de outra forma reunidas, para formar uma faixa, tendo um tamanho e forma pré-determinados, como é conhecido da técnica.

O meio de activação 22 é composto por um material inerte, ou que não reage com o metal em meio anidro, e que pode fazer a erosão do metal na presença de água, produzindo produtos de reacção que não afectam adversamente a pele. O meio de activação será tipicamente um agente oxidante fraco, um ácido fraco ou uma base fraca. É frequentemente vantajoso controlar o pH do meio de activação, já que as taxas de erosão dos metais em meios aquosos podem depender fortemente do pH. A inclusão de um tampão adequado fornece, assim, um maior controlo sobre o retardamento do tempo, e permite também que o pH seja mantido num intervalo não-irritante e bio-compatível de cerca de 2 a 10 e, de preferência, no intervalo de cerca de 3 a 9.

A matriz do meio de activação é anidra e pode

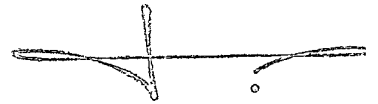


ser sólida, ou formada de um gel, ou líquido, não-aquosos. O meio de activação pode também conter aditivos, tal como um agente secante destinado a assegurar que o sistema não seja activado prematuramente pela humidade. Materiais adequados para esta matriz incluem, de forma não limitativa, borrachas naturais e sintéticas ou outros materiais poliméricos, óleo mineral espessado ou geleia de petróleo. O meio de activação pode também conter outros materiais, tais como corantes, pigmentos, recheios inertes, activadores de permeação, excipientes e componentes convencionais de produtos farmacêuticos ou sistemas terapêuticos transdérmicos conhecidos da técnica.

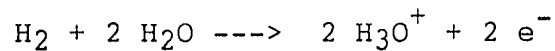
A membrana controladora de taxa, 24, pode ser fabricada a partir de materiais permeáveis, semi-permeáveis, ou microporosos, que são conhecidos da técnica, para controlar a taxa de passagem de agentes ou fluidos para o interior e para o exterior de dispositivos de libertação, tal como está descrito nas patentes já mencionadas.

O dispositivo 10 pode funcionar também sem uma membrana controladora de taxa, 24, ou a camada metálica 20 pode ser concebida de forma a proporcionar o controle de taxa. O meio de activação, 22, pode ser levado a formar depressões na camada metálica através da cobertura apropriada de porções da camada metálica exposta ao meio de activação. Assim, na realidade a camada metálica pode ser transformada numa membrana microporosa controladora de taxa.

A libertação retardada, ou pulsada, de fármaco, atingida através deste invento, é, de preferência, baseada



numa reacção de oxidação-redução em que o meio de activação actua como um agente oxidante relativamente ao metal que compreende a camada 20. A força relativa de um material como agente oxidante é definida pelo seu potencial de oxidação, um valor estabelecido com base numa escala em que ao potencial de oxidação da semi-reacção do hidrogénio



é arbitrariamente atribuído um valor de zero. Substâncias possuindo um potencial de oxidação superior serão oxidadas por uma substância possuindo um potencial de oxidação inferior. Substâncias, como os metais, possuindo elevados potenciais de oxidação, são vulgarmente referidas como sendo agentes redutores, e substâncias como o oxigénio e materiais contendo flúor possuem um baixo potencial de oxidação e são referidas como sendo agentes oxidantes.

Materiais adequados para a camada metálica serão aqueles que possuem um potencial de oxidação relativamente elevado, e que são estáveis quando secos, mesmo quando em contacto directo com o meio de activação. No entanto, em presença da água na estado líquido ou de vapor, o metal deve reagir de uma forma conhecida com o meio de activação, sem originar produtos de reacção que afectem adversamente a pele. A camada metálica 20 é formada revestindo a membrana controladora de taxa 24 com uma fina camada de um metal adequado. O metal pode ser aplicado por qualquer dos numerosos métodos conhecidos da técnica, sendo um exemplo típico destes métodos a deposição em fase gasosa.

