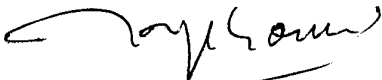


FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
98.416 C			
Requerente (71): ADIR ET COMPAGNIE, francesa, industrial, com sede em 1, Rue Carle Hébert, 92415 Courbevoie Cédex, França			
Inventores (72): ALAIN CUINE, JEAN-MARC ROLLOT, ISABELLE RAULT, FRANÇOISE ARNAUD, YVONNE EVRARD, CLAIRE CHEZAUBERNARD			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
23.07.1990	FR	90.09361	
Epigrafe: (54) "SISTEMA MATRICIAL AUTOADESIVO DESTINADO À LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE PIRIBEDILO POR VIA TRANSCUTÂNEA"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) <p>Descreve-se um sistema matricial autoadesivo destinado à libertação prolongada de piribedilo por via transcutânea, caracterizado pelo facto de ser constituído por uma película de suporte oclusiva revestida com uma matriz autoadesiva recoberta com uma película protectora da pele.</p> <p style="text-align: right;"> (Dr. Jorge Garin)</p>			

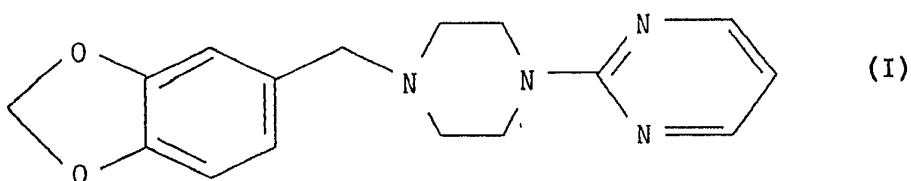
NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

1

**"SISTEMA MATRICIAL AUTOADESIVO DESTINADO A
LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE PIRIBEDILO
POR VIA TRANSCUTANEA"**

A presente invenção diz respeito a um sistema matricial autoadesivo destinado à libertação prolongada de piribedilo que assegura a difusão contínua e progressiva do ingrediente activo por via transcutânea.

O piribedilo, composto de fórmula



é um agonista dopaminérgico que estimula os receptores com dopamina e as vias dopaminérgicas cerebrais, utilizado no tratamento dos distúrbios psicocomportamentais da senescência cerebral e das sequelas recentes ou tardias dos acidentes vasculares cerebrais, do estremeamento do sono extrapiramidal e nas manifestações da arterite dos membros inferiores.

O piribedilo era até então administrado por via oral ou injectável.

4.

A administração deste ingrediente activo por via transcutânea apresenta a vantagem no plano farmacocinético de uma obtenção rápida de taxas plasmáticas elevadas e constantes, no plano metabólico de evitar a metabolização importante do ingrediente activo por efeito da primeira passagem hepática e finalmente no plano clínico de diminuir as doses administradas melhorando a eficácia, a aceitabilidade clínica e a observância mediante uma única aplicação não traumatizante.

As possibilidades de administração de um medicamento através da pele dependem de diferentes factores. Em particular, o composto não deve alterar a pele de maneira alguma na continuação de um contacto prolongado e provocar irritações, alergias ou sensibilizações e deve poder atravessar uma superfície de pele bastante pequena com um débito de difusão suficiente para a obtenção de taxas plasmáticas adaptadas às necessidades terapêuticas.

Ora, o piribedilo satisfaz a todas estas exigências.

Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a um sistema matricial autoadesivo que permite a libertação prolongada de piribedilo e a sua passagem por via transcutânea através de uma determinada superfície da pele, durante um período prolongado e com um débito suficiente para provocar a estimulação dos receptores dopaminérgicos.

4.

Assim o sistema transdérmico de piribedilo permite melhorar os distúrbios psicocomportamentais da senescência cerebral em particular as funções mnésicas, a capacidade de memorização, a vigilância e a capacidade de adaptação ao meio. É igualmente útil para o tratamento dos acidentes vasculares cerebrais, do estremeamento do sono extrapiramidal dos acidentes isquémicos retinianos, dos distúrbios coleovestibulares de origem isquémica e finalmente nas manifestações da arterite dos membros inferiores.

Desde há alguns anos que numerosas patentes de invenção descrevem sistemas para a administração de medicamentos, por via transdérmica, à circulação geral.

Em particular, existem sistemas autoadesivos em que o ingrediente activo é directamente dissolvido no adesivo.

Por outro lado, existem sistemas matriciais em que o ingrediente activo é simultaneamente dissolvido e dispersado em situação particular a preparação é então tornada adesiva mediante revestimento da superfície com um adesivo ou com um anel situado ao redor da matriz.

