

(11) Número de Publicação: **PT 1513532 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/485 (2006.01) **A61K 9/70** (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) **B09B 3/00** (2006.01)
A61F 13/00 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2003.06.10**

(30) Prioridade(s): **2002.06.10 US 387800 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.03.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.02.28**
005/2007

(73) Titular(es):

EURO-CELTIQUE S.A.
122 BOULEVARD DE LA PÉTRUSSE 2330
LUXEMBOURG **LU**

(72) Inventor(es):

CARL J. BAKER **US**
IHOR SHEVCHUK **US**

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA **PT**

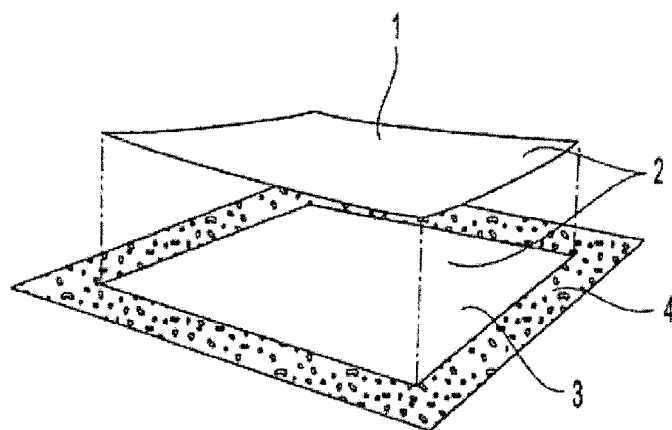
(54) Epígrafe: **SISTEMAS PARA ELIMINAR DISPOSITIVOS DE VEICULAÇÃO TRANSDÉRMICA
PARA IMPEDIR UMA MÁ UTILIZAÇÃO DOS AGENTES ACTIVOS NELES CONTIDOS**

(57) Resumo:

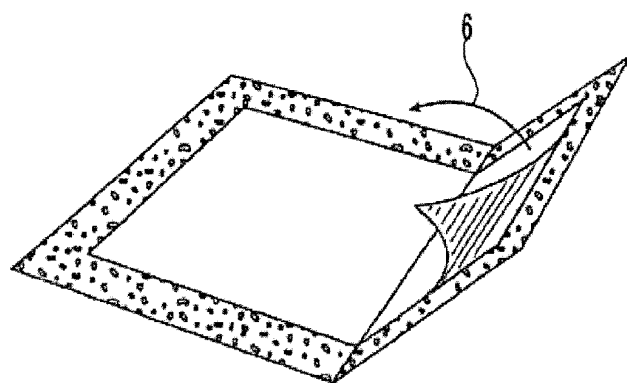
RESUMO

"SISTEMAS PARA ELIMINAR DISPOSITIVOS DE VEICULAÇÃO TRANSDÉRMICA PARA IMPEDIR UMA MÁ UTILIZAÇÃO DOS AGENTES ACTIVOS NELES CONTIDOS"

A invenção presente diz respeito a um sistema para eliminar dispositivos para veiculação transdérmica, para sistemas de veiculação transdérmica contendo pelo menos uma componente activa do ponto de vista farmacêutico. O sistema de eliminação contém pelo menos uma folha ou substrato sobre a qual há uma camada de revestimento adesivo; e uma ou mais de entre as componentes seguintes: (a) monómero, e opcionalmente comonómero(s), para serem polimerizados; (b) um iniciador, e opcionalmente co-iniciador(es), para se iniciar a polimerização; (c) pelo menos um agente de ligações cruzadas para estabelecer ligações cruzadas com o (co)polímero; e (d) pelo menos um agente desactivante para alterar quimicamente, para degradar, e/ou para desactivar as componente(s) activa(s) contidas no dispositivo de veiculação transdérmica, tal como um antagonista de opiáceos ou um agente que desactive os agonistas de opiáceos de modo a que os efeitos euforizantes da(s) componente(s) activa(s) contida(s) no dispositivo de veiculação transdérmica seja(m) pelo menos temporariamente inibida(s), ou a sua actividade *in vivo* impedida, em que pelo menos uma folha ou um substrato revestidos com adesivo adira a, imobilize, ou isole, e impeça, iniba ou diminua a utilização indevida de, a(s) componente(s) activa(s) contida(s) em pelo menos um dispositivo de veiculação transdérmica.



a



b

DESCRIÇÃO

"SISTEMAS PARA ELIMINAR DISPOSITIVOS DE VEICULAÇÃO
TRANSDÉRMICA PARA IMPEDIR UMA MÁ UTILIZAÇÃO DOS AGENTES
ACTIVOS NELES CONTIDOS

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito a um sistema de eliminar que impede, inibe e/ou diminui a utilização indevida ou abusiva, intencional ou inadvertente, de um dispositivo de veiculação transdérmica ("TDD") contendo um agente farmacêutico activo, tal como um opiáceo. A invenção presente também diz respeito a um método de se eliminar um TDD e/ou para impedir a utilização indevida ou abusiva de um TDD ou de qualquer ingrediente de um TDD.

ESTADO DOS CONHECIMENTOS ANTERIOR À INVENÇÃO

As formas de dosagem transdérmicas são formas de dosagem convenientes para se veicularem muitos agentes diferentes activos do ponto de vista terapêutico, incluindo mas não se limitando aos analgésicos, tal como os analgésicos opióides. Incluem-se nos opiáceos analgésicos típicos, sem que a estes eles se limitem, fentanil, buprenorfina, etorfinas, e outros narcóticos de alta potência. Incluem-se nos outros agentes com eficácia

terapêutica que se podem veicular por um sistema de veiculação transdérmica, sem que a estes eles se limitem, os anti-eméticos (escopolamina), os agentes cardiovasculares (nitratos e clonidina), hormonas (estrogéneo e testosterona), nicotina, vitaminas, suplementos dietéticos, etc.

A forma de dosagem transdérmica mais habitual é um sistema transdérmico que funciona por difusão (pacho transdérmico) que utiliza quer um reservatório de fluido, quer um sistema matricial de fármaco-em-adesivo. Incluem-se noutras formas de dosagem transdérmicas, sem que a estas elas se limitem, geles para administração tópica, loções, unguentos, sistemas e dispositivos transmucosais, e sistemas de veiculação iontoforéticos (difusão eléctrica).

As formas de dosagem transdérmica são especialmente úteis para libertação a termo certo e para libertação prolongada de agentes activos. No entanto, muitas formas de dosagem, e em especial aquelas que se destinam à libertação a termo certo e à libertação prolongada do(s) agente(s) activo(s), contêm grandes quantidades de agente(s) activo(s), muitas vezes a dose que é de facto absorvida. A forma de dosagem contém muitas vezes um excesso de agente activo ou veícula menos do que a quantidade total do agente activo ao sujeito que está a ser tratado. Assim resulta que a maior parte do agente activo é remanescente, na forma de dosagem, após a utilização. Tanto a forma de dosagem não utilizada como a porção do agente

activo que permanece na forma de dosagem depois da utilização, são susceptíveis de utilização ilícita abusiva, em especial se o agente activo for um narcótico ou uma substância controlada. Por exemplo, as formas de dosagem usadas contendo um excesso de opiáceos ou opiáceos não utilizados, podem ser indevidamente utilizadas por mastigação ou por extracção por parte de um viciado na droga. Mesmo depois de se fazer uma eliminação cuidadoso das formas de dosagem utilizadas, ele pode não ser completamente eficaz para impedir a utilização abusiva, em especial nos casos em que o doente não seguiu à risca as indicações de administração, ou apenas se administrou parte dos fármacos.

A Patente U. S. N°. 5.804.215, de Cubbage et al., diz respeito a um sistema para se eliminar um pacho transdérmico contendo um medicamento, tal como nicotina, que inclui um substrato flexível, resistente aos rasgões, revestido com adesivo. O pacho transdérmico é colado ao substrato, para ser encapsulado impedindo o acesso ao pacho transdérmico. Preferem-se adesivos baseados em borracha, de acordo com Cubbage.

As Patentes U. S. N°. 5.149.538 de Granger et al. e 5.236.714 de Lee et al. dizem ambas respeito a formas de dosagem para administração transdérmica de opiáceos que são resistentes à utilização indevida. Nestas patentes, os pachos transdérmicos correspondentes incluem um antagonista do opiáceo, o qual se pretende seja extraído do pacho

quando o pacho é mastigado ou submetido a um processo de extracção. Pretende-se que o antagonista do opiáceo bloqueie qualquer efeito euforizante que seja procurado através do uso abusivo da forma de dosagem.

A utilização indevida ou abusiva , propositada ou por inadvertência, dos dispositivos de veiculação transdérmica continua a representar um problema significativo de saúde. Continua a existir portanto uma necessidade de sistemas de veiculação transdérmica que sejam menos susceptíveis à utilização abusiva do que aqueles que são hoje em dia conhecidos na técnica.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Uma concretização da invenção diz respeito a um sistema para eliminar unidades TDD que inclua pelo menos um primeiro substrato que possua um revestimento adesivo sobre uma das suas faces; e em que esteja presente uma ou mais das seguintes componentes no ou sobre o revestimento adesivo ou o primeiro substrato, ou uma qualquer combinação destes:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente para o estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo, por exemplo um antagonista de opióides para utilização com um TDD que inclua um agonista opióide.

Outra concretização da invenção diz respeito a um sistema para se eliminarem TDD que contenha também uma ou mais das seguintes componentes presentes pelo menos no ou sobre o revestimento adesivo ou no ou sobre um segundo substrato, ou numa qualquer combinação destes:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo.

Uma concretização adicional da invenção diz respeito a um estojo que inclua um dispositivo de veiculação transdérmica incluindo pelo menos um agente activo; e um sistema para eliminar TDD; em que o sistema

para eliminar TDD incluía:

(i) pelo menos um primeiro substrato que possuía um revestimento adesivo sobre uma das suas faces; e

(ii) uma ou mais das seguintes componentes, presentes pelo menos no ou sobre o revestimento adesivo ou no ou sobre o primeiro substrato, ou uma combinação qualquer destes:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente de ligações cruzadas;

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo.

Numa concretização, o sistema para eliminar TDD inclui pelo menos um agente de desactivação não μ -opióide, incluído em ou sobre pelo menos o revestimento adesivo, ou em ou sobre o primeiro e/ou o segundo substrato, ou uma qualquer combinação destes.

Outra concretização da invenção diz respeito a um estojo que inclua um dispositivo de veiculação transdérmica que contenha pelo menos um agente activo; e um sistema para eliminar TDD que inclua pelo menos um primeiro substrato rígido, não plano, que possua um revestimento adesivo sobre pelo menos uma sua face.

Outra concretização da invenção diz respeito a um estojo que inclui um dispositivo de administração transdérmica contendo buprenorfina ou uma qualquer forma aceitável do ponto de vista farmacêutico da buprenorfina ou de um seu derivado; e um sistema de eliminação da TDD que inclua pelo menos um primeiro substrato possuindo um revestimento adesivo sobre uma das suas faces.

Outra concretização da invenção diz respeito a um estojo que inclui um dispositivo de administração transdérmica contendo fentanil ou uma qualquer forma aceitável do ponto de vista farmacêutico de fentanil ou de um seu derivado; e um sistema de eliminação da TDD que inclua pelo menos um primeiro substrato possuindo um revestimento adesivo sobre uma das suas faces.

Outra concretização da invenção diz respeito a um estojo que inclui um dispositivo de administração transdérmica contendo oxicodona ou uma qualquer forma aceitável do ponto de vista farmacêutico da oxicodona ou de um seu derivado; e um sistema de eliminação da TDD que inclua pelo menos um primeiro substrato possuindo um

revestimento adesivo sobre uma das suas faces.

Outra concretização da invenção diz respeito a um sistema de eliminação da TDD que inclua pelo menos um primeiro substrato possuindo um revestimento adesivo sobre uma das suas faces, em que o adesivo seja um adesivo com base em silicone.

Outra concretização da invenção diz respeito a um sistema de eliminação da TDD que inclua pelo menos um primeiro substrato possuindo um revestimento adesivo sobre uma das suas faces, em que o adesivo seja um adesivo com base em acrilato.

Outra concretização ainda da invenção diz respeito a um sistema de eliminação da TDD e/ou um estojo que o contenha, em que o primeiro substrato do sistema de eliminação de TDD exiba uma ou mais das seguintes propriedades:

- (a) substancialmente impermeável ao solvente;
- (b) substancialmente não inchável com solvente;
- (c) substancialmente resistente a rasgões; e
- (d) substancialmente resistente a cortes.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As Figuras 1A-1D ilustram cada uma delas um sistema para eliminar TDD de acordo com a invenção presente, tendo uma área par imobilizar e isolar um único TDD, tal como um pacho, ou diversos TDD.

As Figuras 2A-2C ilustram TDD, respectivamente do tipo de reservatório, do tipo de matriz polimérica, e do tipo de fármaco-no-adesivo.

A Figura 3 ilustra um sistema para eliminar TDD contendo uma mistura de monómeros, um iniciador, e opcionalmente um agente de estabelecimento de ligações cruzadas e também um agente desactivante, opcionalmente misturado com um agente de degradação, numa mesma região.

A Figura 4 ilustra um sistema para eliminar TDD possuindo um agente desactivante, opcionalmente misturado com um agente de degradação, numa primeira região, e uma mistura de monómeros, um iniciador, e opcionalmente um agente de estabelecimento de ligações cruzadas, numa segunda região.

As Figuras 5-10 ilustram, cada uma delas, as quantidades de buprenorfina (BUP) extractáveis de um TDD da Figura 2B e, portanto, disponíveis para utilização abusiva, por extracção respectivamente com água destilada, acetato de etilo, etanol, éter etílico, e metanol, e quando o TDD foi imobilizado e isolado num sistema de eliminação de TDD

como o da Figura 1B.

A Figura 11 ilustra um sistema oclusivo para eliminar TDD de acordo com a invenção presente, ligado assumindo a forma de um livro, sob a forma de uma folha, ou diversas folhas, cada um das quais com uma área para se imobilizar e isolar um único TDD, tal como um pacho, ou diversos TDD.

As Figuras 12A-D ilustram um sistema oclusivo para eliminar TDD de acordo com a invenção presente, ligado assumindo a forma de um livro, sob a forma de diversas folhas com dobragem, cada uma delas com uma área para se imobilizar e isolar um único TDD, tal como um pacho, ou diversos TDD.

A Figura 13 ilustra um estojo de acordo com a invenção presente, incluindo uma caixa que contém um ou mais dispositivos de veiculação transdérmica e um sistema para eliminar TDD que assume a forma de um pequeno livro, ligado a uma face exterior da caixa.

A Figura 14 ilustra um sistema de eliminar TDD de acordo com a invenção presente, incluindo dois substratos rígidos e não planos.

DEFINIÇÕES

A frase "dispositivo de veiculação transdérmica",

ou "TDD", tal como se utilizam neste documento, referem-se a qualquer dispositivo que, quando em contacto com a pele de um paciente, consiga veicular por via transdérmica uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de qualquer agente biologicamente activo, tal como um composto farmacêutico, por exemplo um opióide, através da pele, para a circulação sistémica.

O termo "opióide", ou "opiáceo", quando utilizado por si só neste documento, refere-se a um composto com actividade agonista de receptores de μ -opióides.

Tal como se utilizam neste documento, as expressões "não μ -opióide" e "agonista não μ -opióide" referem-se a um agente activo que se ligue, opcionalmente de forma estereoespecífica, a qualquer receptor de κ -opióides, receptor de δ -opióides e/ou receptor de opióides ORL-1, mas não se ligue significativamente a qualquer receptor de μ -opióides, e que produza actividade agonista.

Tal como se utilizam neste documento, a expressão "agente desactivante" é sinónima de "agente degradante", nela se incluindo "agente inactivante".

Tal como se utiliza neste documento, a expressão "agente desactivante não μ -opióide" refere-se a um agente que desactive ou degrade qualquer agonista não μ -opióide, mas que não desactive nem degrade um agonista de opióides tal como definido neste documento.

Deve evidentemente entender-se que, a não ser quando se especifique algo em contrário, qualquer referência a um composto farmacêutico ao longo desta descrição, inclui não só aquele composto farmacêutico, isto é, a assim denominada forma livre daquele composto, mas também os derivados aceitáveis do ponto de vista farmacêutico daquele composto, por exemplo os sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico daquele composto, as formas básicas daquele composto, e as suas misturas, e também as misturas da forma livre e de qualquer um ou todos os derivados, e os estereoisômeros de todos estes.

A frase "sal aceitável do ponto de vista farmacêutico", tal como se usa neste documento, por exemplo para um opiáceo, refere-se a um sal formado a partir de um ácido e com o grupo azotado básico de um opiáceo.

Incluem-se nos sais preferidos, sem que a estes eles se limitem, os sais sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucoronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato, e pamoato (isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

A expressão "forma de base", tal como se utiliza neste documento, por exemplo para um opiáceo, refere-se a um sal preparado a partir de um opiáceo que tenha um grupo funcional ácido, tal como um grupo funcional de ácido carboxílico ou de ácido sulfónico, com uma base orgânica ou inorgânica aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Incluem-se nas bases aceitáveis, sem que a estas elas se limitem, os hidróxidos de metais alcalinos tais como sódio, potássio, e lítio; os hidróxidos de metais alcalino-terrosos tais como cálcio e magnésio; os hidróxidos de outros metais, tais como alumínio e zinco; o amoníaco e aminas orgânicas, tais como as não substituídas ou substituídas com hidroxilo, que sejam mono-, di-, ou tri-alquilaminas; a diciclohexilamina; a tributilamina; a piridina; as N-metil- e N-etil-aminas; a dietilamina; a trietilamina; as mono-, bis-, ou tris-(2-hidroxi-alquil inferior-aminas), tais como mono-, bis-, ou tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, ou tris-(hidroximetil)metilamina, as N,N,-di-alquil inferior-N-(hidroxi-alquil inferior)-aminas, tais como N,N,-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, ou a tri-(2-hidroxi-etil)amina; a N-metil-D-glucamina; e os aminoácidos tais como a arginina, a lisina, e outros compostos semelhantes.

O termo "substancialmente" tal como se utiliza neste documento, quando qualifica um adjectivo ou uma frase adjectiva que lhe suceda imediatamente, deve ser entendido como significando que o adjectivo ou a frase adjectiva se

aplica com um nível de pelo menos 95%, preferivelmente a um nível de pelo menos 98%, mais preferivelmente a um nível de pelo menos 99%, por exemplo a um nível de pelo menos 99,9%, com respeito ao substantivo ou ao pronome que o adjectivo ou a frase adjectiva qualificam. Em alternativa, o termo "substancialmente" pode ser utilizado intercambiavelmente com o termo "completamente".

A frase "substancialmente não" ou a frase "substancialmente nenhum(a)", tal como utilizadas neste documento, para modificar um adjectivo ou uma frase adjectiva que se lhe siga imediatamente, deve ser entendida como significando que o adjectivo ou a frase adjectiva se aplicam a um nível não superior a cerca de 5%, preferivelmente a um nível não superior a cerca de 2%, mais preferivelmente a um nível não superior a 1%, por exemplo a um nível não superior a cerca de 0,1 %, com respeito ao substantivo ou ao pronome que o adjectivo ou a frase adjectiva qualificam. Em alternativa, podem utilizar-se as frases "não substancialmente" ou a frase "substancialmente nenhum(a)" intercambiável e respectivamente com as frases "completamente não" e "completamente nenhum".