Materiais adequados para a camada metálica in-



cluem, de forma não limitativa, metais como o magnésio, no Grupo II A, metais como a prata e cobre, no Grupo I B, e zinco, no Grupo II B, metais como o titânio, nos Grupos III A até VII B, inclusivé, metais como o ferro e níquel, no Grupo VIII, metais como o alumínio, no Grupo III A, e o estanho, no Grupo IV A. As propriedades destes metais estão descritas, em detalhe, na literatura; veja-se Encyclopedia of Chemistry, "Metals", págs. 643-648, editor George L. Clark, 2ª Ed.(1966); e Van Nostrand Reinhold Encyclopedia of Chemistry, "Metals", págs. 569-570, editor Douglas M. Considine, 4ª Ed.(1984).

Como aqui é usado, o termo "metal" pretende também incluir ligas metálicas. As ligas metálicas oferecem um elevado grau de controle da taxa de erosão e, assim, do tempo de retardamento. Foram já registados os potenciais de eléctrodo, que são uma medida da reactividade, e as taxas de erosão, pelo processo de corrosão, de ligas metálicas (E. H. Dix Jr., R. H. Brown e W. W. Binger, "The Resistance of Aluminum Alloys to Corrosion", in Metals Handbook VI, 916, American Society of Metals, 8ª Ed.). Uma pequena modificação na composição da liga metálica tem como resultado uma mudança significativa na taxa de erosão. Por exemplo, a liga de alumínio 6061 com 0,6% de ferro sofre uma erosão cinco vezes mais rápida do que a liga de alumínio 6061 com 0,004% de ferro.

Meios de activação adequados incluem agentes oxidantes fracos, e ácidos fracos como o fosfato monobásico de potássio (KH_2PO_4), bitartarato de sódio, ácido cítrico,



bisulfato de sódio, fosfato monobásico de sódio, cloreto cúprico, cloreto de sódio, persulfato de amônio e semelhantes. Um meio de activação adequado é o fosfato monobásico de potássio (KH_2PO_4), cujas soluções aquosas têm um pH dentro do intervalo de 4 a 7. Um agente erosivo levemente ácido, contido num meio de activação como o obtido através do KH_2PO_4 , é relativamente não lesivo para a pele humana, já que o pH natural do corpo humano é, por si mesmo, levemente ácido.

A um pH de 4,5, a taxa de corrosão do zinco é de cerca de 635 μm (25 mils) por ano (E. W. Horwick, "The Use of Zinc in Corrosion Service", in Metals Handbook VI, 1162, American Society for Metals, 8ª Ed.). Num sistema de libertação transdérmica de fármacos de acordo com este invento, uma camada de zinco de 0,4 μm , a um pH de 4,5, utilizando KH_2PO_4 como agente erosivo, produziria teoricamente um tempo de retardamento de cerca de 5,6 horas, como determinado através da seguinte equação:

tempo de retardamento = espessura do filme/taxa de erosão.

Se for pretendido um tempo de retardamento mais breve ou mais longo, a espessura da camada metálica pode ser ajustada. Por exemplo, ao baixar a espessura do zinco para 0,3 μm , o tempo de retardamento baixa para 4,2 horas. Similarmemente, o tempo de retardamento aumenta para 7,0 horas quando é utilizado um filme de zinco com a espessura de 0,5 μm .

Outro agente de activação adequado é o bitartarato de sódio. Este é um ácido fraco e é especialmente ade-



quado para o uso com uma camada metálica de magnésio, 20, uma vez que provoca a rápida erosão do magnésio quando num ambiente aquoso.