O sistema transdérmico de libertação prolongada de piribedilo apresenta a vantagem de combinar as duas características anteriores de autoaderência e de matriz contendo o piribedilo disperso em uma mesma base de silicone elastómero

adesiva.

Os silicones elastómeros apresentam a vantagem, em relação aos outros polímeros, de não conterem antioxidantes, plastificantes e estabilizantes.

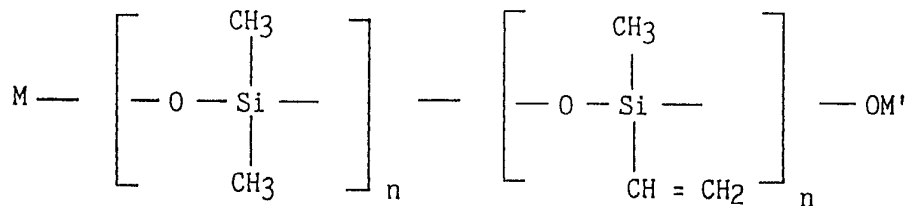
Além disso, este sistema de silicone elastómero adesivo é novo.

Finalmente, a libertação do piribedilo faz-se de modo contínuo e constante durante todo o período de aplicação do sistema à pele.

O dispositivo transdérmico é constituído por uma película de suporte oclusivo em complexo de polietileno/alumínio/poliéster revestido por uma matriz de silicone elastómero autoadesiva recoberta com uma película protectora da pele.

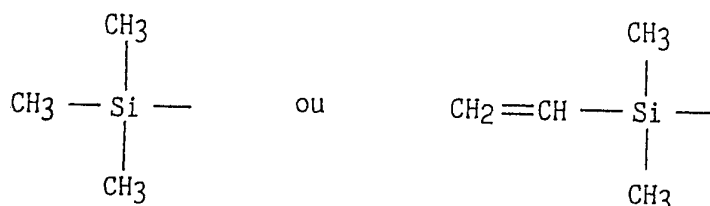
A matriz constitui uma rede polimérica susceptível de dissolver o piribedilo tendo um comportamento autoadesivo que permite manter no lugar o sistema durante um período compreendido entre 1 e 7 dias.

O esqueleto polimérico é constituído por um elastómero de silicone de qualidade médica de fórmula geral



na qual

M e M' representam, cada um, um grupo de fórmula



A reticulação deste poli-siloxano efectua-se a quente mediante hidro-sililação com a ajuda de poli-siloxano com função SiH na presença de platina como catalisador, em estufa aquecida ou utilizando uma radiação infravermelha.

O poder autoadesivo da matriz é conferido pela incorporação de um segundo silicone elastómero em solução no seio de um dissolvente orgânico apropriado como por exemplo o heptano, o hexano ou o triclorofluoroetano a uma determinada

concentração.

4.

Este adesivo é constituído por uma mistura em proporções definidas de um polímero de baixa viscosidade (12000 a 15000 mPa.s) possuindo grupos silanois terminais Si-OH e de um silicone resinoso trimetilsiloxi-silicato tridimensional.

Em solução no seio de um dissolvente apropriado, o adesivo obtém-se mediante condensação entre os grupos silanois dos dois polímeros. As propriedades adesivas são reveladas por evaporação do dissolvente.

As propriedades autoadesivas da matriz podem ser aumentadas mediante utilização conjunta de uma matriz de elastómero apresentando uma certa adesividade por si só e de um silicone elastómero adesivo no seio de um dissolvente orgânico apropriado.

Pode-se, finalmente, adicionar promotores de absorção à matriz. Estes promotores de absorção podem ser o lauril-sulfato de sódio, o propileno-glicol ou o dimetilisosorbido.

As quantidades de piribedilo na matriz variam em função das doses necessárias para um tipo de paciente particular e estão compreendidas entre 10 e 500 mg.

4.

Os poli-siloxanos utilizados são aceitáveis sob o ponto de vista biológico e farmacêutico, não alérgicos, insolúveis no organismo e não irritantes para os tecidos com os quais estão em contacto.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção sem contudo a limitarem de modo algum.

EXEMPLO 1:

Incorporam-se progressivamente 12 g de piribedilo em 42 g de silicone elastómero de qualidade médica (MDX4-4210) contendo o seu agente reticulante sob agitação lenta. Homogeneiza-se em seguida o conjunto obtido mediante passagem sobre um triturador de três cilindros.