A expressão "cerca de", tal como se utiliza neste documento", quando modifica um valor numérico ou uma gama, deve ser entendida como significando mais ou menos 10% do valor numérico ou da gama.

Tal como se utiliza neste documento, inclui-se

num "copolímero", um polímero que contenha pelo menos duas subunidades monoméricas distintas. Desta forma, uma cadeia polimérica obtida a partir de três monómeros diferentes (também denominada um terpolímero) está incluída no termo "copolímero", bem como as cadeias contendo mais do que três unidades monoméricas distintas.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "oligómero" inclui compostos monoméricos que se repetem, tal como num polímero ou num copolímero, mas que tenham uma massa molecular pequena, de tal forma que o composto não seja considerado como sendo polimérico.

DESCRIÇÃO ORMENORIZADA DAS CONCRETIZAÇÕES
PREFERIDAS

Este pedido reivindica a prioridade do Pedido Provisório de Patente dos U. S. com o N°. 60/387.800, registado a 10 de Junho de 2002, que desta forma se incorpora integralmente neste documento por virtude da sua citação directa.

O sistema de eliminação da invenção pode ser utilizado para se eliminar qualquer tipo de TDD, independentemente da forma ou da construção do dispositivo, e independentemente do agente ou dos agentes activos que estejam contidos no dispositivo. Incluem-se nos agentes activos que se podem administrar tipicamente por intermédio de um TDD, sem que a estes eles se limitem, opiáceos,

opiáceos não μ , anti-eméticos (escopolamina), agentes cardiovasculares (nitratos e clonidina), hormonas (estrogéneo e testosterona), nicotina, vitaminas, suplementos dietéticos. Para efeito da ilustração deste documento, será feita referência em especial a TDD que contém um analgésico opiáceo, a título de agente farmacêutico activo.

1. Dispositivos de Veiculação Transdérmica

Incluem-se nos TDD típicos, um composto farmacêutico, tal como pelo menos um opiáceo, e, opcionalmente, pelo menos um antagonista de opióides, numa quantidade suficiente para inibir o efeito euforizante do opiáceo, no caso em que sejam administrados o opiáceo e o antagonista de opiáceos, por exemplo por via oral, endovenosa, bucal, nasal, endovenosa, parentérica, rectal e/ou vaginal, a um mamífero, habitualmente a um ser humano. Quando entram em contacto com a pele de um paciente, esses TDD típicos permitem a administração transdérmica do opiáceo mas (a) ou permitem a administração transdérmica de apenas uma pequena parcela do antagonista de opiáceos, a qual não será eficaz para inibir o efeito analgésico do opiáceo, ou (b) não permitem a administração transdérmica do antagonista de opiáceos. No entanto, quando se utilizarem TDD desses para se veicular o opiáceo por uma via diferente da transdérmica, por exemplo tal como endovenosa, bucal, nasal, oral, parentérica, rectal, e/ou vaginal, então o antagonista de opiáceos torna menor ou

inibe o efeito euforizante do opiáceo. De preferência esses TDD inibem o efeito euforizante do opiáceo quando são utilizados por uma via distinta da transdérmica, independentemente de o dispositivo ter ou não sido utilizado anteriormente de forma apropriada, para tratar da dor ou para a impedir.

Embora tal não seja indispensável, pode-se construir um TDD de forma a impedir um abusador quer de (a) separar o antagonista de opiáceos do opiáceo, quer (b) isolar o opiáceo a partir do TDD, e em seguida administrar o opiáceo a si próprio por outra via, tal como, mas não se limitando a, as vias oral, parentérica, nasal, endovenosa, bucal, ou por inalação dos vapores, isto é, uma via de administração de que pudesse resultar um pico eufórico rápido, também denominado a "explosão", que os abusadores preferem. Por exemplo, se um abusador tentasse extrair o opiáceo do TDD colocando este último num solvente, então o antagonista de opiáceo também seria extraído, proporcionando-se uma mistura do opiáceo com o antagonista de opiáceo. Se uma mistura do opiáceo com o antagonista de opiáceo for administrada por uma via distinta da via transdérmica a que se destinava, então o antagonista de opiáceo exerceria o seu efeito antagonista para inibir o efeito euforizante do opiáceo.

Qualquer dispositivo conhecido dos especialistas da técnica para administrar por via transdérmica um agente terapêutico a um paciente, pode ser qualificado como um

TDD. Por exemplo, o TDD pode ser um TDD de tipo reservatório, um TDD de tipo matriz polimérica, ou um TDD do tipo fármaco no adesivo (veja-se, por exemplo, H. S. Tan e W. R. Pfister, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, PSTT, vol. 2, N°. 2, Fev°. 1999, págs. 60-69, cujo conteúdo se incorpora neste documento por citação). O TDD é concebido para que quando contacte com a pele do paciente, seja administrada por via transdérmica uma quantidade analgesicamente eficaz do opiáceo ao paciente. Mas o antagonista de opiáceos, ou fica no TDD e não é administrado ao paciente, ou é administrado ao paciente numa dose que seja insuficiente para inibir o efeito analgésico do opiáceo.

Um TDD de tipo reservatório inclui tipicamente um reservatório, em geral um líquido, localizado entre um filme posterior impermeável e uma membrana controladora da taxa de libertação que se encontra recoberta com uma camada de contacto com a pele, adesiva, sensível à pressão. O reservatório, que pode ser uma solução ou uma dispersão, contém o opiáceo e o antagonista de opiáceo. O TDD é suportado pelo filme de suporte impermeável e a superfície adesiva está protegida por um revestimento de libertação. Para se administrar o opiáceo, retira-se o revestimento de libertação para se expor o adesivo sensível à pressão, e leva-se o adesivo sensível à pressão ao contacto com a pele. O opiáceo permeia através da membrana controladora da velocidade, e penetra através dela e do adesivo, contacta a pele, e depois penetra na pele. A taxa de veiculação do

opiáceo é habitualmente determinada pela taxa a que o opiáceo penetra na membrana controladora da velocidade. De preferência, o adesivo sensível à pressão não afecta de forma adversa a taxa de veiculação e não reage quimicamente com o opiáceo. A taxa de veiculação é tal que é veiculada até ao paciente uma quantidade eficaz como analgésico. Em contraste com o opiáceo, no entanto, o antagonista de opiáceos, que pode estar presente em qualquer parte do reservatório, de preferência não penetra a membrana que controla a taxa de veiculação ou, se a penetra, isso acontece apenas a uma quantidade insuficiente para inibir o efeito analgésico do opiáceo.

A Figura 2A representa uma concretização de um TDD de tipo reservatório. O TDD 10 inclui um reservatório 11, tipicamente sob a forma de uma solução ou uma dispersão 12, contendo nela disperso um opiáceo 13 e um antagonista de opiáceos 14. O reservatório 11 encontra-se disposto entre uma capa de filme impermeável 15, uma membrana controladora da velocidade 16, e um adesivo sensível à pressão 17. Aplica-se sobre o adesivo sensível à pressão 17 um revestimento de libertação 18 que se retira antes da utilização. O opióide e o antagonista de opióides estão de preferência dispersos por todo o reservatório, embora não seja indispensável uma dispersão uniforme.

Uma variante dos TDD de tipo reservatório é a concepção em matriz polimérica. Na concepção em matriz polimérica, o opiáceo e o inibidor de opiáceos estão

dispersos numa matriz polimérica que controla a taxa de libertação do opiáceo. À semelhança da concepção de reservatório líquido, a concepção em matriz polimérica é suportada por uma capa de filme impermeável. Em vez de possuir uma camada contínua de adesivo, no entanto, a concepção em matriz polimérica inclui em geral um anel periférico de adesivo sensível à pressão localizado ao longo da extremidade do pacho. Existe um revestimento de libertação que protege a superfície adesiva e a superfície da matriz polimérica. Para se administrar o opióide, retira-se o revestimento de libertação que recobre o anel de adesivo sensível à pressão e a superfície da matriz polimérica, e leva-se o dispositivo ao contacto com a pele. O anel de adesivo sensível à pressão mantém o dispositivo seguro contra a pele de modo a que a matriz polimérica esteja em contacto directo com a pele. Quando se dá o contacto entre a matriz polimérica e a pele, o opióide difunde para fora da matriz polimérica, entra em contacto com a pele do paciente, e penetra a pele. A taxa de libertação do agonista de opióide é em geral determinada pela velocidade de difusão do opióide para fora da matriz polimérica. A taxa de libertação é tal que seja administrada ao paciente uma quantidade analgesicamente eficaz do opióide. O antagonista de opióides, que se pode encontrar presente em qualquer parte da matriz polimérica, por outro lado, ou não difunde para fora da matriz polimérica, ou se difunde, difunde numa quantidade insuficiente para inibir o efeito analgésico do opióide.

A Figura 2B representa uma concretização típica de uma concepção de TDD em matriz polimérica. O TDD 20 inclui um reservatório 21 sob a forma de uma matriz polimérica 22 contendo nela dispersos um opióide 23 e um antagonista de opióides 24. De preferência, o opióide e o antagonista de opióides estão dispersos por toda a matriz polimérica, embora não seja indispensável que a dispersão seja uniforme. A matriz polimérica 21 encontra-se suportada sobre uma camada de filme de suporte 25, e possui um anel periférico de adesivo 26 localizado ao longo da extremidade do pacho. Aplica-se um revestimento de libertação 28 ao anela periférico de adesivo 26 e à matriz polimérica 22, o qual se retira antes da utilização.

O TDD de tipo fármaco em adesivo inclui o agonista de opióide e o antagonista de opióide dispersos directamente numa matriz de adesivo sensível à pressão. A matriz de adesivo está suportada tipicamente, na sua face superior, sobre um filme impermeável de suporte, e na sua face que se encontra sobre a pele, protegida por um revestimento de libertação. Para se administrar o opiáceo, retira-se o revestimento de libertação, e leva-se o dispositivo ao contacto com a pele. A matriz adesiva funciona fazendo aderir o dispositivo à pele e, tipicamente, controlando a taxa de administração do opiáceo. À semelhança da concepção em matriz polimérica, a concepção de fármaco no adesivo permite ao opiáceo difundir para fora da matriz adesiva, contactar com a pele do paciente e penetrar a pele. A velocidade de libertação do

opiáceo é habitualmente determinada pela taxa de difusão do opiáceo para fora da matriz adesiva. A velocidade de libertação é tal que seja veiculada ao paciente uma quantidade analgesicamente eficaz. O antagonista de opiáceos, por outro lado, o qual se pode encontrar presente em qualquer parte da matriz adesiva, não difunde para o exterior da matriz adesiva ou, caso difunda, apenas difunde numa quantidade insuficiente para inibir o efeito analgésico do opiáceo.

A Figura 2C representa uma concretização típica de um TDD de fármaco em adesivo. O TDD 30 inclui uma matriz adesiva 31 contendo disperso um opiáceo 32 e um antagonista de opiáceos 33. De preferência, o opiáceo e o antagonista de opiáceos estão dispersos pela matriz adesiva, embora não seja indispensável uma dispersão uniforme. A matriz adesiva 31 está suportada por uma camada de filme impermeável 34, e tem um revestimento de libertação 35 sobre a superfície que contactará a pele, a qual é removida antes da utilização.

Os TDD do tipo reservatório, do tipo matriz polimérico, e do tipo fármaco no adesivo, são bem conhecidos na técnica (veja-se por exemplo H. Tan e W. Pfister, "Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems", PSTT, vol. 2, Fevereiro de 1999, cujo conteúdo se incorpora neste documento, por citação). Numa concretização preferida, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção imobiliza e isola de forma vantajosa

um TDD do tipo matriz polimérica e/ou um TDD do tipo fármaco no adesivo, para impedir, controlar, ou inibir a utilização indevida e/ou o abuso do agente activo contido no TDD.

Pode utilizar-se qualquer membrana de controlo de velocidade conhecida dos especialistas da técnica no TDD da invenção. É preferível seleccionar uma membrana que não permita que nenhuma, ou qualquer quantidade detectável, do antagonista de opióides, penetre através dela, sobretudo naqueles casos em que o antagonista de opióides seja capaz de penetrar através da pele do paciente. Incluem-se nos materiais adequados para as membranas de controlo da velocidade, sem que a estes eles se limitem, polietileno; polipropileno; copolímeros de etileno e propileno; copolímeros de etileno com acrilato de etilo; copolímeros de etileno e acetato de vinilo; poliacrilatos; polimetacrilatos; elastómeros de silicone; polidimetilsiloxanos de grau medicinal; borracha de neopreno; poli-isobutileno; polietileno clorado; cloreto de polivinilo; copolímero de cloreto de vinilo e acetato de vinilo; polímero de polimetacrilato (hidrogel); cloreto de polivinilideno; poli(tereftalato de etileno); borracha butílica; borrachas de epiclorohidrina; copolímeros de etileno com álcool vinílico; copolímeros de etileno com viniloxietanol; copolímeros de silicone, por exemplo copolímeros de polissiloxano com policarbonato, copolímeros de polissiloxano com poli-óxido de etileno, copolímeros de polissiloxano com polimetacrilato, copolímeros de

polissiloxano-alquileno (por exemplo, copolímeros polissiloxano-etileno), copolímeros de polissiloxano-alquilenossilano (por exemplo, poli(siloxano-co-etilenossilano), e outros semelhantes; polímeros celulósicos, por exemplo, metilcelulose ou etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, e ésteres de celulose; policarbonatos; politetrafluoroetileno; amidos; gelatina; gomas naturais e sintéticas; quaisquer outros polímeros ou fibras, naturais ou sintéticos; e as combinações de todos estes.

A camada de suporte em filme pode ser feita de qualquer material adequado que seja impermeável ao conteúdo do compartimento de reservatório, à matriz polimérica, ou à matriz adesiva. Os materiais adequados para os filmes de suporte são bem conhecidos dos especialistas da técnica, e neles se incluem, sem que a estes eles se limitem, polímeros oclusivos tais como os poliuretanos, poliésteres tais como poli(ftalato de etileno), amida poliéter, copoliéster, poli-isobutileno, poliésteres, polietileno de alta e de baixa densidade, polipropileno, poli-cloreto de vinilo, folhas metálicas, e laminados de folhas metálicas com filmes poliméricos adequados.

Os materiais adequados para a matriz polimérica são bem conhecidos dos especialistas da técnica, e neles se incluem, sem que se limitem a, polietileno; polipropileno; copolímeros de etileno e propileno; copolímeros de etileno e acrilato de etilo; copolímeros de etileno com acetato de

vinilo; elastômeros de silicone, em especial os polidimetilsiloxanos de qualidade medicinal; borracha de neopreno; poli-isobutileno; polietileno clorado; cloreto de polivinilo; copolímeros de cloreto de vinilo e acetato de vinilo; polímero de polimetacrilato (hidrogel); cloreto de polivinilideno; poli(tereftalato de etileno); borracha butílica; borrachas de epiclorohidrina; copolímeros de etileno com álcool vinílico; copolímeros de etileno com viniloxietanol; copolímeros de silicone, por exemplo, copolímeros de polissiloxano-policarbonato, copolímeros de polissiloxano com óxido de polietileno, copolímeros de polissiloxano com polimetacrilato, copolímeros de polissiloxano com alquilenos (por exemplo, polissiloxano com etileno), copolímeros de siloxano com alquilenossilanos (por exemplo, copolímeros de poli(siloxano com etilenossilano), e outros semelhantes; polímeros de celulose, por exemplo metilcelulose ou etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, e ésteres de celulose; policarbonatos; politetrafluoroetileno; e combinações de todos estes. De preferência, a matriz polimérica apresenta uma temperatura de transição vítrea inferior à temperatura ambiente. O polímero pode, mas não tem que, ter um grau de cristalinidade não nulo, à temperatura ambiente. Podem incorporar-se unidades monoméricas ou locais de ligações cruzadas, nos polímeros. Por exemplo, podem incorporar-se monómeros que estabeleçam ligações cruzadas nos polímeros de poliacrilato. Os monómeros que vão estabelecer ligações cruzadas proporcionam locais para se estabelecerem ligações cruzadas na matriz polimérica, depois de se

microdispersarem o opióide e o antagonista de opióides através do polímero. Os monómeros capazes de estimular ligações cruzadas em polímeros de poliacrilato incluem, sem que se limitem a, ésteres polimetacrílicos de polióis tais como diacrilato e dimetacrilato de butileno, trimetacrilato de trimetilolpropano, e outros semelhantes. Incluem-se em outros monómeros que proporcionam locais para ligações cruzadas, o acrilato de alilo, o metacrilato de alilo, o maleato dialílico, e outros semelhantes. É preferível seleccionar uma matriz polimérica que não permite que nenhuma quantidade do antagonista de opióides difunda para fora dela, ou apenas uma quantidade não detectável, em especial naqueles casos em que o antagonista de opióides possa penetrar na pele de um paciente.

Os materiais adequados para a matriz de adesivo sensível à pressão são bem conhecidos dos especialistas da técnica, e neles se incluem, sem que a estes eles se limitem, poli-isobutilenos, polissiloxanos, e copolímeros de poliacrilato (ésteres poliacrílicos), adesivos baseados em borracha natural / goma de karaya, hidrogéis, polímeros hidrofílicos, e poliuretanos tais como os descritos em H. Tan e W. Pfister, "Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems", PSTT, vol. 2, Fevereiro de 1999, cujo conteúdo se incorpora neste documento, por citação. O adesivo pode além disso incluir monómeros modificadores, agentes de que provém a adesividade, plastificantes, cargas, ceras, óleos, e outros aditivos que proporcionem as propriedades adesivas pretendidas. É

preferível seleccionar uma matriz adesiva sensível à pressão que não permita que nenhum, ou nenhuma quantidade detectável, de antagonista de opióides difunda para fora dela, em especial naqueles casos em que o antagonista de opióides é capaz de penetrar pela pele de um paciente.

De preferência, as dimensões do dispositivo podem variar entre cerca de 1 cm² e mais do que 200 cm² e são tipicamente de entre cerca de 5 e 50 cm². Os métodos de fabrico dos TDD são bem conhecidos dos especialistas da técnica.

Incluem-se nos exemplos dos dispositivos úteis para a veiculação transdérmica, sem que a estes eles se limitem, os descritos nas Patentes U. S. N^{os}. 4.806.341; 5.069.909; 5.236.714; 5.240.711; 5.718.914; 5.902.603; 5.968.547; 6.162.456; e 6.344.212, cujas revelações de incorporam neste documento por citação.

O TDD pode incluir opcionalmente um ou mais incrementadores da penetração, que aumentam a velocidade a que o opióide penetra através da pele do paciente.