O meio de activação pode também conter pequenas quantidades de sais inorgânicos, com o fim de promover a erosão da camada metálica. O sal pode ser não-oxidante, e ácido, tal como o sulfato de alumínio, cloreto de zinco e tartarato ácido de sódio; neutro, tal como o cloreto de sódio e iodeto de sódio; ou alcalino, tal como o borato de sódio e fosfato de sódio. Adicionalmente, o sal inorgânico pode ser oxidante, e ácido, como o persulfato de amónio e o sulfato férrico; neutro, como o clorato de sódio e pirofosfato de sódio; ou alcalino, como o hipoclorito de cálcio e iodato de sódio. Consulte-se ASM Committee on Magnesium, "The Corrosion of Magnesium Alloys", in Metals Handbook VI, 1086, American Society for Metals (8ª Ed.).

De acordo com uma forma preferencial de realização deste invento, o meio de activação 22 é activado pela humidade, a qual é prontamente fornecida pelo local de administração, como a superfície cutânea, particularmente em regiões ocluídas. O meio 22 pode alternativamente ser humedecido pela imersão num recipiente contendo um líquido, imediatamente antes da aplicação. Em funcionamento, a humidade migra para o sistema 10 a partir da superfície da pele, ou de outra fonte, tipicamente por osmose ou difusão, passando através da camada adesiva 16 e para o meio de activação 22. O meio de activação é hidratado e começa a fazer a erosão da camada metálica 20 na interface camada



metálica/meio de activação, 26. Quando a erosão está substancialmente completa, o agente difunde-se através da membrana controladora de taxa 24 e da camada metálica erodida 20, e passa, através das camadas 22 e 16, para a pele.

A Figura 2 é uma representação gráfica do perfil teórico da taxa de libertação em função do tempo (linha contínua) para o sistema ilustrado pela Figura 1. O sistema 10 é posicionado na pele no instante zero. Do instante zero ao tempo t , a humidade da pele difunde-se para o meio de activação 22 e a camada metálica 20 é erodida. No tempo t , a erosão está substancialmente completa e o agente começa a ser realmente libertado a partir do dispositivo. Isto é indicado pela subida da curva descrita pela linha contínua, na Figura 2.

A representação gráfica da Figura 2 ilustra ainda o rápido desencadeamento da libertação de agente, obtido de acordo com este invento, em comparação com o desencadeamento gradual obtido quando é usado um material polimérico hidratável, em vez de um metal, para produzir o retardamento (linha a tracejado).

Na Figura 3 é mostrada uma outra forma de realização do invento. O dispositivo 28 compreende uma membrana controladora de taxa, 30, posicionada entre a camada metálica 20 e o reservatório do meio de activação, 22, que controla a taxa à qual o meio de activação hidratado contacta com a camada metálica 20. Assim, enquanto que a taxa de agente que deixa o reservatório é controlada pela membrana 24, o desencadeamento real da libertação de fármaco está relacio-



nado com a taxa à qual a camada metálica 20 sofre erosão, a qual é controlada pelo meio 30.

Na forma de realização ilustrada pela Figura 4, o dispositivo 32 mostra o meio de activação misturado com o adesivo de contacto, numa só camada, 34. Em funcionamento, a humidade migra para a camada adesivo de contacto/meio de activação, 34, hidratando o meio de activação, que então faz a erosão da camada metálica 20. A erosão da camada metálica 20 é seguida pela passagem do fármaco para fora do reservatório 12.

Na forma de realização mostrada na Figura 5, o dispositivo tem uma membrana controladora da taxa do meio de activação, 30, posicionada entre a camada adesivo de contacto/meio de activação, 34, e a camada metálica 20.

Na forma de realização da Figura 6, o meio de activação não está inicialmente incorporado no dispositivo 38. Em vez disso, o meio de activação é a transpiração, proveniente da pele, e a camada metálica 20 é formada por níquel ou por uma liga metálica contendo níquel. A transpiração contém cloreto de sódio, que actua como um agente oxidante fraco relativamente ao níquel ou às ligas metálicas contendo níquel (J. D. Hemingway e M. M. Molokhia, "The Dissolution of Metallic Nickel in Artificial Sweat", Contact Dermatitis 16, págs. 99-105, 1987). Em funcionamento, a película de protecção 18 é removida e o sistema 38 é posicionado na pele. A transpiração proveniente da pele difunde-se através do adesivo 16 e reage com a camada metálica 20, causando a sua erosão e permitindo, assim, a passagem do

fármaco para fora do reservatório 12.

Como mostra a Figura 7, este invento pode também ser usado para proporcionar uma libertação multi-pulsada de fármaco, através de um dispositivo multi-laminado, relativamente fino, 40, que contém uma multiplicidade de meios de activação 22, camadas metálicas 20 e reservatórios de agente 12.

Cada camada de reservatório de agente produz um impulso. O sistema 40, tal como mostrado, proporcionará três impulsos de libertação de fármaco. No entanto, este número é meramente ilustrativo, podendo ser usadas mais, ou menos, camadas. O dispositivo pode ter, quando desejado, uma só membrana controladora da taxa de agente, posicionada entre o reservatório 12 e a camada metálica 20, a mais próxima da pele. O sistema pode também possuir uma ou mais membranas controladoras da taxa do meio de activação, posicionadas entre as camadas metálicas 20 e os meios de activação 22; no entanto, deve reconhecer-se que isto se traduzirá por um decréscimo cumulativo na permeabilidade global, por cada camada adicional num sistema possuindo uma multiplicidade de camadas, como é o caso do sistema 40.

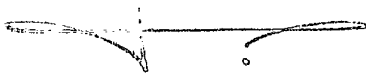
Em funcionamento, a humidade migra através da camada adesiva 16 e entra no primeiro meio de activação 22. O meio de activação hidratado reage com a primeira camada metálica 20, fazendo a sua erosão e permitindo, assim, a difusão do fármaco a partir do reservatório 12. A espessura e carga de agente na camada 20 são seleccionadas de forma a que a humidade migre para o segundo meio de activação, para



repetir o processo de erosão, após a camada 20 estar substancialmente depletada de agente. Enquanto a segunda, e subseqüentes camadas metálicas, estão a sofrer erosão, há um lapso na libertação de fármaco, proporcionando assim um sistema pulsado.

A forma de realização da Figura 7 é especialmente adequada a um regime de nitroglicerina com, por exemplo, uma camada metálica de magnésio ou alumínio, e um agente erosivo ligeiramente acídico contido no meio de activação.

O metal que forma a camada metálica 20, nas formas de realização acima mencionadas, pode gerar um gás, como o hidrogénio, ao reagir com o meio de activação hidratado. As formas de realização deste invento podem ser modificadas para lidar com qualquer gás que possa ser produzido durante a erosão. O sistema pode ser equipado com um espaço livre 42, como mostra a Figura 8. Quando o reservatório é um gel, o espaço livre pode ser introduzido, sob a forma de uma bolha, no reservatório, quando o reservatório é preenchido com gel. Alternativamente, pode fazer-se um furo ou abertura na camada de suporte, e cobrir-se este com uma etiqueta que será removida imediatamente antes da aplicação à superfície de libertação. Se for usada uma cobertura adesiva para posicionar o sistema na superfície, pode usar-se um material permeável a gás, como um filme de polietileno tecido, disponível no mercado como Tyveck^(R), da E. I. DuPont de Nemours and Company, Inc. .



Exemplo I

Um sistema 10, de acordo com a Figura 1, possui um reservatório 12 composto de um agente terapêutico disperso através de uma matriz polimérica de EAV 40, um suporte de MEDPAR^(R), 14, uma camada de adesivo "in-line" de contacto, farmaceuticamente aceitável, 16, uma membrana controladora de taxa de etileno-acetato de vinilo, 24, revestida por uma fina camada de magnésio, 20, e um meio de activação 22 composto por ácido cítrico disperso através de uma matriz polimérica de EAV 40.

Em funcionamento, a humidade migra para a camada 22, reagindo com o ácido cítrico para formar iões hidrogénio.

Esta forma de realização particular proporciona a erosão da camada de metal através de uma reacção acídica de oxidação-redução, em que os iões hidrogénio migram para a interface camada de magnésio-meio de activação, 26. Aí, o metal é oxidado a Mg^{2+} e o ião hidrogénio reduzido a H_2 , que então se liberta na forma de gás.

Exemplo II

Um sistema, de acordo com o Exemplo I, é fabricado substituindo o ácido cítrico por sulfato cúprico, de forma a que, ao se dar a migração da humidade para o meio de activação 22, a reacção gere iões cuprosos e iões sulfato. Tal como para o Exemplo I, a camada metálica sofre erosão através de uma reacção de oxidação-redução. Os iões Cu^{2+}



migram, então, para a camada de magnésio, 20, onde o metal é oxidado a Mg^{2+} e os iões cuprosos são reduzidos a cobre, formando um depósito, permeável ao agente, na interface camada metálica-meio de activação, 26.

Exemplo III

Um sistema 32 é fabricado de acordo com a Figura 4, em que o reservatório de agente, 12, é composto de um agente terapêutico disperso através de uma matriz polimérica de EAV 40. O sistema pode ter um suporte de MEDPAR^(R), 14.

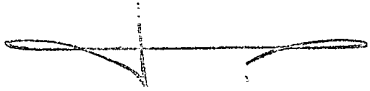
A parte de retardamento do sistema 32 compreende uma membrana controladora de taxa de EAV 12, 24, revestida por uma fina camada metálica de alumínio, 20, e por uma camada de adesivo de contacto/agente erosivo, 34, composta de carbonato de sódio e de um composto de cobre, como o $CuCl_2$ ou $CuSO_4$.

Em funcionamento, a humidade migra para a camada 34, reagindo com o composto de cobre para gerar iões cuprosos. Estes iões migram então para a interface camada metálica/meio de activação, 26, onde o alumínio é oxidado a Al^{3+} e os iões cuprosos são reduzidos, formando um depósito de cobre, permeável ao agente, na camada metálica.

Exemplo IV

É fabricado um sistema de acordo com a Figura 4, usando zinco como metal e ácido cítrico como meio de activação.

A humidade migra para a camada 34, reagindo com



o ácido cítrico aí contido, para gerar iões hidrogénio que migram para a camada de zinco, 20, onde o zinco é oxidado a Zn^{2+} e os iões hidrogénio reduzidos, libertando-se hidrogénio na forma de gás.

Exemplo V

São fabricados dispositivos de libertação de nitroglicerina pela formação de uma bolsa, a partir de uma composição de reservatório de fármaco composta de 55 p% de nitroglicerina/lactose e 41 p% de fluido de silicone de 20 cs, com 3,6% de dióxido de silicone Cab-O-Sil com um peso por área revestida de 40 mg/cm^2 , entre um suporte impermeável de MEDPAR^(R) e uma membrana metalizada controladora de taxa, formada por uma membrana de $50,8 \text{ }\mu\text{m}$ (2 mils) de EAV (9% AV), revestida, por deposição em fase gasosa, com $0,5 \text{ }\mu\text{m}$ de magnésio, ou por uma membrana de $38,1 \text{ }\mu\text{m}$ (1,5 mils) de EAV (12% AV) revestida, por deposição em fase gasosa, com $2 \text{ }\mu\text{m}$ de zinco. Uma camada de meio de activação, de $76,2 \text{ }\mu\text{m}$ (3 mils), composta por silicone 355/óleo de silicone de 100 cs, e 30 p% de dihidrogenofosfato de sódio anidro, foi depositada sobre a camada metálica. Quando colocada na pele do peito e mantida no local por uma cobertura adesiva, a água da pele causará a erosão das camadas metálicas e a libertação da nitroglicerina. Será obtido um retardamento na libertação de nitroglicerina de cerca de 2 horas, com um revestimento de magnésio, e um retardamento de cerca de 3 horas, com um revestimento de zinco.