Introduzem-se então 66 g de silicone elastómero adesivo de qualidade médica (em solução a 60% em hexano) à mistura anterior.

Logo que a viscosidade da mistura atinge o valor adequado para a evaporação do hexano, reveste-se a película de suporte oclusivo em complexo de polietileno/alumínio/poliéster com esta mistura por meio de um espalhador de espessura regulável.

A reticulação realiza-se então em estufa ventilada

durante 1 hora a 80°C.

Aplica-se uma película protectora pelável, em policloreto de vinilo, sobre o sistema de adesivo reticulado.

Recorta-se então a matriz autoadesiva de modo a obter-se dispositivos transdérmicos redondos de superfície igual a 20 cm² o que corresponde a 40 mg de ingrediente activo por sistema.

EXEMPLO 2:

Incorpora-se 12 g de piribedilo em 42 g de silicone elastómero de qualidade médica (MDX4-4210) contendo o seu agente reticulante sob agitação lenta na presença de 0,6 g de lauril-sulfato de sódio. A matriz prepara-se de acordo com o processo descrito no exemplo 1.

Recorta-se então a matriz autoadesiva de modo a obter-se dispositivos transdérmicos quadrados de superfície igual a 20 cm² o que corresponde a 40 mg de ingrediente activo por sistema.

EXEMPLO 3

O processo para a preparação do sistema transdérmico é igual ao descrito no exemplo 1.

Aplica-se então uma película protectora pelável em poliéster siliconado sobre o sistema adesivo reticulado.

Recorta-se então a matriz autoadesiva de modo a obter-se dispositivos transdérmicos redondos de superfície igual a 80 cm^2 o que corresponde a 160 mg de ingrediente activo por sistema.

EXEMPLO 4:

Mistura-se 4 g de piribedilo micronizado com 10 g de heptano. Submete-se a mistura aos ultrassons. Logo que o piribedilo esteja perfeitamente separado, adiciona-se 20 g de silicone elastómero de qualidade médica contendo o seu agente reticulante (MDX4-4210) à mistura e homogeneiza-se o conjunto.

Introduz-se então 14 g de silicone elastómero adesivo de qualidade médica (em solução em 74% em heptano) e 2 g de propileno-glicol na mistura anterior.

O revestimento é igual ao descrito no exemplo 1.

A reticulação realiza-se em alguns minutos, após passagem sob um dispositivo com radiação infravermelha.

Após arrefecimento da matriz, aplica-se uma película protectora pelável em poliéster sobre o sistema adesivo

reticulado.

Recorta-se então a matriz de modo a obter-se dispositivos transdérmicos quadrados com cantos arredondados de 20 cm², correspondendo a 80 mg de piribedilo por sistema.

ESTUDO FARMACOLOGICO DOS DERIVADOS
DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

EXEMPLO 5:

Para determinar a acessibilidade do piribedilo por via transdérmica, efectuaram-se estudos "in vivo" no homem saudável.

Determinou-se a absorção do piribedilo por via transcutânea mediante doseamento GC-MS das concentrações plasmáticas do ingrediente activo quando da aplicação do dispositivo descrito no exemplo 3 durante 72 horas.