De preferência, o incrementador de penetração não aumenta a penetração do antagonista de opióides através da pele. O incrementador da penetração deveria penetrar na membrana controladora da velocidade, ou difundir para fora da matriz polimérica ou da matriz adesiva, de modo a entrar em contacto com a pele do paciente e melhorar a penetração

do opióide através da pele do paciente. Incluem-se nos incrementadores de penetração adequados para utilização nos TDD e nos métodos da invenção, mas sem que a estes eles se limitem, os álcoois C_2-C_4 tais como o etanol e o isopropanol, monolaurato de propilenoglicol, a lauramida-3-polietilenoglicol, a dimetil-lauramida, o trioleato de sorbitan, os ácidos gordos, os ésteres de ácidos gordos possuindo entre cerca de 10 e cerca de 20 átomos de carbono, os monoacilgliceróis ou as misturas de monoacilgliceróis de ácidos gordos, que tenham um conteúdo total de monoésteres de pelo menos 51%, em que os monoésteres sejam aqueles que têm entre 10 e 20 átomos de carbono, e misturas de mono-, di- e triacilgliceróis de ácidos gordos. Incluem-se nos ácidos gordos adequados, sem que a estes eles se limitem, o ácido láurico, o ácido mirístico, o ácido esteárico, o ácido oleico, o ácido linoleico e o ácido palmítico. Incluem-se nos incrementadores de permeação que são monoacilgliceróis, o mono-oleato de glicerol, o monolaurato de glicerol, e o monolinoleato de glicerol, por exemplo. Incluem-se nos exemplos de incrementadores da penetração úteis nos métodos da invenção, sem que a estes eles se limitem, os que foram descritos nas Patentes dos U. S. N^{os}. 3.472.931; 3.527.864; 3.896.238; 3.903.256; 3.952.099; 3.989.816; 4.046.886; 4.130.643; 4.130.667; 4.299.826; 4.335.115; 4.343.798; 4.379.454; 4.405.616; 4.746.515; 4.316.893; 4.405.616; 4.060.084; 4.379.454; 4.560.553; 4.863.952; 4.863.970; 4.879.275; 4.940.586; 4.960.771; 4.973.968; 5.066.648; 5.164.406; 5.227.169; 5.229.130; 5.238.933; 5.308.625;

4.326.566; 5.378.730; 5.420.106; 5.641.5045.716.638; 5.750.137; 5.785.991; 5.837.289; 5.834.468; 5.882.676; 5.912.009; 5.952.000; 6.004.578; e em Idson, Percutaneous Absorption, J. Pharm. Sci. vol. 64, n°. b6, Junho de 1975, págs. 901-924, cujas revelações se incluem neste documento, por citação.

O TDD pode também conter outros aditivos convencionalmente utilizados nos produtos terapêuticos. Por exemplo, o TDD também pode incluir um ou mais conservantes ou agentes bacteriostáticos, por exemplo o hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, o clorocresol, os cloretos de benzalcónio, e outros semelhantes; ou outros ingredientes activos tais como agentes antimicrobianos, em especial os antibióticos; os anestésicos; outros analgésicos; e os agentes contra o prurido.

No TDD pode existir qualquer opiáceo ou não μ -opiáceo, um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, uma sua forma de base, ou uma mistura de qualquer combinação desses opióides e/ou os seus derivados, que seja conhecida na técnica e que possa estar contida no TDD. Incluem-se nos opióides que se crê possuírem pelo menos alguma actividade como agonistas dos receptores μ de opióides (e opcionalmente pelo menos alguma actividade como agonistas de um ou mais de entre os receptores κ de opióides, dos receptores δ de opióides e dos receptores ORL-1), sem que a estes eles se limitem, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina,

bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dihidroisomorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxycodona, oximorfona, pantopon, papaveretum, paregórico, pentazocina, fenadoxona, fendimetrazina, fendimetrazona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifene, propil-hexedrina, sufentanil, tilidina, tramadol, e misturas destes. Incluem-se nos opióides não μ , sem que a estes eles se limitem, os agonistas de opióides específicos para ORL-1, tais como nociceptina, deltorfina, e outros semelhantes, e suas misturas. Numa concretização preferida, inclui-se no opióide a buprenorfina, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, as suas formas de base, fentanil, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, as suas formas de base, oxycodona, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, as suas formas de base, e qualquer combinação destes opióides e/ou dos seus

derivados.

Em determinadas concretizações preferidas, inclui-se no agonista opióide hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfnol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanil, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, levorfanol, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, as suas formas de base, e quaisquer misturas de todos estes. Mais preferivelmente, incluem-se no agonista opióide, oxicodona, hidrocodona, fentanil, buprenorfina, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, as suas formas de base, e quaisquer e todas as misturas de todos estes. De preferência, incluem-se no agonista opióide, buprenorfina, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, as suas formas de base, fentanil, os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, as suas formas de base, e qualquer combinação destes opióides e dos seus derivados.

De preferência, e em especial para pachos passivos, o opióide é um opióide livre, isto é, não é um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico do opióide. No entanto, para pachos que recorrem à iontoforese para facilitar a penetração do opióide na pele, é preferido um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico do opióide.

Em alternativa, em vez de, ou para além de, um agonista opióide, o TDD pode conter um agente

farmacologicamente activo que seja capaz de induzir o efeito biológico ou farmacológico pretendido, que pode incluir, mas não se limita a, (1) afectar processos vitais; (2) possuir um efeito profilático sobre o paciente e impedir um efeito não desejado, tal como impedir uma infecção; (3) aliviar um estado provocado por, ou que seja um sintoma de, uma doença, por exemplo aliviar a dor ou a inflamação; e/ou (4) aliviar, diminuir, ou eliminar por completo a doença, o estado ou o sintoma do paciente. O efeito do agente activo pode ser local, tal como proporcionando um efeito anestésico, ou pode ser sistémico, ou uma combinação destes. Podem incluir-se nas categorias gerais de agentes activos, numa concretização, sem que a estes se limitem: inibidores de ECA; hormonas da adeno-hipófise; agentes adrenérgicos bloqueadores de neurónios; esteróides adrenocorticais; inibidores da biossíntese de esteróides adrenocorticais; agonistas alfa-adrenérgicos; antagonistas alfa-adrenérgicos; agonistas selectivos alfa-dois-adrenérgicos; androgéneos; agentes contra o vício; antiandrogéneos; agentes anti-infecciosos, tais como antibióticos, antimicrobianos, e antivirais; analgésicos e misturas de analgésicos; anorécticos; antihelmínticos; antiarrítmicos; agentes anti asmáticos; anti convulsivos; anti depressivos; agentes anti diabéticos; anti diarreicos; agentes anti eméticos e procinéticos; agentes anti epilépticos; anti estrogéneos; agentes anti fúngicos; anti-histamínicos; agentes anti-inflamatórios; preparações contra a enxaqueca; agentes antimuscarínicos; agentes contra a náusea; antineoplásicos; agentes anti

parasitários; agentes contra o parkinsonismo; agentes contra plaquetas; antiprogestinas; agentes anti prurido; anti psicóticos; antipiréticos; anti espasmódicos; anticolinérgicos; agentes anti tiróide; antitússicos; azaespirodecanodionas; simpatomiméticos; derivados de xantina; preparações cardiovasculares, incluindo bloqueadores dos canais de potássio e de cálcio, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, e antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos e anti diuréticos; vasodilatadores, incluindo em geral os coronários, periféricos e cerebrais; estimulantes do sistema nervoso central; vasoconstritores; preparações para a tosse e a constipação, incluindo descongestionantes; hormonas, tais como o estradiol e outros esteróides, incluindo os corticosteróides; hipnóticos; imunossuppressores; relaxantes musculares; parassimpatolíticos; psicoestimulantes; sedativos; tranquilizantes; nicotina e seus sais de adição com ácidos; benzodiazepinas; barbituratos; benzotiadiazidas; agonistas beta-adrenérgicos; antagonistas beta-adrenérgicos; antagonistas selectivos beta-um-adrenérgicos; antagonistas selectivos beta-dois-adrenérgicos; sais biliares; agentes que afectam o volume e a composição dos fluidos corporais; butirofenonas; agentes que afectem a calcificação; catecolaminas; agonistas colinérgicos; reactivantes da colinesterase; agentes dermatológicos; difenilbutilpiperidinas; alcalóides da cravagem; agentes bloqueadores gangliónicos; hidantoínas; agentes para o controlo da acidez gástrica e o tratamento de úlceras pépticas; agentes hematopoiéticos; histaminas;

5- antagonistas da hidroxitriptamina; fármacos para o tratamento da hiperlipiproteinemia; laxativos; metilxantinas; inibidores de monoamina oxidase; agentes bloqueadores neuromusculares; nitratos orgânicos; enzimas pancreáticos; fenotiazinas; prostaglandinas; retinóides; agentes para a ataxia e os espasmos musculares agudos; succinimidas; tioxantinas; agentes trombolíticos; agentes da tiróide; inibidores do transporte tubular de compostos orgânicos; fármacos que afectem a mobilidade uterina; vitaminas; e outros semelhante; ou uma combinação destes.

Em alternativa, em vez de, ou para além de, um agonista opiáceo, o TDD pode conter uma componente activa que pode incluir, mas não se limita a, acetato de flurogestona, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxi-progesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, noretinodrel, desogestrel, 3-ceto-desogestrel, gestadeno, levonorgestrel, estradiol, benzoato de estradiol, valerato de estradiol, ciprionato de estradiol, decanoato de estradiol, acetato de estradiol, etinilestradiol, estriol, estrona, mestranol, betametasona, acetato de betametasona, cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, corticosterona, acetonido de fluocinolona acetonida, prednisolona, prednisona, triamcinolona, aldosterona, androsterona, testosterona, metiltestosterona, ou uma combinação destes.

Em alternativa, em vez de, ou para além de, um

agonista opiáceo, o TDD pode conter uma componente activa que pode incluir, mas não se limita a: a) corticosteróides, por exemplo cortisona, hidrocortisona, prednisolona, propionato de beclometasona, dexametasona, betametasona, flumetasona, triamcinolona, acetonido de triamcinolona, fluocinolona, acetonido de fluocinolona, acetato de fluocinolona, propionato de clobetasol, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; b) agentes anti-inflamatórios analgésicos, por exemplo acetaminofene, ácido mefenâmico, ácido flufenâmico, indometacina, diclofenac, diclofenac sódico, alclofenac, ibufenac, oxifenbutazona, fenilbutazona, ibuprofene, flurbiprofene, cetoprofene, ácido salicílico, salicilato de metilo, ácido acetilsalicílico, 1-mentol, cânfora, slindac, tolmetina sódica, naproxene, fenbufene, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; c) sedativos hipnóticos, por exemplo fenobarbital, amobarbital, ciclobarbital, lorazepam, haloperidol, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; d) tranquilizantes, por exemplo, fulfenazina, tioridazina, diazepam, flurazepam, clorpromazina, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; e) antihipertensivos, por exemplo, clonidina, cloridrato de clonidina, bopinidol, timolol, pindolol, propranolol, cloridrato de propranolol, bupranolol, indenolol, bucumolol, nifedipina, bunitrolol, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; f) diuréticos hipotensivos, por exemplo, bendroflumetiazida, politiazida, metilclortiazida, triclormetiazida, ciclopentiazida, benzil-hidroclorotiazida, hidroclorotiazida, bumetanida, ou outros

semelhantes, ou uma combinação destes; g) antibióticos, por exemplo, penicilina, tetraciclina, oxitetraclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina, sulfato de fradiomicina, eritromicina, cloramfenicol, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; h) anestésicos, por exemplo, lidocaína, benzocaína, aminobenzoato de etilo, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; i) agentes antimicrobianos, por exemplo, cloreto de benzalcônio, nitrofurazona, nistatina, sulfacetamida, clotriamazole, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; j) agentes antifúngicos, por exemplo, pentamicina, anfotericina B, pirrol nitrina, clotrimazole, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; k) vitaminas, por exemplo, vitamina A, ergocalciferol, colecalciferol, octotriamina, éster da riboflavina com ácido butírico, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; l) anti epilépticos, por exemplo, nitrazepam, meprobamate, clonazepam, or te like, or a combination thereof; m) anti histamínicos, por exemplo, cloridrati de difenidramina, clorfeniramina, difenilimidazole, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; n) anti tússicos, por exemplo, dextrometorfan, terbutalina, efedrina, cloridrato de efedrina, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; o) hormonas sexuais, por exemplo, progesterona, estradiol, estriol, estrona, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; p) antidepressivos, por exemplo, doxepina; q) vasodilatadores, por exemplo, nitroglicerina, nitrato de isossorbido, nitroglicol, tetranitrato de pentaeritritol, dipiridamole, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; r) outros

fármacos, por exemplo , 5-fluorouracilo, dihidroergotamina, desmopressina, digoxina, metoclopramida, domperidona, escopolamina, cloridrato de escopolamina, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes; ou outros semelhantes, ou uma combinação destes.

A quantidade eficaz de agente activo presente no TDD dependerá do agente activo específico, do tipo de dispositivo, dos materiais usados para fabricar o dispositivo, e da duração da administração do agente activo ao paciente. Quando o agente active um opiáceo, a quantidade analgesicamente eficaz do opiáceo presente no TDD, no entanto, é tipicamente de entre cerca de 0,1 e cerca de 500 mg, preferivelmente de entre cerca de 1 e cerca de 100 mg, e mais preferivelmente de entre cerca de 1 e cerca de 50 mg. Está bem o alcance dos conhecimentos de um especialista da técnica, determinar facilmente a quantidade analgesicamente eficaz de um opiáceo ou de um não opiáceo μ que é necessária para uma determinada aplicação.

2. Sistemas de eliminação de TDD

Os sistemas de eliminação de TDD de acordo com a invenção contêm preferivelmente pelo menos um substrato sobre o qual se encontra revestido um adesivo. Pode existir pelo menos um substrato que é flexível (isto é, capaz de ser facilmente dobrado sobre si próprio sem perder substancialmente a sua integridade mecânica) ou rígido

(isto é, que seja quer mecânica quer fisicamente resistente a ser dobrado sobre si próprio, ou que não possa ser dobrado sobre si próprio, quer manual quer mecanicamente, sem perder substancialmente a sua integridade mecânica). Os substratos flexíveis podem ser representados, por exemplo, tal como se ilustra na Figura 1B (para sistemas de eliminação de TDD isolados) e na 1D (para sistemas de eliminação de diversos TDD). Os substratos rígidos podem ser representados, por exemplo, tal como se ilustra na Figura 1A (para sistemas de eliminação de TDD isolados) e na 1C (para sistemas de eliminação de diversos TDD). A flexibilidade ou a rigidez de pelo menos um substrato de acordo com a invenção, pode ser influenciada não só pela natureza química do material do substrato, mas também, entre outros, pelas dimensões (espessura, comprimento e/ou largura) do material do substrato.

Tal como se ilustra na Figura 1A, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção inclui uma camada exterior (1) e uma camada interior (4), que se ligam por um adesivo (3) que recobre uma primeira porção da camada interior. A combinação das camadas interior e exterior forma uma região fechada de imobilização e/ou de selagem (2) entre a face virada para a face exterior, da camada interior, e a face virada para a camada interior, da camada exterior. Tal como se ilustra em mais pormenor na Figura 1B, as camadas interior e exterior estão ligadas de preferência de uma tal forma que se obtenha uma abertura que possa ser selada entre essas duas camadas. Tal como se

ilustra na Figura 1B, a abertura é de preferência selada por uma aba (6) contendo o adesivo (3) que recobre pelo menos a porção da aba que é utilizada para selar a abertura. As Figuras 1C e 1D ilustram análogos de tipo livro, para diversos substratos, do sistema de eliminação para um único TDD como substrato que se ilustraram, respectivamente, nas Figuras 1A e 1B.

Caso exista apenas um substrato o qual seja revestido com um adesivo, ele pode de preferência ser flexível, de modo a ser capaz de ser dobrado sobre si próprio para imobilizar e isolar um TDD colocado no seu interior. Em alternativa, exista apenas um substrato o qual seja revestido com um adesivo, pode estar presente um segundo substrato complementar, segundo substrato esse que deveria de preferência ser capaz de ser irreversivelmente colado a pelo menos um substrato revestido com adesivo. Nesta concretização alternativa, o substrato revestido com adesivo e o segundo substrato complementar podem ser em conjunto flexíveis ou rígidos, tal como se pretenda.

Em determinadas concretizações, o substrato ou os substratos podem ser suficientemente rígidos para tornar o substrato incapaz de ser dobrado sobre si próprio sem danificar ou fissurar o substrato. De acordo com estas concretizações, o sistema de eliminação pode incluir um ou mais substratos rígidos que podem ser planos ou não planos. Tal como se ilustra nas Figuras 14A e 14B, os substratos não planos podem ser de preferência configurados e

dimensionados para proporcionar uma anfractuosidade 50 numa face, para aceitar o TDD. Consoante a espessura do substrato e a profundidade da anfractuosidade, a face do substrato do lado oposto à anfractuosidade pode ser quer plana quer não plana. Tal como se ilustra na concretização representada na Figura 14A, o substrato pode ter uma cavidade numa face, e uma superfície elevada na face oposta correspondente. De preferência, o revestimento adesivo e quaisquer componentes opcionais presentes, encontram-se dispostos pelo menos no ou sobre o substrato, dentro da cavidade bem como sobre qualquer outra porção da face do substrato. Para além disto, podem proporcionar-se dois substratos tendo cada um deles uma cavidade. Em utilização, o TDD pode ser colocado substancialmente dentro da anfractuosidade de um primeiro substrato, e pode alinhar-se um segundo substrato e colocar-se em contacto com o primeiro substrato de tal forma que a cavidade do segundo substrato esteja substancialmente alinhada sobre o TDD, e o TDD, o primeiro substrato e o segundo substrato sejam irreversivelmente colados em conjunto. A cavidade 50 pode ter uma profundidade que seja menor do que, igual a, ou maior do que a espessura do TDD. De preferência, quando houver apenas um substrato, a espessura da cavidade +e aproximadamente igual ou superior à espessura do TDD. Quando houver dois substratos, quer um deles quer ambos podem ter cavidades. Nessas concretizações, a profundidade total da ou das cavidades pode ser inferior a, igual a, ou maior do que a espessura do TDD, de preferência aproximadamente igual à espessura do TDD.

Em algumas concretizações, os substratos podem adicionalmente incluir um ou mais membros salientes que são suficientemente rígidos e/ou cortantes, para penetrarem num TDD que se coloque no dispositivo. Essas concretizações são especialmente vantajosas para furar os reservatórios dos TDD de tipo reservatório, para permitir que o agente activo escape do reservatório mais eficazmente, e interactue com o substrato, os adesivos, e quaisquer outras componentes opcionais que estejam presentes.

A Figura 3 ilustra uma concretização alternativa da invenção presente. O artigo é um sistema de eliminação de TDD contendo um ou mais dos iniciadores (e opcionalmente co-iniciadores), monómeros (e opcionalmente co-monómeros), agentes de ligações cruzadas, e agente desactivantes (da(s) componente(s) activa(s) do TDD) dispostos adentro da região de imobilização e/ou selagem do sistema de eliminação de TDD. Em particular, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção inclui uma camada adesiva (contendo opcionalmente uma ou mais das componentes adicionais) (41) que apresenta um lado de transferência e um lado oposto. O artigo inclui para além disso uma camada exterior (43) que possui um lado face à camada adesiva e um lado oposto, em que a camada adesiva se liga à camada exterior para formar um região de imobilização e/ou de selagem (44) entre o lado oposto à camada adesiva e o lado face à camada adesiva da camada exterior. De preferência, cada uma das camadas do sistema de eliminação de TDD da invenção é resistente a

rasgões.

A Figura 4 ilustra uma concretização adicional do sistema de eliminação de TDD da invenção, possuindo um lado de transferência e um lado oposto, e opcionalmente um adesivo (61) disposto ao longo do perímetro do lado de transferência. O lado de transferência inclui uma primeira região (62) e uma segunda região (63), as quais podem opcionalmente ser separadas uma da outra por uma membrana ou barreira impermeável (64). Quer a primeira região quer a segunda região, ou ambas, tem pelo menos uma das componentes acima mencionadas dispostas em si. De preferência, se tanto primeira como a segunda regiões contêm pelo menos uma das componentes referidas, então a(s) componente(s) presente(s) é (são) não exactamente iguais em cada região. O sistema de eliminação de TDD inclui também opcionalmente uma camada de libertação recobrimdo o adesivo, e a camada de libertação é opcionalmente removível pelando-a. O(s) substrato(s) que está(ão) incluído(s) no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção pode(m) incluir de preferência, mas não se limita(m) a, (co)polímeros e/ou compósitos de (co)polímeros que sejam rijos e resistentes a rasgões. O(s) (co)polímero(s) do substrato pode(m) ser amorfo(s) ou, vantajosamente, ser orientado(s) de modo que inclua, mas não se limite, aos modos uniaxial, biaxial, multiaxial, no sentido de um plano, cristalinos com cadeias dobradas, cristalinos com cadeias estendidas, não cristalinos com cadeias estendidas, em cristais líquidos, fibrilar, lamelar, esferulítico, ou

outros semelhantes, ou uma qualquer combinação de todos estes. Podem incluir-se nos exemplos dos substratos para utilização no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, sem que a estes se limitem: poliésteres, por exemplo, poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno), copolímeros de poli(éster-éter), copolímeros de poli(éster-amida), ou outros semelhantes; policarbonatos; poliuretanos, por exemplo, poli(éster-uretano)s, poli(éter-uretano)s, poli(éter-uretano-ureia)s, poli(éster-uretano-ureia)s, poli(éter-ureia)s, poli(éster-ureia)s, poli(siloxano-uretano)s, poli(carbonato-uretano)s, ou outros semelhantes; poli(met)acrilatos, por exemplo, poli(metacrilato de metilo), copolímeros de etileno com (met)acrilato, sais metálicos de ácidos poli(met)acrílicos parcialmente neutralizados, ácidos poli(met)acrílicos parcialmente saponificados com hidrocarbonetos alifáticos, ou outros semelhantes; ácidos poli(met)acrílicos; poli(acetato de vinilo)s, tais como copolímeros de etileno com acetato de vinilo; poliamidas, por exemplo, nylons, fibras de aramida, tais como Kevlar®, copolímeros de poli(éster-amida), copolímeros de poli(éter-amida), ou outros semelhantes; poliéteres, por exemplo, poli(éter-éter-cetona)s, poli(éter-cetona-cetona)s, copolímeros poli(éter-éster), copolímeros poli(éter-amida), ou outros semelhantes; poli-imidas; compósitos de fibra de carbono; compósitos de polímero-cerâmicos; compósitos de polímeros com metais (ligas); os polímeros descritos nas Patentes U.S. N^{os}. 4.588.580, 5.573.778, ou 5.750.134, incorporando-se neste documento por citação os conteúdos de cada uma delas;

ou outros semelhantes; ou copolímeros de todos estes; ou uma combinação destes.

Em especial no que diz respeito a aquelas concretizações que incluem um ou mais substratos rígidos, o substrato pode incluir qualquer polímero ou compósito de polímero que tenha espessura e rigidez suficientes para impedir que o substrato seja dobrado sem que surjam danos ou fissuras no substrato. Para além dos polímeros e compósitos de polímeros listados acima, podem incluir-se nesses substratos rígidos qualquer fibra de vidro, metais e/ou cerâmicos, e/ou compósitos que contenham uma ou mais dessas componentes com qualquer polímero. Por exemplo, podem incluir-se nesses substratos rígidos metais tais como alumínio, titânio, aço, aço inoxidável, bem como compósitos de metais com cerâmicos que incluam este metais.

Embora a espessura do(s) substrato(s) não seja um factor especialmente limitativo, os substratos flexíveis serão de preferência menos espessos que os substratos rígidos. Para além disto, a espessura pretendida para o(s) substrato(s) depende de, entre outros, as suas propriedades como barreiras para impedir, inibir ou diminuir a utilização indevida ou abusiva de, por exemplo, o agonista opiáceo (isto é, quanto melhor a barreira que um material de substrato apresentar, por exemplo, contra os potenciais solventes de extracção, tanto menos espesso terá que ser). Por exemplo, os substratos flexíveis podem vantajosamente apresentar uma espessura de entre cerca de 0,0005 polegadas

(13 μm) e cerca de 0,01 polegadas (250 μm), preferivelmente de entre cerca de 0,001 polegadas (25 μm) e cerca de 0,005 polegadas (130 μm), enquanto os substratos rígidos são de preferência mais espessos do que cerca de 0,005 polegadas (1300 μm), apresentando de preferência uma espessura de entre cerca de 0,01 polegadas (250 μm) e cerca de 1 polegada (25 mm).

Embora não existam limitações específicas quanto ao comprimento e à largura do(s) substrato(s), os substratos (e em especial a parte dos substratos que está revestida com um adesivo, no caso em que o substrato não esteja todo recoberto) que têm uma face com uma área semelhante à do TDD que se vai eliminar, são preferidas para os sistemas de eliminação de vários TDD de acordo com a invenção do tipo caderno, e é em geral apenas indispensável que os substratos (e em especial a parte dos substratos que está revestida com um adesivo, no caso em que o(s) substrato(s) não esteja(m) todo(s) recoberto(s)) possuam uma área da secção transversal que seja suficiente para recobrir ou conter o TDD ou a(s) sua(s) componente(s) activa(s) contra uma utilização indevida ou abusiva. Isto é, o comprimento e a largura pretendidos para o(s) substrato(s) (e em especial a parte dos substratos que está revestida com um adesivo, no caso em que o substrato não esteja todo recoberto) pode depender de, entre outros, o grau de irreversibilidade da adesão ao TDD e/ou a capacidade de isolar ou selar o TDD, ou a(s) componente(s) activa(s) que ele contenha, para impedir, inibir, ou

diminuir uma utilização indevida ou abusiva de, por exemplo, o agonista opiáceo (isto é, quanto melhor for a aderência do substrato revestido com adesivo ao TDD e/ou quanto melhor for a barreira apresentada pela combinação de substrato com TDD contra, por exemplo, uma extracção por solventes, menos longo(s) e/ou largo(s) o(s) substrato(s), ou em especial a porção do(s) substrato(s) revestida com um adesivo, caso seja inferior à totalidade da área do substrato, precisa de ser). Numa concretização, a área transversal da face do substrato (e em especial a parte dos substratos que está revestida com um adesivo, no caso em que o substrato não esteja todo recoberto) não é mais do que 10% maior do que o TDD ao qual se destina a aderir, ou em alternativa não será mais do que cerca de 5% maior que o TDD, por exemplo sendo de um tamanho semelhante ao do TDD.

O substrato pode ser apresentado com um rótulo contendo as instruções para o utilizador o utilizar de forma correcta. Para além disto, o substrato pode ser de uma cor, tal como o encarnado, que apresente contraste com a cor de um TDD típico.

O revestimento adesivo do(s) substrato(s) no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção pode vantajosamente ser semelhante aos listados para utilização nos TDD, tal como se descreveram acima. Para além disto ou em alternativa, o revestimento adesivo sobre o(s) substrato(s) pode incluir, mas sem geral não se limitará a, epóxidos, poli-imidas, poliamidas, silicones, acrílicos,

polímeros que incluam unidades repetidas que possuam espécies fenólicas substituídas ou não substituídas, ou outros semelhantes, ou um copolímero, ou uma combinação de quaisquer destes. Incluem-se nos adesivos especialmente preferidos que se podem utilizar para revestir o(s) substrato(s), sem que a estes eles se limitem, adesivos com base em epóxidos, tais como os disponíveis junto da Durapower, e adesivos sensíveis à pressão, tais como os adesivos com base acrílica 387-2051 e 387-3054 disponíveis junto da National Starch e os adesivos com base em silicone 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4402, 7-4502 e 7-4602 disponíveis junto da Dow Silicones. Sem que isto represente uma sujeição a uma qualquer teoria, crê-se que, pelo menos para substratos não rígidos, os adesivos com base em silicone apresentam vantagens, em termos de isolamento da(s) componente(s) activa(s) do TDD a que aderem, e portanto para impedir, inibir, ou diminuir a sua utilização indevida ou abusiva, pelo menos em comparação com outros adesivos baseados em borracha, tais como por exemplo os listados na Patente U.S. N°. 5.804.215. Para além disto, crê-se que os adesivos com base em acrílicos também possam ser vantajosos.

Embora a espessura do(s) revestimento(s) adesivo(s) não tenha nenhuma limitação específica, a espessura de preferência suficiente para fazer aderir substancialmente o substrato sobre o qual se encontra disposto o revestimento adesivo ao TDD e ou a si próprio, à parte não revestida com adesivo de pelo menos um substrato,

ou ao segundo substrato, quando estiver presente. Por exemplo, o revestimento adesivo pode vantajosamente ter uma espessura de entre cerca de 0,0005 polegadas (13 μm) e cerca de 0,1 polegadas (2,5 mm), preferivelmente entre cerca 0,001 polegadas (25 μm) e cerca de 0,01 polegadas (250 μm), mais preferivelmente entre cerca de 0,002 polegadas (50 μm) e cerca de 0,004 polegadas (100 μm). Numa concretização preferida, a espessura do adesivo é suficiente para selar substancialmente o(s) TDD adentro da(s) sua(s) área(s) de imobilização e isolamento, e de colar de forma substancialmente irreversível o substrato revestido com adesivo a si próprio, à parte não revestida com adesivo de pelo menos um substrato, ou ao segundo substrato, quando está presente.

Opcional mas preferivelmente, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção pode vantajosamente conter um material de suporte adesivo, tal como um revestimento de libertação ou uma camada que se transformou em revestimento de libertação por ter apenas um revestimento que se pode pelar sobre o revestimento adesivo do substrato, de tal forma que este filme seja fácil de remover do revestimento adesivo, por exemplo, pelando-o, quando seja pretendido que o revestimento adesivo adira substancialmente ao TDD, a si próprio, a uma parte não revestida com adesivo de pelo menos um substrato, e/ou a um segundo substrato, quando estiver presente.

Numa concretização preferida, o sistema de

eliminação de TDD de acordo com a invenção pode vantajosamente conter múltiplos substratos, cada um deles possuindo uma camada de revestimento adesiva, sobre a qual está disposto de preferência de uma forma removível, um material adesivo de suporte, ou um revestimento de libertação, de tal forma que este possa ser facilmente removido do revestimento adesivo, por exemplo, pelando-o, quando se pretenda que o revestimento adesivo adira substancialmente ao TDD, a si próprio, a uma parte não revestida com adesivo de pelo menos um substrato, e/ou a um segundo substrato, quando estiver presente. Estes múltiplos substratos podem vantajosamente cada um deles, aderir a, imobilizar, isolar, e/ou impedir, inibir ou diminuir, a utilização indevida ou o abuso de um ou mais TDD.

Noutra concretização preferida, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção inclui múltiplos substratos sobre cada um dos quais está revestido um adesivo, e que também contém opcionalmente múltiplos materiais de cobertura de adesivos, cada um dos quais disposto de forma apelável sobre cada um dos revestimentos adesivos dos múltiplos substratos, que se ligam umas aos outros sob a forma de um caderno. Esta concretização está ilustrada na Figura 11. As folhas individuais, por exemplo, (72) e (74), cada uma delas incluindo um sistema de eliminação de TDD, estão ligadas para se obter uma forma de um caderno (70). Tal como se descreveu em pormenor acima, cada folha individual é feita de pelo menos um substrato revestido com adesivo, por exemplo, (76), contendo a folha

opcionalmente a(s) seguinte(s) componente(s): Um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero; um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador; pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas; pelo menos um agente desactivante de agonistas opióides, por exemplo, um antagonista de opióides; e misturas destes. Na concretização ilustrada na Figura 11, remove-se um material de suporte de protecção ao adesivo, tal como a camada de cobertura de libertação (78) ilustrada na figura, de cada uma das folhas, eliminando-se antes de se utilizar essa folha para eliminar pelo menos um TDD. O caderno, que neste caso tem as capas (80) e (82), é eliminado de uma forma adequada quando estiver gasto, , por exemplo, quando cada folha já tenha sido utilizada para eliminação de TDD. Se tal se pretender, pode proporcionar-se um texto explicativo com instruções para eliminação de TDD no sistema de eliminação, tal como sobre uma camada pelável do substrato.

Em mais uma concretização preferida, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção inclui múltiplos substratos com duas dobras, cada um dos quais revestido com adesivo, e que também contém opcionalmente múltiplos materiais de suporte revestidos com adesivo, , cada um dos quais disposto sobre cada um dos revestimentos de adesivo dos múltiplos substratos, de forma pelável, e em que os múltiplos substratos se encontram atados uns aos outros para formar um caderno. Esta concretização está ilustrada na Figura 12A. As folhas individuais com duas dobras, de que se ilustra apenas uma (92) para simplificar, cada uma

das quais contém um sistema de eliminação de TDD, estão atadas sob a forma de um caderno (90). Tal como se descreveu em pormenor acima, cada folha individual com duas dobras é constituída por pelo menos um substrato revestido com adesivo, contendo a folha opcionalmente a(s) seguinte(s) componente(s): um monómero e opcionalmente pelo menos um co-monómero; um iniciador e opcionalmente pelo menos um co-iniciador; pelo menos um agente que estabelece ligações cruzadas; pelo menos um agente desactivante de agonistas opióides; e misturas destes.

O sistema com múltiplas folhas com duas dobras em caderno é usado para eliminar TDD dispondo os TDD como se segue. A Figura 12B ilustra a remoção de uma parte do material adesivo de suporte, tal como a camada de protecção da libertação (94) ilustrada na figura, de uma folha determinada, de modo a que pelo menos um TDD, por exemplo um TDD gasto que se removeu de um paciente, possa ser colado ao revestimento adesivo exposto (96) da folha. De preferência, a superfície do TDD revestida com adesivo é levada a contactar o revestimento adesivo da folha. A camada adesiva de suporte que se removeu é eliminada de forma adequada depois de haver sido retirada. A Figura 12C ilustra o TDD (98) colocado sobre a parte adesiva da folha e a remoção de outra porção da camada protectora de material adesivo de suporte, tal como a camada adesiva de suporte (100) ilustrada na figura, da folha. A cama de suporte adesiva retirada é eliminada de forma adequada depois de ser retirada. A Figura 12D ilustra a porção da

folha com duas dobras, com o adesivo exposto (102) dobrado sobre o TDD de modo a isolar substancialmente o TDD. Elimina-se o caderno de uma forma adequada quando estiver gasto, por exemplo, quando todas as folhas já tiverem sido utilizadas para a eliminação de TDD. Este tipo de sistema de eliminação é facilmente adaptado para integrar uma apresentação preferida de uma embalagem, enquanto, em simultâneo, minimiza a necessidade de se actuar para reduzir o abuso potencial. Caso tal se pretenda, pode proporcionar-se um texto adequado com instruções para eliminação de TDD, no sistema de eliminação, por exemplo num substrato ou numa camada de libertação.

Tal como se ilustra na Figura 13, em determinadas concretizações, a invenção presente inclui um estojo o qual contém uma caixa 52 para conter um ou mais pachos e um sistema de eliminação de TDD sob a forma de um caderno 54 composto por diversos substratos 56.

Em mais uma concretização preferida, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção tem uma ou mais das seguintes características: é substancialmente impermeável ao solvente; é substancialmente não inchável com solvente; é substancialmente resistente a rasgões; é substancialmente resistente a cortes; está substancialmente selado, no que toca à(s) área(s) de imobilização e de isolamento do(s) TDD nele contidos; está substancialmente colado de forma irreversível, uma vez que o substrato revestido com adesivo está colado sobre si próprio, a uma

parte não revestida com adesivo de pelo menos um substrato, por exemplo, por dobragem, ou ao segundo substrato, quando presente; constitui uma barreira substancial à extracção de um agente activo, por exemplo, o agonista opióide, contido no TDD; ou outras semelhantes; ou qualquer combinação destas.

Opcional mas preferivelmente, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção inclui uma ou mais das seguintes componentes: um monómero, e opcionalmente co-monómeros; um iniciador, e opcionalmente co-iniciadores para iniciar a polimerização, de preferência por activação com energia, por exemplo, tal como ultravioleta, UV-VIS, ou luz visível e/ou energia térmica (ou radiação infravermelha); pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas para estabelecer ligações cruzadas no (co)polímero; pelo menos um agente desactivante do agonista opióide, tal como um antagonista de opióide, para actuar contra, inibir, diminuir, ou para o efeito euforizante do(s) agonista(s) opióides contidos no TDD, no caso de que seja feita uma tentativa para utilizar indevidamente ou abusivamente o(s) agonista(s) opióide(s) contido(s) no TDD, ou para tornar o agonista opióide não disponível por desactivação, indisponibilidade biológica, indisponibilidade física, perda de atracção por parte do agente activo para o abusador, ou outras semelhantes, ou uma combinação destas; pelo menos um agente desactivante do agonista opióide par alterar quimicamente, degradar, e/ou desactivar o(s) agonista(s) opióide(s) contido(s) no TDD,

para que em caso de abuso ou de utilização indevida, os efeitos euforizantes do(s) agonista(s) opióide(s) contido(s) no TDD sejam pelo menos temporariamente (e, de preferência, permanentemente, na sua forma alterada, degradada, e/ou desactivada), inibidos, com efeitos diminuídos, ou parados, *in vivo*; ou outros semelhantes; ou uma combinação destes. Numa concretização, o sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção pode incluir um agente desactivante de opióides não μ .

Quando estejam presentes, estas componentes opcionais pode vantajosamente estar incluídas no, e/ou sobre qualquer parte do, sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, de modo a que estas componentes opcionais possam chegar ao contacto com o TDD, uma vez que o TDD está contido dentro do sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção. Numa concretização preferida, estas componentes opcionais estão dissolvidas ou dispersas dentro do revestimento adesivo, em pelo menos um substrato. Para além disto ou em opção, estas componentes adicionais podem estar presentes no e/ou sobre o segundo substrato, quando presente.

Numa concretização, pelo menos uma das componentes opcionais está presente numa primeira região do revestimento adesivo, em pelo menos um substrato e/ou no segundo substrato, quando presente, enquanto pelo menos uma das outras componentes opcionais está presente numa segunda região do revestimento adesivo, pelo menos num substrato

e/ou no segundo substrato, quando presente. Noutra concretização, todas as componentes opcionais que estão presentes estão localizadas na mesma região do revestimento adesivo, pelo menos num substrato e/ou no segundo substrato, quando presente.

O monómero e/ou comonómero(s), quando presentes, que podem estar contidos no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, pode incluir de forma vantajosa qualquer monómero e/ou comonómero(s) que se possa utilizar para fazer, por exemplo, a camada de revestimento adesivo do sistema de eliminação de TDD e/ou do TDD, o material da membrana de controlo da velocidade do TDD, o material de que é feito pelo menos um dos substratos, ou outros semelhantes, ou uma mistura de um seu copolímero. Incluem-se como exemplos de monómeros e comonómeros, sem que eles se limitem a estes, di-isocianatos, dióis, diácidos (de preferência carboxílicos), diésteres, diaminas, epóxidos, diepóxidos, cianoacrilatos, ácido (met)acrílico, sais (met)acrilato de metais monovalentes, (met)acrilatos orgânicos, acetato de vinilo, precursores de poli(álcool vinílico), monómeros e oligómeros celulósicos (por exemplo, acetato de celulose, propionato de celulose, butirato de celulose, acetato-propionato de celulose, acetato-butirato de celulose, propionato-butirato de celulose, nitrato de celulose, metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose, carboxietilcelulose, sais de celulose, e combinações ou copolímeros de todos estes, que podem ser opcionalmente modificados de uma forma qualquer,

tal como parcial ou completamente esterificados, parcial ou completamente nitrados, parcial ou completamente regenerados, parcial ou completamente eterificados, parcial ou completamente acidificados, parcial ou completamente neutralizados com ácido, ou outros semelhantes, ou uma combinação destes), olefinas α estáveis à temperatura ambiente; monómeros contendo silício (por exemplo organossilanos, siloxanos, ou outros semelhantes, ou uma mistura destes), fosfazenos, ou outros semelhantes, ou uma qualquer mistura destes.

O iniciador e/ou co-iniciador(es), caso esteja(m) presente(s), que se podem incluir no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, pode(m) incluir vantajosamente quaisquer iniciadores ou co-iniciadores conhecidos na técnica para iniciar a (co)polimerização do monómero (e/ou comonómero(s)) presente(s) no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, e seleccionados especificamente de preferência para ser(em) utilizado(s) com o monómero e/ou comonómero(s). Um indivíduo com conhecimentos médios da técnica seria capaz de fazer uma tal selecção por experimentação de rotina, caso necessário. Incluem-se nos exemplos de iniciadores e co-iniciadores, sem que eles se limitem a estes, monaminas (por exemplo para iniciar epóxidos), compostos que formem radicais livres (por exemplo peróxidos, compostos bis-azo, ou outros semelhantes, capazes de iniciar olefinas α ; ácidos (met)acrílicos, ou os seus sais metálicos; (met)acrilatos orgânicos; ou outros semelhantes), em especial aqueles

compostos capazes de serem activados por UV, fotoliticamente ou termicamente, ou outros semelhantes, ou qualquer combinação destes.

Muitos tipos de iniciadores de radicais livres são adequados para iniciar ligações cruzadas, por exemplo, compostos azo e diazo, tais como o azo-bis-isobutironitrilo ("AIBN"), os peróxidos orgânicos, os hidroperóxidos, os persulfatos e os hidropersulfatos, tais como o peróxido de benzoílo, os peróxidos e persulfatos inorgânicos, tais como os sistemas redox de peróxidos, iniciadores carbono-carbono, tais como os etanos hexassubstituídos, e os fotoiniciadores; são conhecidos na técnica numerosos exemplos. (veja-se Sanchez et al., "Initiators (Free-Radical)" na Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4ª Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 14, págs. 431-460, cujo conteúdo se incorpora neste documento por citação). São conhecidos na técnica os iniciadores aniônicos para ligações cruzadas, e neles se incluem os radicais aniões aromáticos, tais como naftaleno sódico; os compostos alquil-líticos, tais como t-butil-lítio; os carbaniões fluorenílicos; los carbaniões de 1,1-difenilmetilo; cumil-potássio; e os descritos por Quirk e tal., "Initiators (anionic)", na Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4ª Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 14, págs. 461-476, cujo conteúdo se incorpora neste documento por citação. São conhecidos na técnica os iniciadores catiónicos para ligações cruzadas, e neles se incluem os ácidos próticos, os sistemas de doação catiónica

(iniciador)/ácido de Friedel-Crafts (co-iniciador), os sais de catiões estáveis, e os descritos por Faust, "Initiators (cationic)", na Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4ª Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 14, págs. 476-482, cujo conteúdo se incorpora neste documento por citação.

O iniciador de reacções radicalares, aniónico ou catiónico pode sofrer decomposição por um qualquer meio conhecido, por exemplo termicamente ou fotoliticamente, quando é necessário que seja iniciada a polimerização e/ou o cruzamento de ligações. Em especial, são bem conhecidos na técnica de estabelecimento de ligações cruzadas os fotoiniciadores, tais como os descritos por McGinniss, "Initiators (anionic)", na Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4ª Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 20, págs. 848-850, cujo conteúdo se incorpora neste documento por citação.

Por exemplo, podem incluir-se nos compostos que originam radicais livres, sem que a estes eles se limitem de qualquer forma, o peróxido de dicumilo (por exemplo comercialmente disponível sob a designação de PEROXIMON DC 400KEP® na Elf Atochem N. A., e a de ESPERAL 115RG® na Witco); o 1,1-di(t-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano (por exemplo disponível comercialmente sob a designação de VAROX 231XL® na R. T. Vanderbilt, e a de LUPERCO 231KE® na Elf Atochem N. A.); o α,α' -bis-(t-butilperoxi)-diisopropilbenzeno (por exemplo disponível comercialmente sob

a designação de RETILOX F40KEP® na Elf Atochem N. A.); o 2,5-dimetil-2,5-di-(t-butilperoxi)hexano (por exemplo disponível comercialmente sob a designação de VAROX DBPH-50® na R. T. Vanderbilt, e a de LUPERCO 101-XL® na Elf Atochem N. A.); o peróxido de di-(t-butilo) (por exemplo disponível comercialmente na Witco); o 2,5-dimetil-2,5-di-(terc-butilperoxi)-3-hexino; o peróxido de terc-butilcumilo; o (4,4-di-terc-butilperoxi)valerato de n-butilo; o peroxibenzoato de terc-amilo; o ácido 4,4-azobis(4-cianovalérico); o 1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrilo); o 2,2'-azobis-isobutironitrilo; o peróxido de benzoílo; o 2,2-bis-(terc-butilperoxi)-butano; o 1,1-bis-(terc-butilperoxi)-ciclohexano; o 2,5-bis-(terc-butilperoxi)-2,5-dimetil-hexano; o bis-[1-(terc-butilperoxi)-1-metiletil]-benzeno; o hidroperóxido de terc-butilo; o peracetato de terc-butilo; o carbonato de terc-butilperoxi-isopropilo; o peróxido de terc-butilo; o peroxibenzoato de terc-butilo; o hidroperóxido de cumeno; o hidroperóxido da ciclohexanona; o hidroperóxido de lauroílo; o hidroperóxido de estearoílo; o peróxido de 2,4-pentanodiona; o ácido peracético; ou outros semelhantes; ou uma qualquer combinação dos compostos citados.

A polimerização e/ou o estabelecimento de ligações cruzadas pode, evidentemente, também ser levada a cabo usando fontes de radiação ionizante de energia elevada. Por exemplo, podem estabelecer-se ligações cruzadas expondo uma combinação de polímero(s) e monómero(s), em especial monómero(s), com uma

funcionalidade média superior a 2, a feixes de electrões, a radiação ultravioleta habitualmente na presença de um fotoiniciador, e a fontes de radiação ionizante de alta energia, tais como de radiação γ de uma fonte de ^{60}Co ou de ^{137}Cs , de partículas α , de partículas β , de neutrões rápidos e de raios X. Cada uma destas técnicas pode provocar o aparecimento de radicais livres e/ou de iões que, por sua vez, iniciam a polimerização e/ou o estabelecimento de ligações cruzadas. (Veja-se Sanchez, et al. "Initiators (Free Radical)", nas páginas 454-457; Sheppard e tal., "Initiators", na Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 3ª Ed., John Wiley & Sons, New York, 1981, Vol. 13, págs. 367-370, cujo conteúdo se incorpora neste documento por citação).

São bem conhecidos na técnica pelo menos os três métodos de estabelecimento de ligações cruzadas ou enxertadas utilizando radiação seguintes: (1) o método da "irradiação prévia", no qual o polímero é irradiado antes de interagir com o(s) monómero(s), (2) o método da "radiação mútua", no qual ocorre irradiação quando o polímero e o(s) monómero(s) estão em contacto, e (3) o método do "peróxido", no qual o polímero é irradiado na presença de ar ou de oxigénio, antes de interagir com o(s) monómero(s). (Veja-se Stanett e tal., "Polimerization by High-Energy Radiation", em *Comprehensive Polymer Science*, Pergamon Press, Oxford, 1989, Vol. 4, Eastmond e tal., Edits., págs 327-334, cujo conteúdo se incorpora neste documento por citação).

Desta forma, os métodos de iniciação do estabelecimento de ligações cruzadas e/ou da polimerização por radicais livres, que podem funcionar por dissociação térmica e/ou fotolítica, podem recorrer a um iniciador seleccionado de entre o conjunto constituído por compostos azo, compostos diazo, peróxidos orgânicos, hidroperoxidos orgânicos, persulfatos orgânicos, hidropersulfatos orgânicos, peróxidos inorgânicos, persulfatos inorgânicos, sistemas redox de peróxidos, iniciadores carbono-carbono, fotoiniciadores, e misturas de todos estes.

O(s) agente(s) de estabelecimento de ligações cruzadas, quando estiver(em) presente(s), que se pode(m) incluir no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, podem incluir de forma vantajosa qualquer agente de estabelecimento de ligações cruzadas que seja conhecido na técnica, para que química ou fisicamente ocorram as ligações cruzadas do monómero (e/ou comonómero(s)) presente(s), ou dos oligómeros e/ou (co)-polímeros que deles subsequentemente se formem, no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, e eles são seleccionados de preferência para o(s) (co)monómeros, oligómeros e (co)polímeros específicos que se estiverem a utilizar. Um indivíduo com conhecimentos médios da técnica seria capaz de uma tal selecção por experimentação de rotina, caso tal se asseverasse necessário.

Os agentes de estabelecimento de ligações

cruzadas têm de preferência ou (a) grupo(s) funcional(is) capaz(es) de reagir com múltiplos grupos funcionais nos ou ligados ao oligómero já formado, ou ao (co)polímero, ou (b) grupo(s) polimerizável(is) capaz(es) de reagir com múltiplos oligómero(s) em propagação ou grupos terminais de cadeias de (co)polímeros, formando deste modo ligações cruzadas entre cadeias adentro de um oligómero ou de um (co)polímero. Incluem-se nos exemplos de agentes de estabelecimento de ligações cruzadas, sem que a estes eles se limitem, compostos contendo, em media, uma ou mais das seguintes características: mais do que dois grupos funcionais isocianato, mais do que dois grupos funcionais hidroxilo, mais do que dois grupos funcionais éster (por exemplo, para reacções de trans- ou de inter-esterificação), mais do que dois grupos funcionais ácido (de preferência carboxílico), mais do que dois grupos funcionais amina (isto é, tendo cada um pelo menos um local reactivo), um ou mais grupos funcionais epóxido, mais do que um grupo insaturado polimerizável, mais do que dois grupos de sal carboxilato de metais monovalentes, ou outros semelhantes, ou mais do que dois de uma combinação dos grupos funcionais listados acima.

Os agentes que estabelecem ligações cruzadas também podem reagir com um local previamente não reactivo, num oligómero já formado ou num (co)polímero, para o activar. Nessa altura o local activo já +pode ele próprio reagir com outro local reactivo ou previamente não reactivo, noutra cadeia oligomérica ou (co)polimérica

previamente formada. Em alternativa, esse local reactivo pode reagir com outros compostos presentes no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, por exemplo, tais como os monómeros ou comonómeros que se mencionaram acima, que reagem eventualmente com um local reactivo ou previamente não reactivo de outra cadeia de oligómero ou de (co)polímero que se formou previamente.

Existe pelo menos um agente desactivante do agente activo que se pode incluir no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção. Por exemplo, pode ser incluído qualquer agente desactivante de opióides conhecido na técnica como sendo capaz de alterar, degradar e/ou desactivar quimicamente o(s) agonista(s) de opióide(s) presente(s) no TDD, de modo que, no caso de utilização indevida ou abusiva, os efeitos euforizantes do(s) agonista(s) de opióides contidos no TDD são pelo menos temporariamente (e de preferência permanentemente, sob a sua forma alterada, degradada, e/ou desactivada) inibidos, diminuída a sua actividade, ou parados *in vivo*. O agente desactivante de opióides, quando presente, é de preferência seleccionado especificamente para utilização com o(s) agonista(s) de opióide(s) contidos no TDD, embora determinados agentes desactivantes de agonistas opióides provoquem uma alteração química, uma degradação e/ou uma desactivação de muitos agonistas opióides habituais. Uma pessoa com conhecimentos normais na técnica seria capaz de fazer uma alteração específica desse tipo por experimentação de rotina, caso seja necessário.

Outros exemplos de agentes desactivadores de agentes activantes incluem, sem que de qualquer forma eles se limitem a estes, compostos fortemente oxidantes e compostos fortemente reactivos formadores de radicais livres, por exemplo, tais como aqueles compostos, peróxidos, perácidos, per(óxidos metálicos), per(óxidos de não metais), e azo que se listaram como iniciadores (e/ou co-iniciadores) acima, ou uma combinação destes. Para além disto ou em alternativa, podem incluir-se nos agentes desactivantes, sem que a estes eles se limitem, peróxido de hidrogénio; per(óxido de não metal)ácidos, tal como o ácido periódico; ou outros semelhantes; ou uma combinação de quaisquer destes.

Outro exemplo de um agente desactivante de agentes activos que se pode incluir, é um agente desactivante de agentes activos, tal como um antagonista de opióides. Existe pelo menos um agente desactivante de agonistas opióides que se pode incluir no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, que pode vantajosamente incluir qualquer agente desactivante de agonistas opióides conhecidos na técnica, tais como qualquer antagonista de opióides, para actuar contra, inibir, diminuir, ou parar, os efeitos euforizantes *in vivo* do(s) agonista(s) opióide(s) contidos no TDD, no caso em que seja feita uma tentativa de utilização indevida ou abusiva do(s) agonista(s) opióide(s) contidos no TDD. O agente desactivador do agente agonista opióide, quando

presente, é de preferência seleccionado especificamente para utilização com o(s) agonista(s) opióide(s) contidos no TDD, embora determinados antagonistas de opióides antagonizem os efeitos de muitos dos agonistas opióides habituais. Um indivíduo com conhecimentos médios da técnica seria capaz de fazer uma tal selecção específica por experimentação de rotina, caso tal se asseverasse necessário.

Os agentes desactivadores de agonistas opióides podem vantajosamente tornar os agentes activos indisponíveis por inactivação, tal como por exemplo pela inactivação química ou pela alteração do local de ligação a receptores do agonista opióide; por inactivação mecânica ou alteração do local de ligação do a receptores do agonista opióide; por induzirem bioindisponibilidade; por provocarem indisponibilidade física; por provocarem perda de atracção do agonista opióide para o abusador, por exemplo, um agente desactivador que cria um sabor intoleravelmente mau ou provoca uma reacção intolerável, tal como uma náusea extrema ou algo do género; ou qualquer efeito semelhante a estes; ou qualquer combinação de quaisquer destes.

Por exemplo, para um agonista opióide num pachó transdérmico ou noutro dispositivo veiculante que se pretenda eliminar colocando-o no sistema de eliminação de TDD presente, o agente desactivador poderia ser um agente químico ou desnaturante que alteraria as moléculas residuais de opióide presentes na forma de dosagem,

tornando-as inactivas. O agente desactivador poderia em alternativa ou adicionalmente ser um receptor de opióides que se ligaria às moléculas residuais de opióide presentes, formando um complexo de opióide com ligando que fosse insolúvel. O agente desactivador poderia em alternativa ou adicionalmente ser um antagonista de receptores de opióides, de preferência possuindo uma maior especificidade e/ou afinidade para o receptor do que o opióide, o qual seria isolado ou veiculado em conjunto com o opióide residual aquando de uma utilização indevida ou abusiva, para competir com o opióide residual, pelos receptores do opióide, dessa forma inutilizando o propósito de utilização indevida ou abusiva do opióide. Isto faria com que o opióide residual se tornasse inútil *in vivo*. O agente desactivador poderia em alternativa ou adicionalmente sequestrar fisicamente o agonista opióide residual, por exemplo, numa microesfera impermeável ou numa matriz de encapsulação permanente. De forma semelhante, o agente desactivador poderia em alternativa ou adicionalmente ser um não-opióide com propriedades ansiolíticas ou disfóricas aquando da sua absorção, tornando a utilização abusiva ou indevida não atractivas.

Incluem-se nos exemplos de agentes desactivadores, sem que de qualquer forma eles se limitem a estes, o receptor de opióides humano ou do rato; anticorpos neutralizadores de opióides; antagonistas de opióides e narcóticos tais como naloxona, naltrexona, nalmeffene, ciclazacina, ciclazocina, nalorфина, nalbufina,

levalorfano, butorfanol, pentazocina, ou outros semelhantes, ou uma combinação de quaisquer destes; agentes disfóricos ou irritativos tais como escopolamina, cetamina, atropina, óleos de mostarda, ou outros semelhantes, ou uma combinação de quaisquer destes.

Numa concretização, o sistema de eliminação de TDD pode incluir um agente desactivador de opióides não μ , que pode incluir, sem que de nenhuma forma se limite a, o receptor de opióides κ humano ou do rato; o receptor de opióides δ humano ou do rato; naltrindole; norbinaltorfimina; J-113397 (isto é, tal como descrito em Ozaki et al. (2000) Eur. J. Pharmacol., 402: 45); o JTC-801 (isto é, tal como descrito em Yamada et al. (2002) Br. J. Pharmacol., 135: 323); [Nphe1,Arg14,Lys15]nociceptina-NH₂ (tal como descrito em Calo et al. (2002) Br. J. Pharmacol., 136: 303); e as combinações destes. Os especialistas da técnica devem conhecer outros agentes desactivadores de opióides não μ adequados.

Deve anotar-se que determinadas componentes podem vantajosamente se seleccionadas de modo a desempenharem diversos papéis nos sistemas de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da invenção presente. Por exemplo, pela incorporação de um peróxido no sistema, esse peróxido pode actuar como um agente desactivante do(s) composto(s) farmacêutico(s) no TDD, tais como de um agonista opióide, mas também actuar como o iniciador ou co-iniciador, caso esteja presente, para iniciar a

(co)polimerização do monômero (e/ou comonômero(s)) presente(s) no sistema de eliminação de TDD.

Quando presente no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, a quantidade total de monômero (incluindo quaisquer comonômeros) presente pode ser de entre cerca de 0,01 % e cerca de 15%, de preferência entre cerca de 0,1% e cerca de 10%, em alternativa entre cerca de 0,1% e cerca de 5%, em cada caso por peso e com base no peso total da camada na qual e/ou sobre a qual o monômero esteja presente.

Quando presente no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, a quantidade total de iniciador (incluindo quaisquer co-iniciadores) presente pode ser de entre cerca de 0,001% e cerca de 5%, de preferência entre cerca de 0,01% e cerca de 3%, em alternativa entre cerca de 0,1% e cerca de 2%, em cada caso por peso com base no peso total da camada na qual e/ou sobre a qual o iniciador está presente.

Quando presente no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, a quantidade total de agente de estabelecimento de ligações cruzadas presente pode ser de entre cerca de 0,1% e cerca de 20%, de preferência entre cerca de 0,5% e cerca de 10%, em alternativa de entre cerca de 1% e cerca de 5%, em cada caso por peso e com base no peso total da camada na qual e/ou sobre a qual o agente de estabelecimento de ligações cruzadas esteja presente.

Quando presente no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, a quantidade total de agente desactivante presente pode ser de entre cerca de 0,001% e cerca de 25%, de preferência entre cerca de 0,01% e cerca de 15%, em alternativa de entre cerca de 0,1% e cerca de 5%, em cada caso por peso e com base no peso total da camada na qual e/ou sobre a qual o agente desactivante esteja presente.

Quando presente no sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, a quantidade total de agente desactivante presente pode ser de entre cerca de 0,001% e cerca de 25%, de preferência entre cerca de 0,01% e cerca de 15%, em alternativa de entre cerca de 0,1% e cerca de 5%, em cada caso por peso e com base no peso total da camada na qual e/ou sobre a qual o agente desactivante esteja presente.

A título adicional ou alternativo, determinados aspectos do sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, ou de quaisquer das suas componentes, estão descritos no Pedido co-pendentes de Patente PCT N°. PCT/US02/12920 que designa os Estados Unidos, entrado a 23 de Abril de 2002, e nos Pedidos Provisórios de Patente dos U. S. N°. 60/285.862 e 60/292.601, entrados respectivamente a 23 de Abril de 2001 e a 22 de Maio de 2001, relativamente a ambos os quais este pedido de PCT reivindica prioridade. Nestes termos, os conteúdos de cada

um dos pedidos de PCT e provisórios mencionados imediatamente acima, são deste modo incorporados neste documento, integralmente, por citação.

Outro aspecto da invenção diz respeito a um método para se eliminar um TDD e/ou para impedir a utilização indevida ou abusiva de uma componente de um TDD (por exemplo, um agonista opióide). O método inclui proporcionar-se um sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, contendo pelo menos um substrato no qual se encontra um revestimento adesivo. Quando existir apenas um substrato sobre o qual esteja presente um revestimento adesivo, ele pode ser de preferência flexível, de modo a ser capaz de ser dobrado sobre si próprio para imobilizar e isolar um TDD colocado dentre dele. Em alternativa, se houver apenas um substrato sobre o qual existe um revestimento adesivo, pode estar presente um segundo substrato complementa, segundo substrato esse que seja, de preferência, capaz de ser irreversivelmente colado a pelo menos um substrato revestido com adesivo. Nesta concretização alternativa, o substrato revestido com adesivo e o segundo substrato complementar podem ser flexíveis ou rígidos, tal como seja pretendido. De forma vantajosa, podem incluir-se nos substratos e nos adesivos aqueles que se descreveram acima.

Opcionalmente mas de preferência, também existirá um material de cobertura do adesivo, ou uma camada de libertação disposta de forma removível sobre o revestimento

adesivo do substrato, de modo a que seja fácil de separar do revestimento adesivo, por exemplo pelando-a, quando se pretenda que a camada adesiva se cole substancialmente a si própria, a uma parte não revestida com adesivo de pelo menos um substrato, ou a um segundo substrato, quando estiver presente.

O método inclui ainda colocar-se um TDD numa região do revestimento adesivo e tapar-se substancialmente, ou conter-se, o TDD adentro de pelo menos uma região, para se imobilizar e isolar o TDD no seu interior, quer dobrando o substrato, de tal forma que o revestimento adesivo se cola substancialmente a si próprio ou a uma parte não revestida com adesivo de pelo menos um substrato, ou levando ao contacto o revestimento adesivo sobre o substrato, com um segundo substrato, de tal forma que o revestimento adesivo se cola substancialmente ao segundo substrato. De forma adicional ou em alternativa, o método pode também incluir colar-se a título substancialmente irreversível o TDD a pelo menos uma região do revestimento adesivo de pelo menos um substrato, para imobilizar e isolar sobre ele o TDD, e depois formar-se uma região de imobilização e isolamento dentro da qual se possa conter o TDD.

Opcionalmente mas de preferência, o método pode também incluir proporcionar-se uma ou mais das seguintes componentes adentro do sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção: monómero (e opcionalmente

comonómeros) para ser(em) polimerizado(s) a um (co)polímero; um iniciador (e opcionalmente co-iniciadores) para iniciar a polimerização do(s) (co)monómero(s), de preferência por uma activação por energia, por exemplo, tal como ultravioleta, UV-VIS, ou luz visível e/ou energia térmica (ou radiação infravermelha); pelo menos um agente estabelecedor de ligações cruzadas para estabelecer ligações cruzadas no (co)polímero; pelo menos um agente desactivante de agonistas opióides para actuar contra, inibir, diminuir, ou parar os efeitos euforizantes do(s) agonista(s) opióide(s) contidos no TDD, no caso de existir uma tentativa da utilização indevida ou abusiva do(s) agonista(s) opióide(s) contido(s) no TDD, ou de tornar o agonista opióide indisponível por inactivação, indisponibilidade biológica, indisponibilidade física, perda de atractividade do agente activo para o abusador, ou outros semelhantes, ou uma combinação de quaisquer destes; pelo menos um agente desactivante de agonista opióide para, de forma química, alterar, degradar, e/ou desactivar o(s) agonista(s) opióide(s) contido(s) no TDD, de modo a que, no caso de utilização indevida ou abusiva, os efeitos euforizantes do(s) agonista(s) opióide(s) contido(s) no TDD seja(m) pelo menos temporariamente (e de preferência permanentemente, na sua forma alterada, degradada, e/ou desactivada), inibidos, diminuídos, ou parados na sua actuação *in vivo*; ou outros semelhantes; ou uma combinação de quaisquer destes.

Quando presentes, estas componentes opcionais

podem vantajosamente ser proporcionadas em e/ou sobre, qualquer parte do sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção, de modo a que estas componentes opcionais possam vir a contactar o TDD, quando o TDD estiver contido dentro do sistema de eliminação de TDD de acordo com a invenção. Numa concretização preferida, estas componentes opcionais estão dissolvidas ou dispersas no revestimento adesivo sobre pelo menos um substrato. Noutra concretização preferida, estas componentes opcionais estão dissolvidas ou dispersas em pelo menos um substrato. Para além disto ou opcionalmente, estas componentes opcionais podem ser proporcionadas no e/ou sobre o segundo substrato, quando estiver presente.

Numa concretização preferida, o método inclui proporcionarem-se múltiplos substratos, cada um dos quais possuindo uma camada de revestimento adesivo, sobre cada uma das quais esteja de preferência disposto de forma removível uma material de cobertura do adesivo, ou um revestimento recobrando-o, de modo que seja facilmente possível removê-lo do revestimento adesivo, por exemplo, pelando-o, quando se pretenda que a camada adesiva se cole ao TDD, a si própria, a uma parte não revestida com adesivo de pelo menos um substrato, e/ou a um segundo substrato, quando esteja presente. Estes múltiplos substratos podem vantajosamente aderir, cada um deles, para imobilizar, isolar, e/ou impedir, inibir, ou diminuir, a utilização indevida ou abusiva, de um ou mais TDD.

Noutra concretização preferida, o método inclui proporcionar-se um sistema de eliminação de TDD que inclui múltiplos substratos, cada um deles com um revestimento adesivo, e que contenha também opcionalmente múltiplos materiais de cobertura de adesivo, cada um deles disposto de forma removível sobre cada um dos revestimento adesivos dos múltiplos substratos, e em que os múltiplos substratos estejam ligados uns aos outros para assumir a forma de um caderno. Os múltiplos substratos deste caderno podem, cada um deles, aderir para vantajosamente imobilizar, isolar, e/ou impedir, inibir, ou diminuir a utilização indevida ou abusiva de um ou mais TDD.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes servem para ilustrar e não para limitar, o âmbito da invenção presente.

Exemplo 1

No Exemplo 1, carregou-se um dispositivo de veiculação transdérmica de acordo com a Figura 2B com buprenorfina (BUP). O TDD com BUP específico que se utilizou para o exemplo 1 era semelhante em composição aos que são vendidos na Europa pela Gruenenthal da Suíça sob a designação comercial de TRANSTEC, mas continha apenas uma dosagem total de 20 mg de BUP (e tinha portanto uma área superficial diferente da que apresentam os TDD existentes no comércio). O TDD com BUP foi então imobilizado e isolado

com um sistema de eliminação de TDD de acordo com a Figura 1B. Determinou-se então a quantidade de BUP extractável a partir do TDD (e portanto potencialmente disponível para utilização abusiva), em alguns casos contida no sistema de eliminação de TDD, por extracção utilizando os seguintes solventes: água destilada, água da torneira, solução aquosa a 0,26% de bicarbonato de sódio, vinagre a 5%, acetona, metanol, etanol, acetato de etilo, e/ou éter etílico. Levam-se a cabo as extracções sob as seguintes condições de extracção: passam 5 minutos, 60 minutos, e 120 minutos no solvente de extracção à temperatura ambiente, cerca de 25°C. Para cada solvente de extracção, o TDD estava presente nos seguintes estados de isolamento: (1) sem se dobrar o primeiro substrato ("face à mostra"), (2) com o substrato dobrado sobre si próprio e colado a si próprio ("dobrado"), (3) com o substrato dobrado sobre si próprio e colado a si próprio, e depois cortado em entre cerca de 10 e cerca de 50 peças ("dobrado e cortado"), e, (4) sem se dobrar, mas colando o TDD substrato (ao adesivo de um sistema de eliminação de TDD (dispositivo colado com a face adesiva para baixo) ("coberto com filme adesivo").

O sistema de eliminação de TDD para utilização neste exemplo é constituído por um substrato em filme de poli(tereftalato de etileno) / poli(etileno - acetato de vinilo) com uma espessura de cerca de 46 µm, obtido da 3M Company (#9733), revestido com um adesivo de silicone sensível à pressão, obtido da Dow Silicones (#7-4302) e com uma espessura de cerca de 220 µm. Para proteger o adesivo,

aplicou-se sobre ele um filme de libertação em poli(tereftalato de etileno) com cerca de 74 μm de espessura, obtido da 3M Company (#1022). Retirou-se este filme de cobertura pouco antes de se colar o sistema de eliminação de TDD ao TDD com BUP.

Cada uma das Figuras 5 a 10 mostra a percentagem de BUP extractável por água destilada, água da torneira, acetato de etilo, etanol, éter etílico, acetona, e metanol, respectivamente, a partir do TDD presente em cada um dos estados de isolamento acima. A Tabela 1 adiante, dos dados da qual se construíram as Figuras 5 a 10, regista os dados para cada exemplo de extracção.

Tabela 1

% DE BUPRENORFINA EXTRAÍDA POR SOLVENTE AO FIM DE

SOLVENTE	5 minutos				1 hora				2 horas			
	Face à Mostra	Face Dobrada	Dobrado e Cortado	Tapado com filme adesivo	Face à Mostra	Face Dobrada	Dobrado e Cortado	Tapado com filme adesivo	Face à Mostra	Face Dobrada	Dobrado e Cortado	Tapado com filme adesivo
Água Destilada (pH 6,6)	8,1	0	0	0	19,3	0	0,8	0	27,7	0	2,0	0
Água da torneira (pH 7,4)	7,1	0	0	0	20,9	0	0	0	30,5	0	3,9	0
Solução 0,26 M de Bicarbonato de Sódio (pH 8,2)	1,1	0	0	0	0,9	0	0	0	0,9	0	0	0
Vinagre a 5%	5,9	0	0,2	0	18,5	0	1,8	0	27,1	0	2,2	0
Acetona	83,1	0,4	1,6	0,3	88,5	5,9	21,7	1,1	91,5	8,6	34,4	4,9
Metanol	41,9	6,2	4,9	0	83,4	1,5	21,5	0,8	84,9	2,0	23,4	3,1
Etanol	64,9	0,2	3,4	0	78,3	2,7	16,7	1,9	79,7	4,9	16,8	1,5
Acetato de Etilo	89,6	0,4	3,0	0,2	96,3	3,5	12,9	1,6	96,2	6,8	16,8	2,6
Éter Etílico	64,9	1,9	7,2	0,2	100,0	7,8	29,1	-	98,5	4,1	46,7	9,3

Exemplo Profético 2

Para o Exemplo profético 2, carrega-se um dispositivo de veiculação transdérmica de acordo com a Figura 2B com BUP, tal como no Exemplo 1. Imobiliza-se e isola-se então o TDD com BUP com um sistema de eliminação de TDD de acordo com a Figura 1C. Determina-se então a quantidade de BUP extractável do TDD (e portanto disponível para uso abusivo), que em alguns casos existe dentro do sistema de eliminação de TDD, por extracção com os seguintes solventes: água destilada, água da torneira, solução aquosa a 0,26% de bicarbonato de sódio, vinagre a 5%, acetona, metanol, etanol, acetato de etilo, e/ou éter etílico. Levam-se a cabo as extracções sob as seguintes condições de extracção: passam 5 minutos, 60 minutos, e 120 minutos no solvente de extracção à temperatura ambiente, cerca de 25°C, e ao refluxo (isto é, a uma temperatura semelhante à do ponto de ebulição do solvente de extracção). Para cada solvente de extracção, o TDD está presente nos seguintes estados de isolamento: (1) sem se colar o primeiro substrato (isto é, o que já está colado ao) a um segundo substrato (dispositivo colado com a face adesiva para cima) ("face à mostra"), (2) com o TDD colado entre o primeiro e o segundo substratos ("em sanduíche"), (3) com o TDD colado entre o primeiro e o segundo substratos e depois cortado ou partido em entre cerca de 10 e cerca de 50 peças ("dobrado e cortado"), e (4) sem se colar o primeiro substrato (isto é, o que já está colado ao

TDD) a um segundo substrato (dispositivo colado com a face adesiva para baixo) ("filme adesivo tapado").

O sistema de eliminação de TDD para utilização neste exemplo é constituído por um substrato em filme de poli(tereftalato de etileno) / poli(etileno - acetato de vinilo) com uma espessura de cerca de 46 μm , obtido da 3M Company (#9733), revestido com uma mistura adesiva. A mistura adesiva inclui cerca de 95% em peso de um adesivo com base em acrílicos, que é obtido da Solutia (#2464), em combinação com cerca de 5% de peróxido de benzoílo (com base no conteúdo da mistura adesiva em sólidos). O revestimento da mistura adesiva tem uma espessura de entre cerca de 150 e 350 μm . Para proteger a mistura adesiva, aplica-se sobre ela um revestimento de libertação em filme de poli(terefatalato de etileno) com uma espessura de cerca de 50-100 μm , da 3M Company (#1022). Remove-se o filme de revestimento de libertação antes de se colar o sistema de eliminação de TDD ao TDD contendo o agente activo.

Lisboa, 7 de Maio de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Um sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica que inclua:

pelo menos um primeiro substrato que possua um revestimento adesivo sobre uma das suas faces; e

uma ou mais das seguintes componentes no ou sobre o revestimento adesivo ou o primeiro substrato, ou uma qualquer combinação destes:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente para o estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo.

2. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 1, contendo um segundo substrato que seja capaz de ser substancialmente colado ao revestimento adesivo sobre o primeiro substrato.

colado ao revestimento adesivo sobre o primeiro substrato.

3. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 2, em que se encontre disposto um revestimento adesivo sobre uma face do segundo substrato.

4. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 3, que inclua uma ou mais das seguintes componentes presentes pelo menos no ou sobre o revestimento adesivo do segundo substrato ou no ou sobre o segundo substrato, ou uma combinação qualquer destas:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente para o estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo.

5. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 3, em que pelo

menos um de entre o primeiro substrato e o segundo substrato, seja rígido.

6. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 3, em que tanto o primeiro substrato como o segundo substrato sejam rígidos.

7. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 5, em que em que pelo menos um de entre o primeiro substrato e o segundo substrato, seja não plano.

8. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 6, em que em tanto o primeiro substrato como o segundo substrato, sejam não planos.

9. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 7, em que pelo menos um de entre o primeiro substrato e o segundo substrato, contenha uma cavidade configurada e dimensionada para aceitar um dispositivo de veiculação transdérmica no seu interior.

10. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 1, em que o primeiro substrato exiba uma ou mais das seguintes

propriedades:

- (a) substancialmente impermeável ao solvente;
- (b) substancialmente não inchável com solvente;
- (c) resistente a rasgões; e
- (d) resistente a cortes.

11. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 1, em que a(s) componente(s) presente(s) inclua(m) um monómero.

12. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 11, em que a(s) componente(s) presente(s) inclua(m) pelo menos um co-monómero.

13. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 11, em que as componentes presentes incluam também um iniciador.

14. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 11, em que as componentes presentes incluam também um agente de estabelecimento de ligações cruzadas.

15. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 14, em que as componentes presentes incluam pelo menos um agente desactivante do agente activo.

16. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 15, em que o agente desactivante do agente activo inclua um antagonista de opiáceos μ .

17. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 1, incluindo também pelo menos um material de suporte adesivo pelável disposto sobre o revestimento adesivo do primeiro substrato, de tal forma que o material de suporte adesivo possa ser facilmente removido do revestimento adesivo.

18. Um estojo contendo:

um dispositivo de veiculação transdérmica contendo pelo menos um agente activo; e

um sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica, que inclui:

(i) pelo menos um primeiro substrato que possua sobre uma das suas faces um revestimento adesivo; e

(ii) pelo menos uma ou mais das seguintes componentes presentes no o sobre o revestimento adesivo ou no ou sobre o primeiro substrato, ou uma qualquer combinação destes:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo.

19. O estojo da reivindicação 18, incluindo também uma caixa, sendo que o dispositivo de veiculação transdérmica se encontra colocado dentro da caixa; e o sistema de eliminação do dispositivo de veiculação transdérmica se encontra preso de uma forma removível à porção exterior da caixa.

20. O estojo da reivindicação 19, em que uma extremidade do primeiro substrato e uma extremidade de um segundo substrato se encontram ligadas uma à outra para

formar um caderno.

21. O estojo da reivindicação 20, em que tanto o primeiro substrato como o segundo substrato sejam rígidos e não planos.

22. O estojo da reivindicação 21, em que pelo menos um de entre o primeiro substrato e o segundo substrato defina uma cavidade para receber dentro dela um dispositivo de veiculação transdérmica.

23. O estojo da reivindicação 20, em que o dispositivo de veiculação transdérmica, o primeiro substrato, e o segundo substrato têm todos uma face com um tamanho quase igual ao de uma face dos outros.

24. Um estojo que inclua:

um dispositivo de veiculação transdérmica que contenha pelo menos um agente activo; e

um sistema de eliminação de TDD incluindo pelo menos um primeiro substrato rígido, não plano, possuindo um revestimento adesivo sobre pelo menos uma das suas faces.

25. O estojo da reivindicação 24, contendo também ainda um segundo substrato rígido e não plano que

possua um revestimento adesivo sobre pelo menos uma das suas faces.

26. O estojo da reivindicação 24, em que tanto o primeiro substrato como o segundo substrato definam uma cavidade, cuja configuração e dimensões sejam adequadas a receber um dispositivo de veiculação transdérmica; e em que os revestimentos adesivos sobre o primeiro e o segundo substrato estejam dispostos pelo menos sobre as porções do primeiro e do segundo substratos que definem as cavidades.

27. O estojo da reivindicação 24, contendo também uma ou mais das componentes seguintes presentes pelo menos no ou sobre o primeiro substrato, um segundo substrato, um revestimento adesivo sobre pelo menos uma das faces do primeiro substrato, um revestimento adesivo sobre pelo menos uma das faces do segundo substrato, ou uma qualquer combinação destes:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo.

28. Um estojo que inclua:

um dispositivo de veiculação transdérmica que inclua buprenorfina ou uma forma qualquer de sal ou derivado aceitável do ponto de vista farmacêutico da buprenorfina; e

pelo menos um primeiro substrato do sistema de eliminação que seja rígido e não plano e possua um revestimento adesivo sobre uma das suas faces.

29. Um estojo que inclua:

um dispositivo de veiculação transdérmica que inclua fentanil ou uma forma qualquer de sal ou derivado aceitável do ponto de vista farmacêutico de fentanil; e

pelo menos um primeiro substrato do sistema de eliminação que seja rígido e não plano e possua um revestimento adesivo sobre uma das suas faces.

30. Um estojo que incluia:

um dispositivo de veiculação transdérmica que incluia oxicodona ou uma forma qualquer de sal ou derivado aceitável do ponto de vista farmacêutico da oxicodona; e

pelo menos um primeiro substrato do sistema de eliminação que seja rígido e não plano e possua um revestimento adesivo sobre uma das suas faces.

31. Um sistema de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica que incluia pelo menos um primeiro substrato que tenha um revestimento adesivo sobre uma das suas faces, em que o adesivo seja um adesivo baseado em silicone.

32. Um sistema de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica que incluia pelo menos um primeiro substrato que tenha um revestimento adesivo sobre uma das suas faces, em que o adesivo seja um adesivo baseado em acrilato.

33. Um método de se eliminar um dispositivo de veiculação transdérmica, que incluia:

colar-se um dispositivo de veiculação transdérmica ao revestimento adesivo sobre o primeiro substrato do sistema de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 1.

34. Um método de se eliminar um dispositivo de veiculação transdérmica pela utilização de um sistema de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica, que inclua:

colando-se um dispositivo de veiculação transdérmica a um revestimento adesivo sobre uma face do primeiro substrato, existindo uma ou mais das seguintes componentes presentes pelo menos no ou sobre o revestimento adesivo ou no o sobre o primeiro substrato, ou uma sua combinação qualquer:

(a) um monômero, e opcionalmente pelo menos um co-monômero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo;

colando-se o dispositivo de veiculação transdérmica a um revestimento adesivo sobre uma face do segundo substrato, sendo este segundo substrato capaz de aderir substancialmente ao revestimento adesivo sobre o primeiro substrato,

em que o sistema de eliminação do dispositivo de veiculação transdérmica inclua uma ou mais das seguintes componentes presentes pelo menos no ou sobre o revestimento adesivo do segundo substrato ou no o sobre o segundo substrato, ou uma sua combinação qualquer:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador

do agente activo.

35. Um método para a eliminação do dispositivo de veiculação transdérmica, que inclua:

proporcionar-se um primeiro substrato rígido e não plano possuindo um revestimento adesivo sobre pelo menos uma das suas faces;

proporcionar-se um segundo substrato rígido e não plano possuindo um revestimento adesivo sobre pelo menos uma das suas faces;

em que tanto o primeiro substrato como o segundo substrato definam uma cavidade configurada e dimensionada para receber um dispositivo de veiculação transdérmica;

em que os revestimentos adesivos sobre o primeiro substrato e sobre o segundo substrato estejam dispostos sobre pelo menos as porções do primeiro substrato e do segundo substrato, que definem as cavidades;

colocar-se um dispositivo de veiculação transdérmica substancialmente dentro da cavidade do primeiro substrato; e

colocar-se o segundo substrato sobre o primeiro substrato alinhando-se substancialmente a cavidade do segundo substrato sobre o dispositivo de veiculação transdérmica; e

colar-se o primeiro substrato ao segundo substrato para encapsular, imobilizar e/ou isolar o dispositivo de veiculação transdérmica.

36. Um sistema de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica que inclua:

pelo menos um primeiro substrato possuindo um revestimento adesivo sobre uma das suas faces; e

uma ou mais das seguintes componentes, presentes pelo menos no ou sobre o revestimento adesivo, ou no ou sobre o primeiro substrato; ou uma qualquer combinação destas:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo.

37. O sistema de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 36, que inclua também um segundo substrato que seja capaz de aderir ao revestimento adesivo sobre o primeiro substrato.

38. O sistema de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 37, em que esteja disposto um revestimento adesivo sobre uma das faces do segundo substrato.

39. O sistema de eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 38, contendo também uma ou mais das seguintes componentes, presentes pelo menos no ou sobre o revestimento adesivo do segundo substrato, ou no ou sobre o segundo substrato; ou uma qualquer combinação destas:

(a) um monómero, e opcionalmente pelo menos um co-monómero;

(b) um iniciador, e opcionalmente pelo menos um co-iniciador;

(c) pelo menos um agente de estabelecimento de ligações cruzadas; e

(d) pelo menos um agente desactivador do agente activo.

40. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 38, em que pelo menos um de entre o primeiro substrato e o segundo substrato, seja rígido.

41. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 40, em que tanto o primeiro substrato como o segundo substrato sejam rígidos.

42. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 40, em que em que pelo menos um de entre o primeiro substrato e o segundo substrato, seja não plano.

43. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 41, em que em tanto o primeiro substrato como o segundo substrato, sejam não planos.

44. O sistema para a eliminação de dispositivos

de veiculação transdérmica da reivindicação 42, em que pelo menos um de entre o primeiro substrato e o segundo substrato, contenha uma cavidade configurada e dimensionada para aceitar um dispositivo de veiculação transdérmica no seu interior.

45. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 36, em que o primeiro substrato exiba uma ou mais das seguintes propriedades:

- (a) substancialmente impermeável ao solvente;
- (b) substancialmente não inchável com solvente;
- (c) resistente a rasgões; e
- (d) resistente a cortes.

46. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 36, em que a(s) componente(s) presente(s) inclua(m) um monómero.

47. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 46, em que a(s) componente(s) presente(s) inclua(m) pelo menos um co-monómero.

48. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 46, em que as componentes presentes incluam também um iniciador.

49. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 46, em que as componentes presentes incluam também um agente de estabelecimento de ligações cruzadas.

50. O sistema para a eliminação de dispositivos de veiculação transdérmica da reivindicação 49, em que as componentes presentes incluam pelo menos um agente desactivante do agente activo.

Lisboa, 7 de Maio de 2007

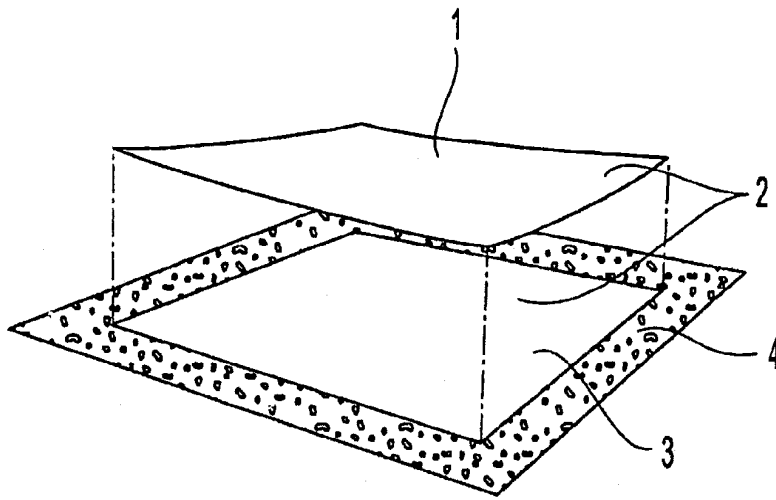


Fig. 1a

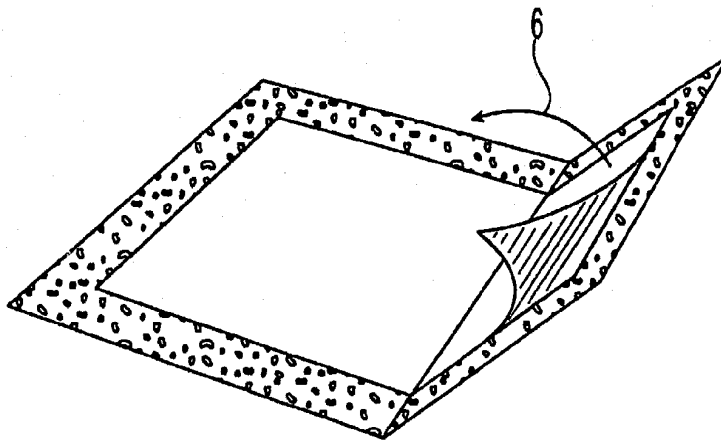


Fig. 1b

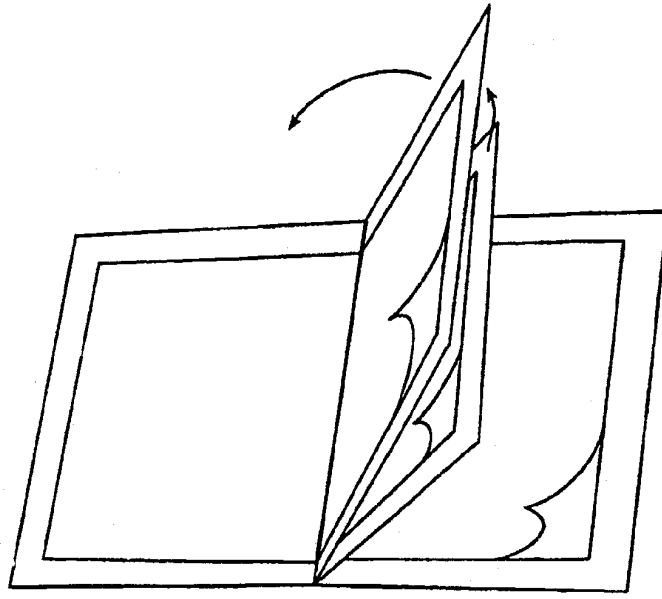


Fig. 1c

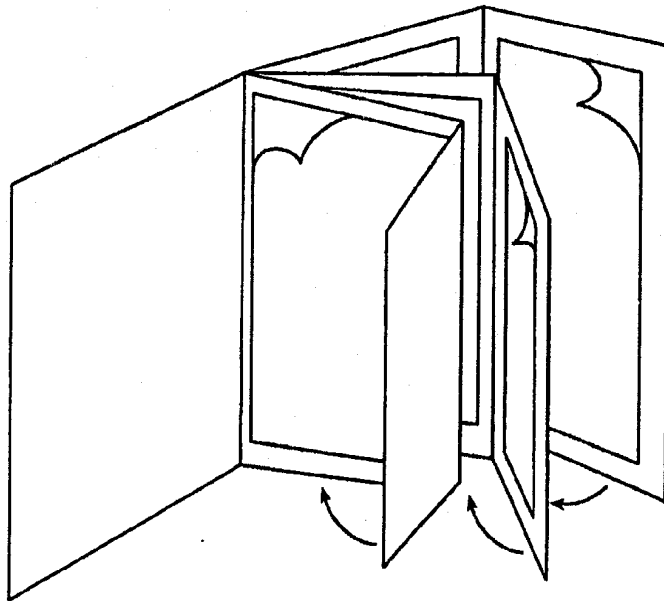


Fig. 1d

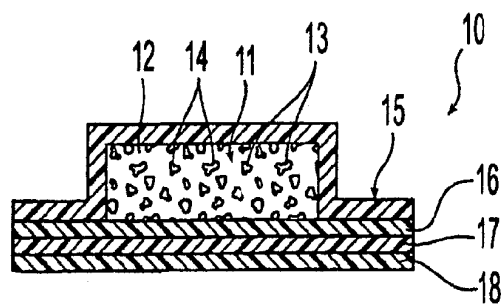


Fig. 2a

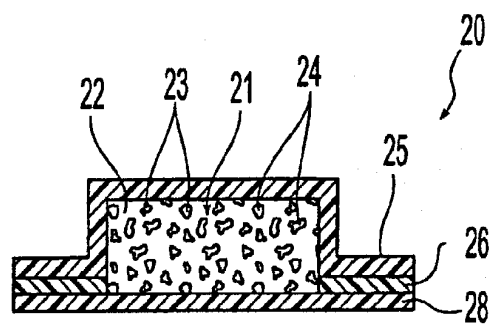


Fig. 2b

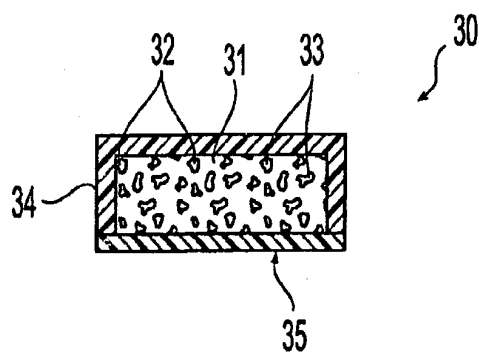


Fig. 2c

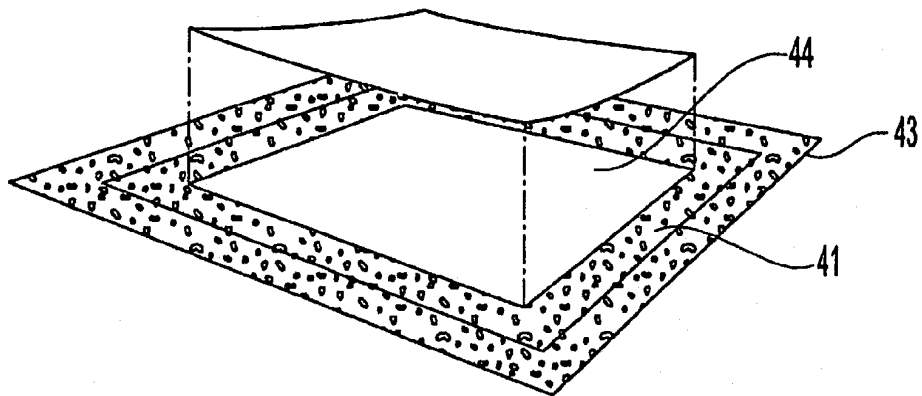


Fig. 3

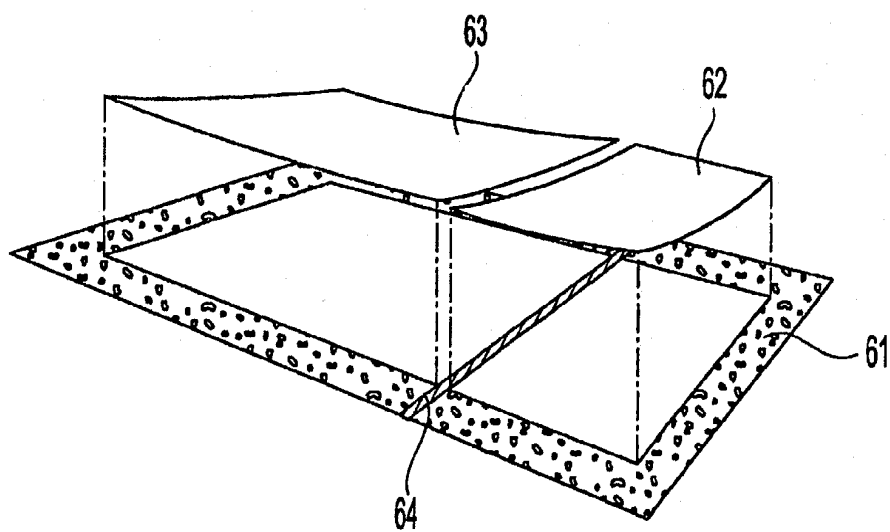
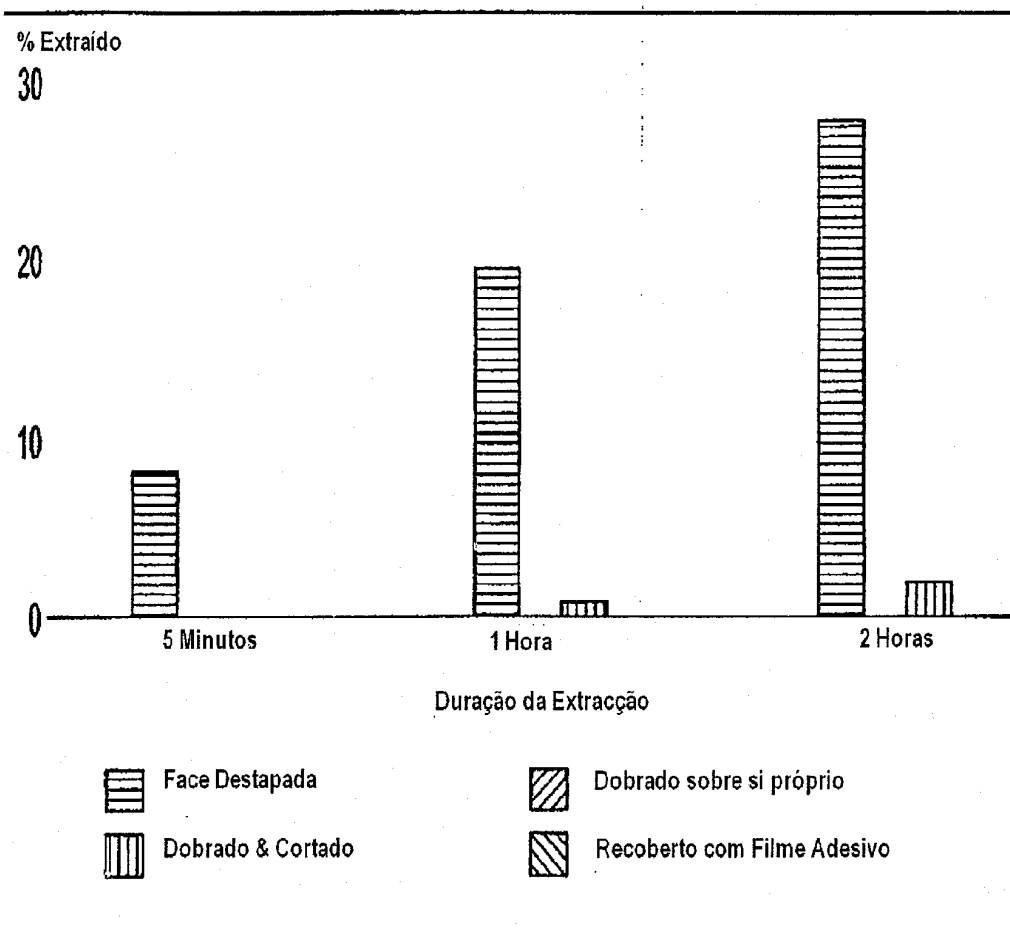
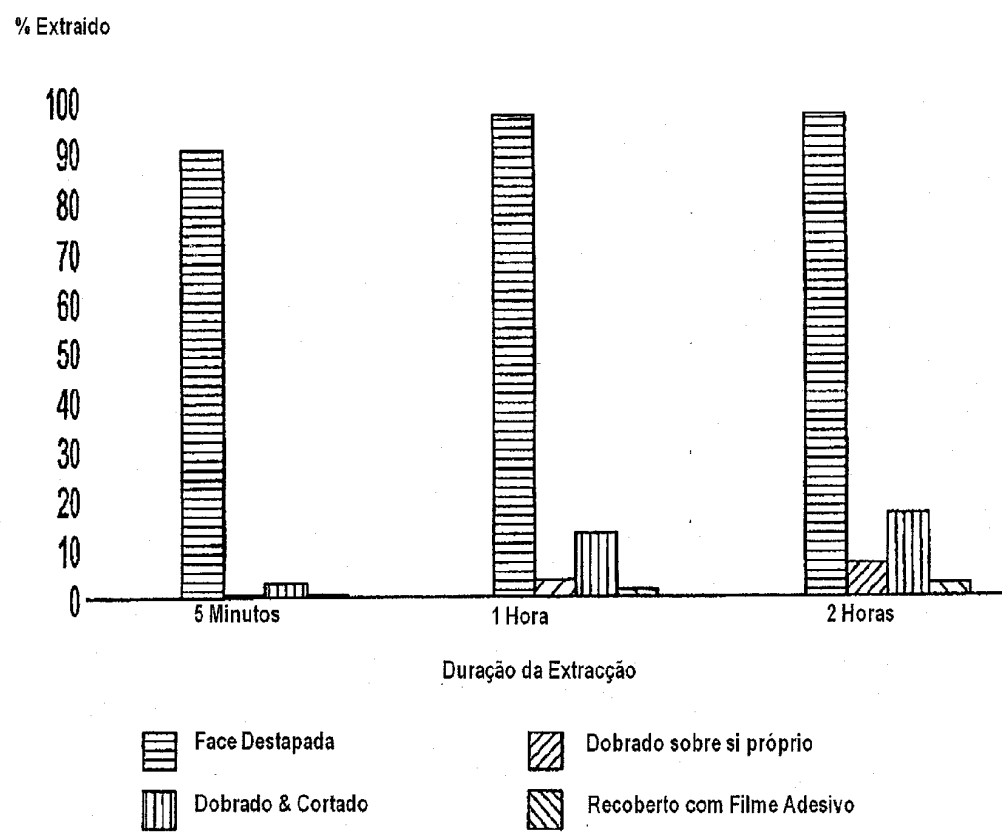
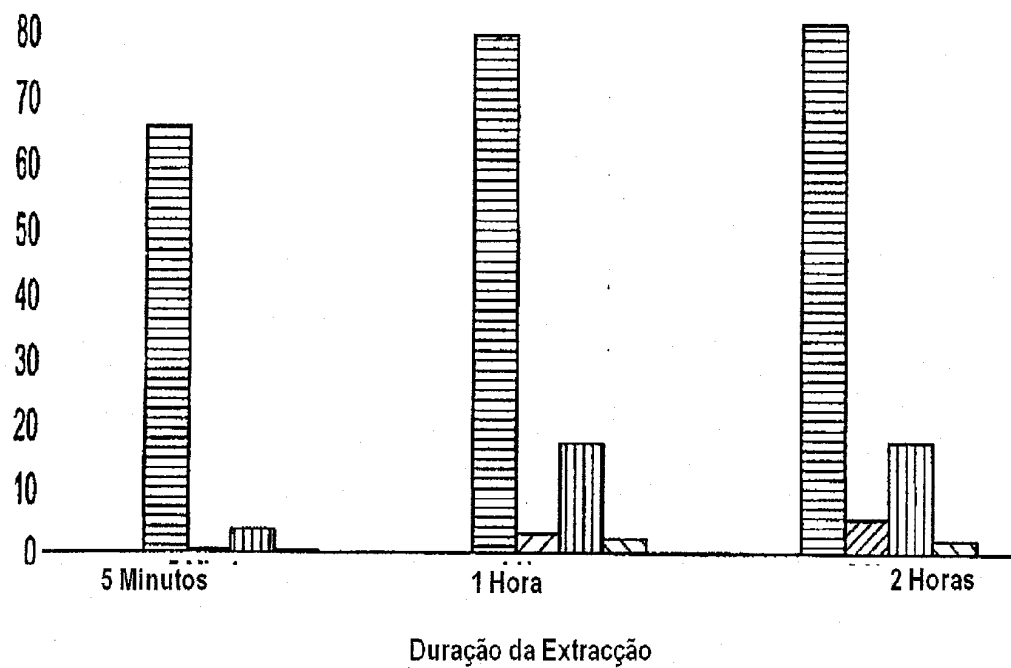


Fig. 4

*Fig. 5*

*Fig. 6*

% Extraído



Face Destapada
Dobrado & Cortado

Dobrado sobre si próprio
Recoberto com Filme Adesivo

Fig. 7

% Extraído

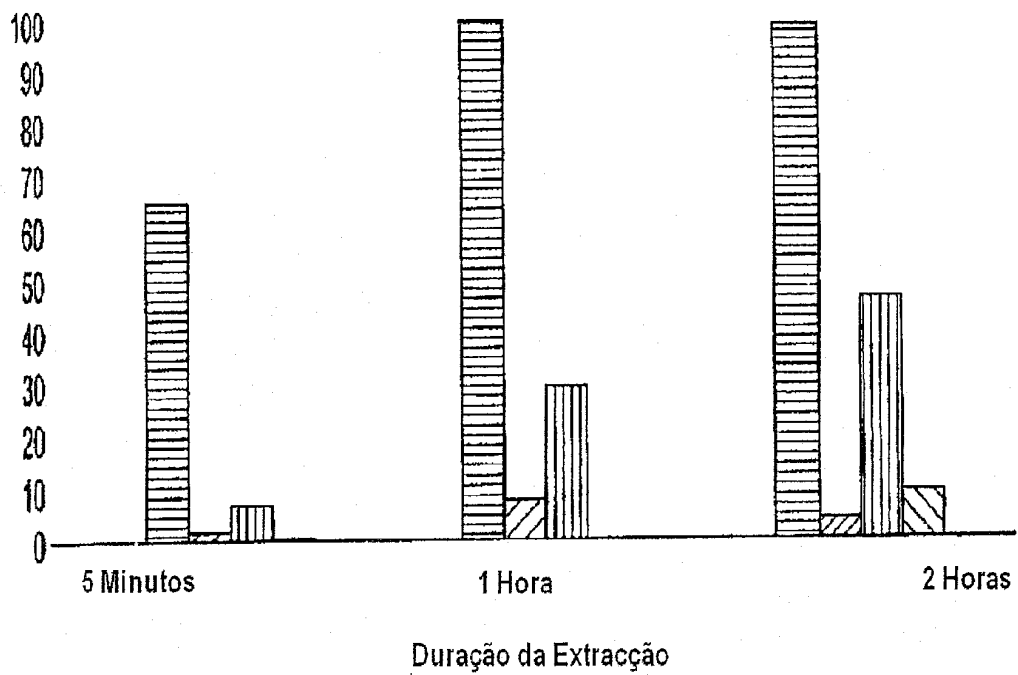



 Face Destapada Dobrado & Cortado Dobrado sobre si próprio Recoberto com Filme Adesivo

Fig. 8

% Extraído

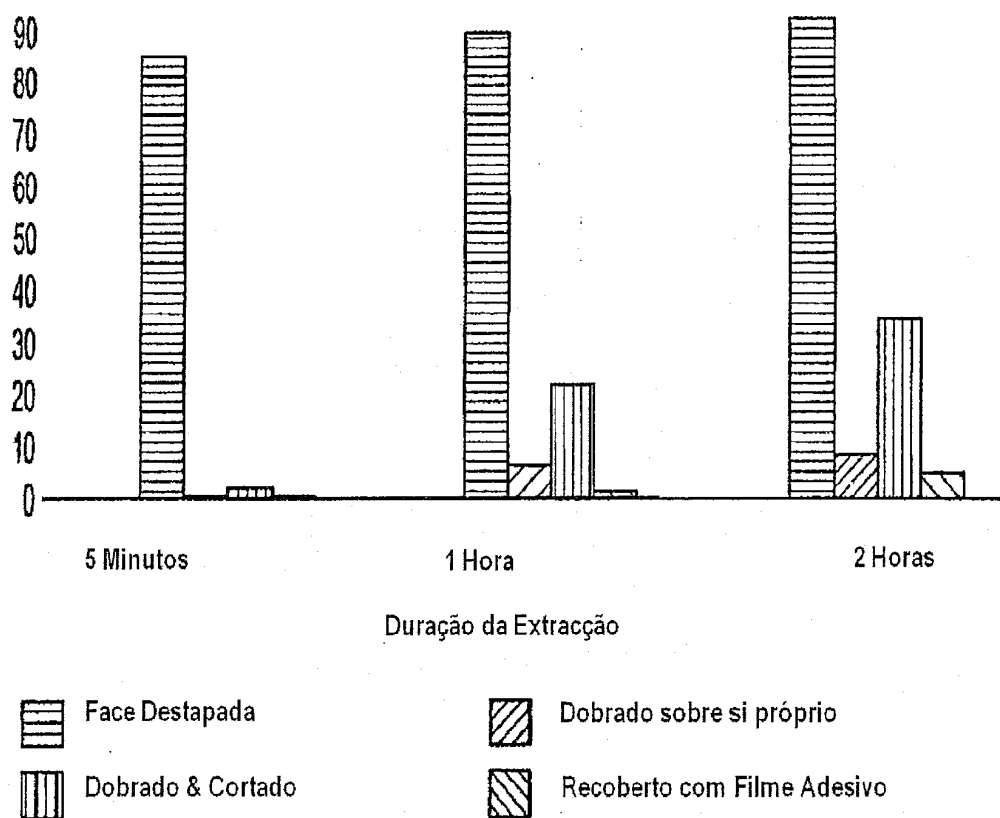
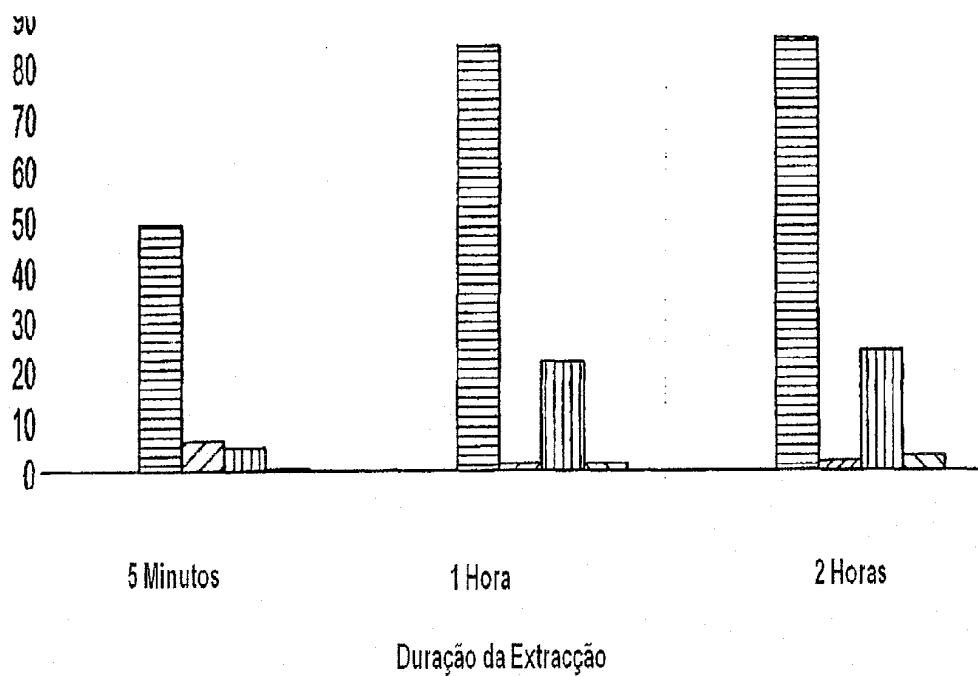


Fig. 9

% Extraído



Face Destapada

Dobrado & Cortado

Dobrado sobre si próprio

Recoberto com Filme Adesivo

Fig 10

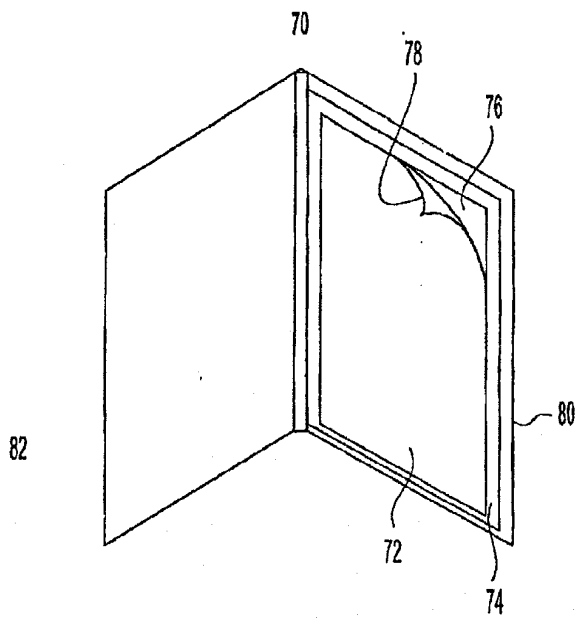
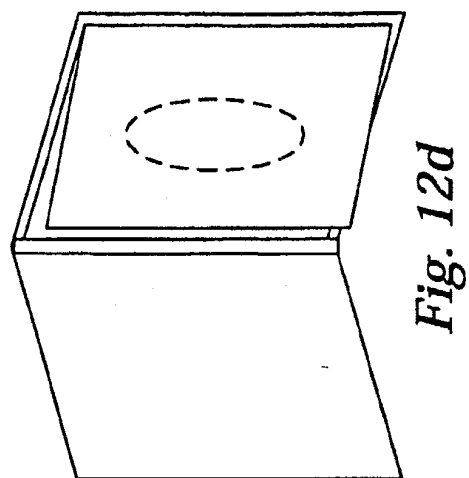
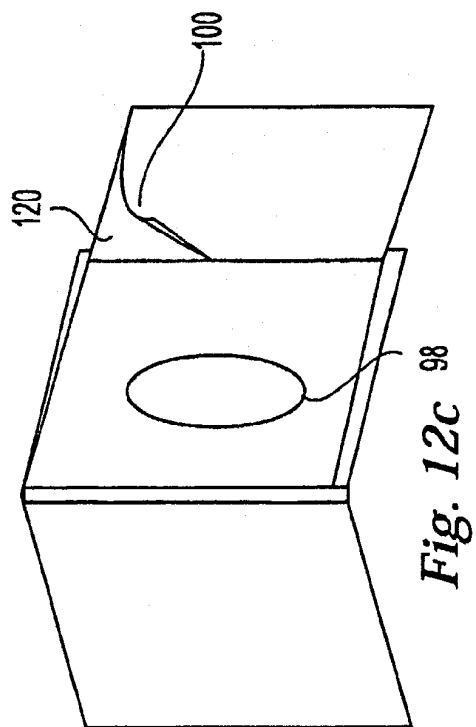
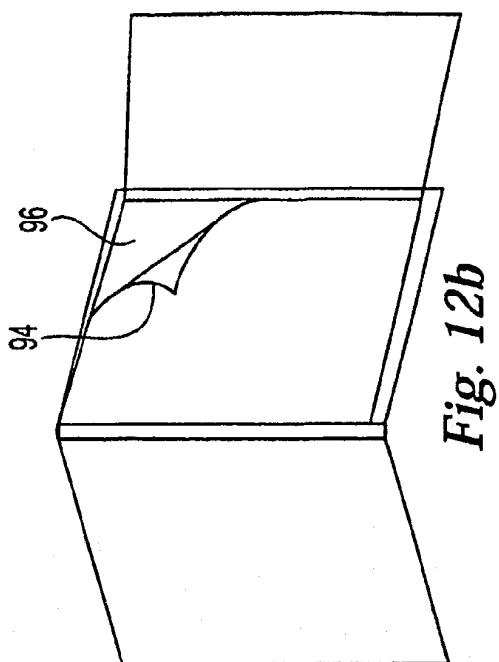
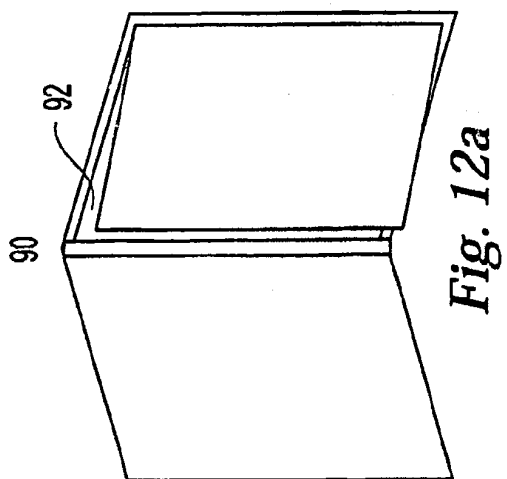


Fig. 11



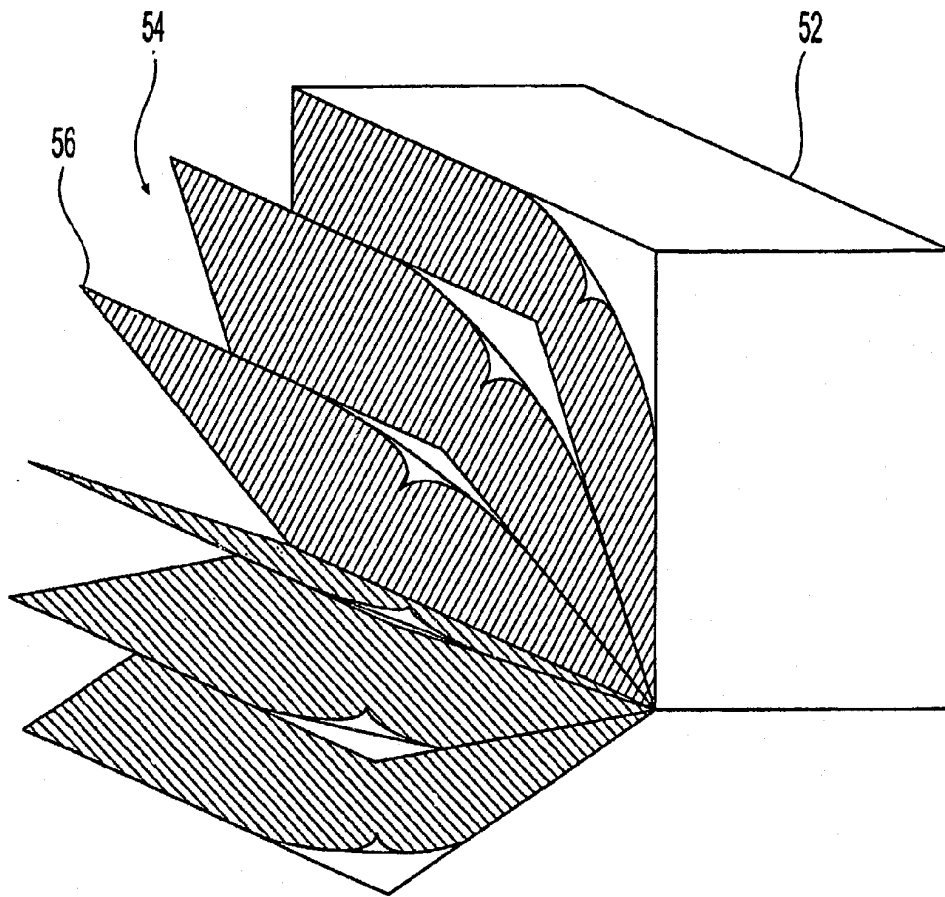


Fig. 13

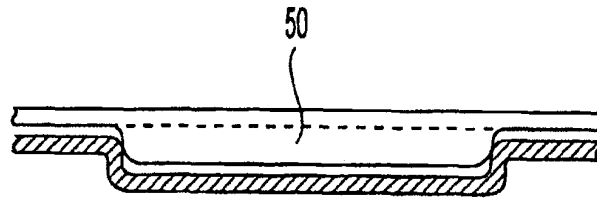


Fig. 14a

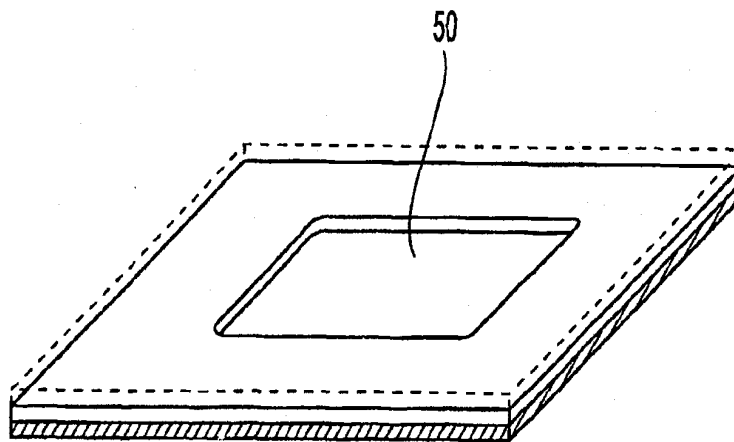


Fig. 14b