Tendo assim descrito o invento, e descrito em



detalhe certas formas preferenciais de realização do mesmo, tornar-se-á rapidamente evidente que os peritos na técnica poderão introduzir várias modificações ao invento, sem que se abandone o espírito deste invento, o qual é limitado apenas pelas reivindicações anexas.

R E I V I N D I C A Ç O E S

1- Um dispositivo de libertação controlada para a libertação de um agente num padrão pré-determinado de taxa de libertação, para um ambiente biológico, caracterizado pelo facto de compreender, em combinação:

meios de reservatório do agente, contendo o dito medicamento, e possuindo uma superfície através da qual o agente que se encontra dentro do reservatório é libertado para o ambiente biológico; e

uma camada de metal colocada entre a dita superfície e o ambiente biológico, em que a camada de metal referida, num primeiro estado, é substancialmente impermeável à passagem do dito medicamento, e num segundo estado é permeável ao dito medicamento; e

pelo que a passagem do medicamento, do reservatório para o ambiente biológico, é impedida, até que a camada de metal altere o seu estado.



2- O dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender, além disso, meios activantes para alterar o dito metal do dito primeiro estado para o dito segundo estado.

3- O dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 2, caracterizado pelo facto dos ditos meios activantes se encontrarem numa relação de absorção de água com o ambiente biológico.

4- O dispositivo, conforme reivindicado nas reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo facto de compreender, além disso: meios de controle da taxa, para controlar a taxa à qual o medicamento é libertado, do dito reservatório para o dito ambiente biológico.

5- O dispositivo, conforme reivindicado nas reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo facto dos referidos meios activantes compreenderem um material escolhido do grupo que consiste em ácidos fracos, bases fracas, e agentes oxidantes fracos.

6- O dispositivo, conforme reivindicado nas reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo facto de compreender, além disso:

meios de controle da taxa, para controlar a taxa à qual o dito metal é convertido do dito primeiro estado para o dito segundo estado.

7- O dispositivo, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto da dita camada de metal ser seleccionada de um metal que reage com a transpiração, para se alterar do seu primeiro estado para o seu segundo estado.

8- O dispositivo, conforme reivindicado nas reivindicações 1,

2, 3 ou 7, caracterizado pelo facto de compreender, além disso, uma pluralidade de meios de reservatório do agente, e uma pluralidade de camadas de metal, estando uma camada de metal disposta entre cada meio de reservatório e o ambiente biológico.

9- O dispositivo, conforme reivindicado nas reivindicações 1, 2, 3 ou 7, caracterizado pelo facto de compreender, além disso, meios para recolher gás proveniente da alteração de estado do metal referido.

10- O dispositivo, conforme reivindicado nas reivindicações 1, 2, 3 ou 7, caracterizado pelo facto do medicamento referido ser escolhido do grupo que consiste em nitroglicerina, benzotropina, nicotina, secoverina, propanolol, e timolol.

11- O dispositivo, conforme reivindicado nas reivindicações 1, 2, 3 ou 7, caracterizado pelo facto do ambiente biológico ser a pele, e compreendendo o dispositivo, além disso, meios para o manter numa relação de transferência do agente para a pele.

Lisboa, 13 de Julho de 1989
PELO AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
O ADJUNTO



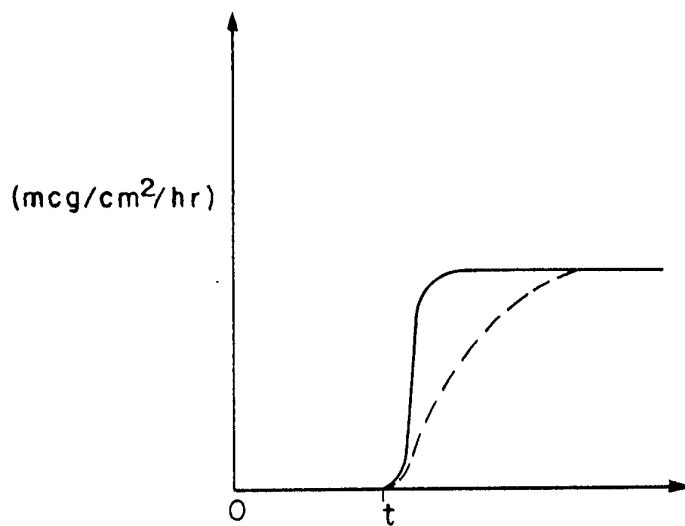
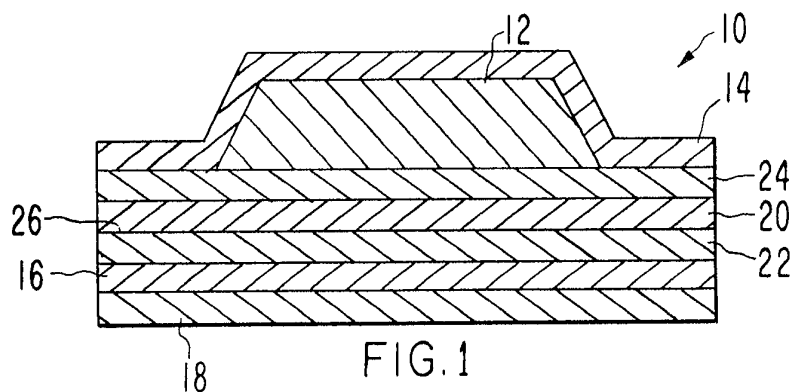
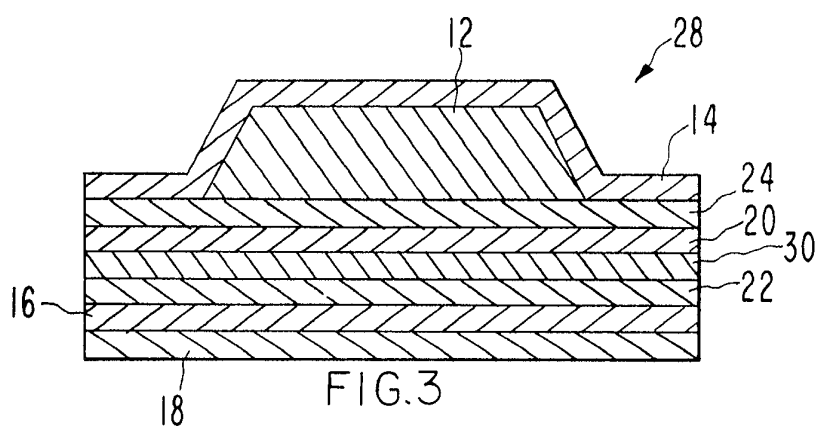
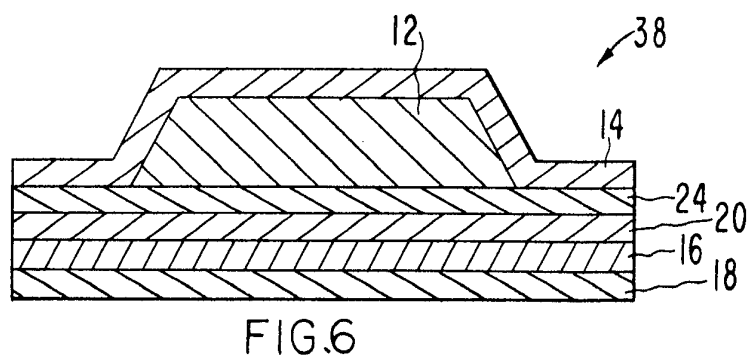
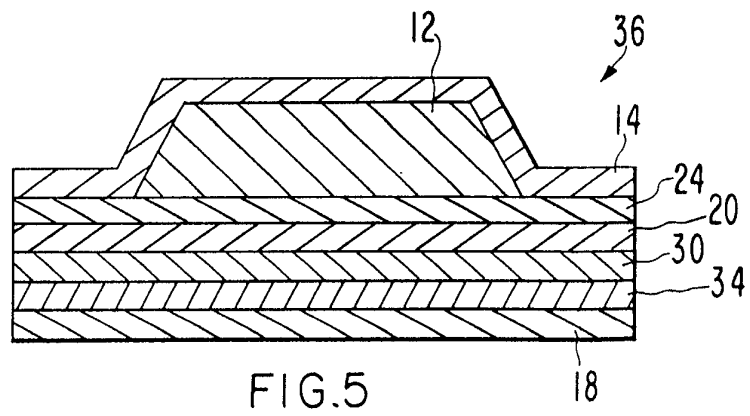
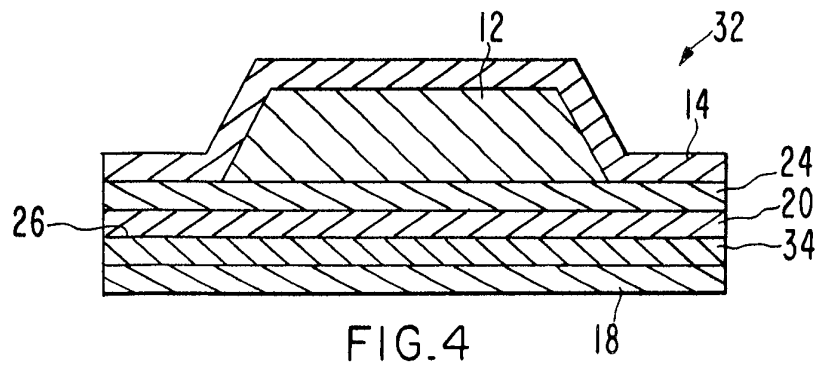


FIG. 2





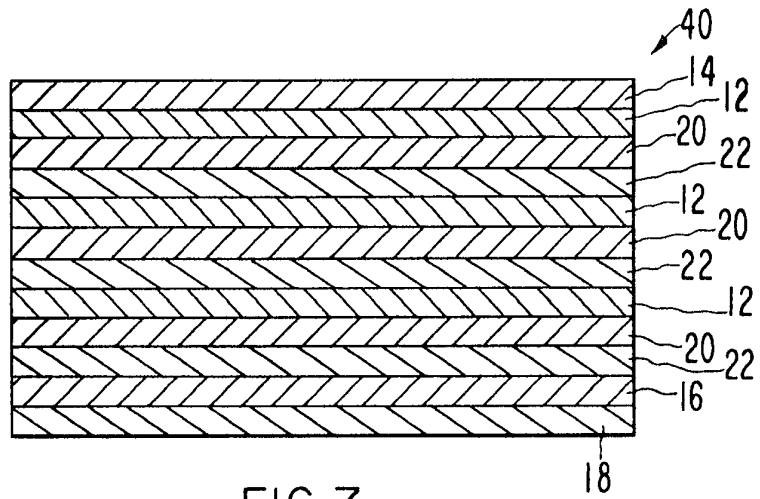
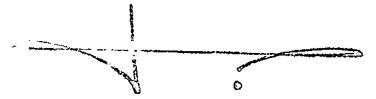


FIG. 7

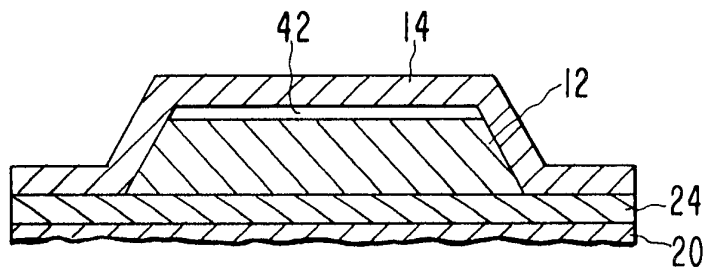


FIG. 8