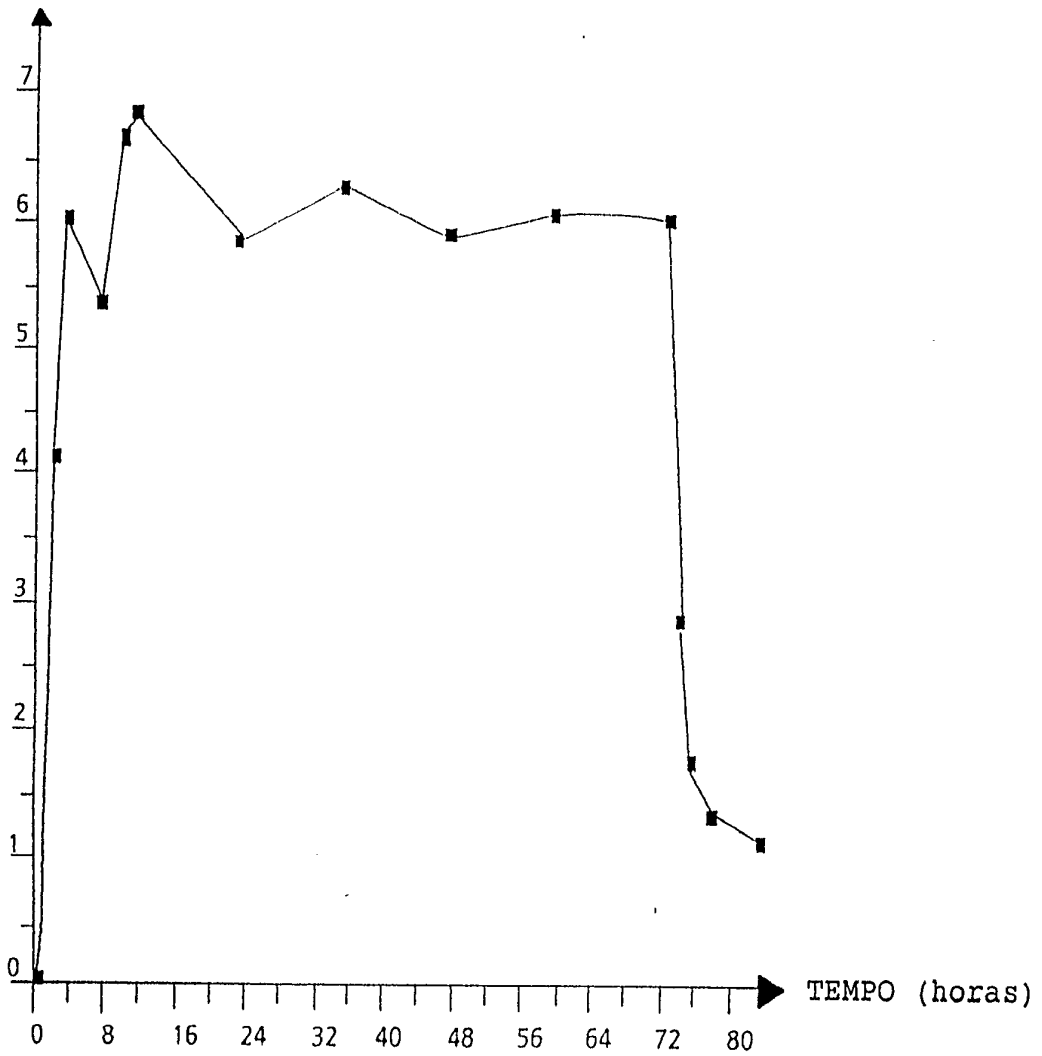
Os resultados da absorção do piribedilo estão indicados no esquema I

A velocidade da curva do esquema I demonstra que para um dado dispositivo transdérmico, a concentração plasmática de piribedilo é constante durante as 72 horas de aplicação do dispositivo e que se estabeleceu muito rapidamente

ESQUEMA I

Absorção transcutânea do piribedilo

CONCENTRAÇÃO DO PIRIBEDILO (ng.ml⁻¹. PLASMA)





R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Sistema matricial autoadesivo destinado à libertação prolongada de piribedilo por via transcutânea, útil no tratamento das perturbações psicocomportamentais da senescência cerebral, dos acidentes vasculares cerebrais, do estremeamento de repouso extrapiramidal, dos acidentes isquêmicos retinianos, das perturbações coleovestibulares de origem isquêmica e das manifestações da arterite dos membros inferiores, caracterizado pelo facto de ser constituído por uma película de suporte oclusiva revestida com uma matriz autoadesiva recoberta com uma película protectora da pele.

2.- Sistema matricial autoadesivo de piribedilo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o esqueleto polimérico da matriz ser constituído por um silicone elastomérico de qualidade médica no qual se dispersou o piribedilo e eventualmente promo-

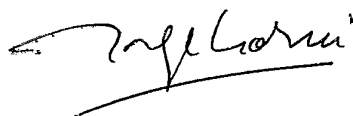
tores de absorção.

3.- Sistema matricial autoadesivo de piribedilo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se tornar a matriz autoadesiva mediante incorporação de um segundo silicone elastomérico em solução no seio de um dissolvente orgânico.

4.- Sistema matricial autoadesivo de piribedilo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a reticulação do esqueleto polimérico da matriz se realizar mediante passagem sob um dispositivo com radiação infravermelha.

5.- Sistema matricial autoadesivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de permitir a libertação prolongada de piribedilo durante um período compreendido entre 1 e 7 dias,

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



RESUMO

=====

"SISTEMA MATRICIAL AUTOADESIVO DESTINADO
À LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE PIRIBEDILO
POR VIA TRANSCUTÂNEA"

Descreve-se um sistema matricial autoadesivo destinado à libertação prolongada de piribedilo por via transcutânea, caracterizado pelo facto de ser constituído por uma película de suporte oclusiva revestida com uma matriz autoadesiva recoberta com uma película protectora da pele.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial: