

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

(22) Data de pedido: 2002.04.30	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 2, AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653 LUXEMBOURG	LU
(30) Prioridade(s): 2001.05.01 US 287875 P 2001.05.22 US 292537 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2009.05.27	(72) Inventor(es): BENJAMIN OSHLACK BRUCE E. REIDENBERG JAMES P. CASSIDY RICHARD S. SACKLER LINO TAVARES	US US US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2011.11.16 008/2012	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **SISTEMAS TRANSDÉRMICOS QUE CONTÊM OPIÓIDES QUE RESISTEM A VIOLAÇÃO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA FORMA DE DOSAGEM TRANSDÉRMICA (FIG. 1-3) QUE COMPREENDE PELO MENOS UM COMPONENTE DE ACTIVAÇÃO E PELO MENOS UM COMPONENTE DE DESACTIVAÇÃO. A FORMA DE DOSAGEM (FIG. 1-3) LIBERTA O COMPONENTE DE DESACTIVAÇÃO APÓS RUPTURA DA FORMA POSOLÓGICA (FIG. 1-3) PREVENINDO OU DIFICULTANDO ASSIM O USO INDEVIDO DO COMPONENTE ACTIVO NELA CONTIDO (FIG. 1-3).

RESUMO**"SISTEMAS TRANSDÉRMICOS QUE CONTÊM OPIÓIDES QUE RESISTEM A VIOLAÇÃO"**

A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem transdérmica (Fig. 1-3) que compreende pelo menos um componente de activação e pelo menos um componente de desactivação. A forma de dosagem (Fig. 1-3) liberta o componente de desactivação após ruptura da forma posológica (Fig. 1-3) prevenindo ou dificultando assim o uso indevido do componente activo nela contido (Fig. 1-3).

DESCRIÇÃO

"SISTEMAS TRANSDÉRMICOS QUE CONTÊM OPIÓIDES RESISTENTES A VIOLAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a um artigo ou produto ("article") inviolável e a uma forma posológica ou forma de dosagem ("dosage form") transdérmica que nesse artigo impede o uso indevido do medicamento. A forma posológica inclui pelo menos um componente de desactivação ("inactivating agent") que é libertado quando se utiliza indevidamente o produto ou a forma posológica. Preferivelmente, o componente de desactivação é um agente de reticulação que liga em rede ou degrada o medicamento inserido no interior do produto ou penso ("patch") transdérmico. Contudo, o componente de desactivação não é administrado ao doente por via transdérmica. Além disso, o produto ou penso pode incluir ainda um antagonista, por exemplo, um antagonista opióide, para reduzir o mau uso do medicamento na forma posológica.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Formas posológicas transdérmicas são formas posológicas apropriadas para administração de muitos e diferentes componentes úteis activos sob o ponto de vista terapêutico, incluindo, embora sem carácter limitativo, analgésicos como, por exemplo, analgésicos opióides. Analgésicos opióides característicos incluem, embora sem carácter limitativo, fentanilo, buprenorfina, etorfinas, e outros narcóticos de elevada potência. Fármacos não opióides característicos que se administram por via transdérmica são antieméticos

(escopolamina), agentes cardiovasculares (nitratos e clonidina) e hormonas (estrogénio e testosterona).

A forma posológica transdérmica mais comum representa um sistema transdérmico de difusão dirigida (adesivo transdérmico) que utiliza ou um reservatório para líquidos ou um sistema de fármacos em matrizes adesivas. Outras formas posológicas transdérmicas incluem, embora sem carácter limitativo, geles tópicos, loções, pomadas, sistemas e dispositivos transmucosais, e sistema de administração iontoforética (difusão eléctrica).

As formas posológicas transdérmicas são especialmente úteis para libertação controlada e libertação constante de componentes activos. Contudo, muitas formas posológicas, e principalmente as destinadas a libertação controlada e constante de componente(s) activo(s), contêm grandes quantidades desses componentes activos, geralmente muitas vezes a dose real absorvida. Frequentemente, a forma posológica contém um excesso de componente activo ou fornece menos do que a quantidade total do seu componente activo ao indivíduo a tratar. Isso origina que uma certa quantidade do componente activo perdure na forma posológica após a utilização. Ambas a forma posológica não usada e a porção de componente activo que permanece na forma posológica após utilização sujeitam-se a eventual violação ilícita, especialmente se o componente activo é um narcótico ou uma substância controlada. Por exemplo, as formas posológicas utilizadas que contêm opióides em excesso ou novos opióides podem ser violadas por um abusador de drogas mediante mastigação ou extracção. Mesmo a eliminação rigorosa das formas posológicas utilizadas pode não ser totalmente eficaz

na prevenção da violação, especialmente em casos de adesão irregular ou parcial.

A Patente de invenção norte-americana Nº 5 149 538 concedida a Granger *et al.* ("Granger") relata uma forma posológica para administração transdérmica de opióides que tende a resistir ao mau uso.

A Patente de invenção internacional WO 97/04835 descreve um sistema transdérmico para administração de uma substância através da pele, incluindo esse sistema um reservatório com a substância a administrar como um agonista bem como um antagonista associado. O sistema inclui igualmente pelo menos um eléctrodo que é polarizado, quando se utiliza o sistema transdérmico, de forma que apenas o agonista penetra na pele.

A Patente de invenção norte-americana 5 236 714 diz respeito a composições e formas de dosagem para administração de substâncias vulneráveis à exploração e ao mau trato ("abusable"). Diz-se que as composições e as formas de dosagem apresentam um potencial reduzido relativamente a abuso ou danificação sem redução dos efeitos terapêuticos ou benéficos da substância vulnerável à exploração e ao mau trato.

A Patente de invenção internacional WO 99/32120 diz respeito a um processo para reduzir o eventual abuso de uma forma de dosagem oral de um analgésico opióide, em que se associa uma quantidade eficaz sob o ponto de vista analgésico de um agonista opióide eficaz por via oral com um antagonista opióide sob uma forma de dosagem oral o qual necessitaria de pelo menos um processo de extracção de duas fases para se separar do agonista opióide, em que a quantidade incluída de

antagonista opióide é suficiente para compensar os efeitos opióides se extraído juntamente com o agonista opióide e administrado por via parentérica.

Há necessidade de uma forma posológica transdérmica que seja menos susceptível a violação mediante o uso indevido do componente activo não utilizado em uma nova unidade posológica ou em uma unidade posológica usada, isto é, do componente activo residual.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1. Um modelo esquemático de um sistema transdérmico de Fentanilo onde o antagonista e o Fentanilo se encontram em camadas separadas.

Figura 2. Um modelo esquemático de um sistema transdérmico de Fentanilo onde se fixam o antagonista e o agente que forma uma barreira ("barrier") sobre a película de suporte ("backing film").

Figura 3. Um modelo esquemático de um sistema transdérmico de Fentanilo onde o antagonista revestido/complexado se apresenta em uma matriz adesiva/de Fentanilo

RESUMO DA INVENÇÃO

Constitui um objectivo da presente invenção preparar uma forma de dosagem transdérmica, por exemplo, um adesivo transdérmico, em que a forma de dosagem inclui pelo menos um componente de activação e pelo menos um componente de desactivação. O componente de desactivação é libertado apenas quando a forma de dosagem é solubilizada, danificada ("opened"), mastigada e/ou cortada em fragmentos, mas não é administrado ao doente por via transdérmica.

Consequentemente, o produto ou a composição impede ou dificulta o uso indevido do componente activo incluído na forma de dosagem transdérmica. De acordo com uma forma de realização preferida, o componente de desactivação é um agente de reticulação. Em uma outra forma de realização, escolhe-se o agente de reticulação no grupo constituído por agentes de polimerização, fotoiniciadores, e aldeídos (por exemplo, uma solução aquosa de formol (formalina)). Preferivelmente, escolhe-se o agente de polimerização no grupo constituído por um(a) diisocianato, peróxido orgânico, diimida, diol, triol, epóxido, cianoacrilato, e um monómero activado por UV. De acordo com uma forma de realização adicional, a forma de dosagem inclui ainda um antagonista, de preferência um antagonista opióide.

A presente descrição detalhada descreve um produto de dosagem transdérmico ou uma composição de dosagem transdérmica que compreende (1) uma matriz que inclui pelo menos um componente activo e (2) microesferas que encerram pelo menos um componente de desactivação, em que as microesferas se misturam no interior da matriz. As microesferas podem ainda conter um antagonista. De acordo com uma forma de realização específica, as microesferas consistem em pequeníssimas microesferas de polissacáridos, microesferas de amido, microesferas de polilactato, ou lipossomas. De acordo com uma outra forma de realização, as microesferas dissolvem-se após o contacto com um solvente aquoso ou um solvente não aquoso.

A presente descrição detalhada descreve um produto de dosagem transdérmico ou uma composição de dosagem transdérmica que compreende (1) uma matriz que inclui pelo menos um componente activo e (2) um polímero complexado com

pelo menos um componente de desactivação. De acordo com uma outra forma de realização, o polímero pode também complexar-se com pelo menos um antagonista. De acordo com uma forma de realização específica, o polímero é um polímero estireno/divinil-benzeno reticulado. Eventualmente o polímero pode ligar-se a um suporte sólido, como uma resina. De acordo com uma outra forma de realização, o componente de desactivação e o antagonista separam-se do complexo formado com o polímero no seio de um solvente iónico.

A presente invenção considera ainda um artigo de dosagem transdérmico que compreende (1) uma primeira camada que inclui pelo menos um componente activo, (2) uma camada de desactivação que inclui pelo menos um componente de desactivação, e (3) uma membrana solúvel em um solvente ou uma camada solúvel em um solvente. De acordo com uma outra forma de realização, a camada de desactivação compreende ainda um antagonista. De acordo com uma forma de realização específica, a membrana solúvel em um solvente ou a camada solúvel em um solvente consiste em hidroxietilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. De acordo com uma outra forma de realização, o solvente é água.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção proporciona uma forma de dosagem transdérmica, por exemplo, um penso ou uma composição transdérmico(a), em que a forma de dosagem inclui pelo menos um componente de desactivação. A forma de dosagem pode encerrar ainda pelo menos um antagonista. O componente de desactivação e o antagonista podem estar presentes em zonas diferentes da forma de dosagem ou podem estar presentes sob a forma de uma associação. A associação do componente de

desactivação e do antagonista pode incluir-se em qualquer parte da forma de dosagem transdérmica, tal como em um revestimento adesivo presente em um adesivo transdérmico. O componente de desactivação e/ou o antagonista são libertados apenas quando a forma de dosagem é solubilizada, desmembrada ("opened"), mastigada ou cortada em fragmentos. O componente de desactivação e o antagonista são sequestrados no interior da forma de dosagem transdérmica e não são administrados ao doente por via transdérmica. Consequentemente, durante a armazenagem e a utilização regulamentar, o componente de desactivação e o antagonista não se encontram em contacto directo ou não se encontram em contacto adequado com o componente de activação para tornar inactivo o componente activo. Contudo, quando a forma de dosagem é utilizada indevidamente com o propósito de ser violada, como por exemplo, é mastigada, mergulhada em um soluto, submetida a extracção, fumada, ou similar, o componente de desactivação e/ou o antagonista são libertados. O componente de desactivação poderá degradar o ou ligar-se em rede (cross-link) com o fármaco ou componente activo para reduzir a sua eficácia. Adicionalmente, o antagonista bloqueará os efeitos produzidos pelo componente de activação. A presente invenção refere ainda processos de preparar essas formas de dosagem resistentes à violação.

As formas de dosagem transdérmicas podem classificar-se em artigos de dosagem transdérmicos e composições de dosagem transdérmicas. O artigo de dosagem transdérmico mais comum é um sistema transdérmico de difusão dirigida (penso transdérmico) que utiliza ou um reservatório para líquidos ou um sistema de fármacos em matrizes adesivas. Composições de dosagem transdérmicas incluem, embora sem carácter limitativo, geles tópicos, loções, pomadas, sistemas e

dispositivos transmucosais, e sistema de libertação iontoforética (difusão eléctrica). Preferivelmente, a forma de dosagem transdérmica é um penso transdérmico. A forma de dosagem contém ambos os componentes, pelo menos um componente activo e pelo menos um primeiro componente de desactivação.

Quando utilizada na presente invenção, a expressão "componente activo" ou "componente de activação" aplica-se a um composto que origina um efeito farmacológico que provoca uma alteração fisiológica. Exemplos não limitativos de componentes activos que se podem utilizar na presente invenção são o fentanilo, a buprenorfina, a etorfina e opióides aparentados de potência adequada para permitir utilização transdérmica, ou uma qualquer das suas associações. Fármacos não opióides que se podem utilizar incluem, embora sem carácter limitativo, antieméticos (escopolamina), agentes cardiovasculares (nitratos e clonidina) e hormonas (estrogénio e testosterona). De acordo com uma forma de realização específica da presente invenção, o componente activo é um opióide analgésico utilizado no tratamento da dor. Mais preferivelmente, o componente activo é o fentanilo.

Quando utilizado na presente invenção, o termo "antagonista" aplica-se a um composto que torna o componente activo indisponível para originar um efeito farmacológico. Por outras palavras, o antagonista, por si próprio, não origina um efeito farmacológico, mas bloqueia os efeitos do componente activo. De acordo com uma forma de realização específica, o antagonista reage com o mesmo receptor com que reage o componente activo e inibe a interacção do componente activo com o receptor. Exemplos não limitativos de antagonistas incluem anticorpos que neutralizam os opióides;

antagonistas narcóticos como a naloxona, a naltrexona e o nalmeveno; agentes disfóricos ou irritantes como a escopolamina, a cetamina, a atropina ou o óleo de mostarda; ou uma qualquer das suas associações. De acordo com uma forma de realização preferida, o antagonista é a naloxona ou a naltrexona.

Quando utilizada na presente invenção, a expressão "componente de desactivação" aplica-se a um composto que desactiva ou liga o medicamento em rede ("crosslinks"), de modo a reduzir uma eventual violação da forma de dosagem transdérmica. Exemplos não limitativos de componentes de desactivação incluem, embora sem carácter limitativo, agentes de polimerização, fotoiniciadores, e formalina. Exemplos de agentes de polimerização incluem diisocianatos, peróxidos, diimidaz, dióis, trióis, epóxidos, cianoacrilatos, e monómeros activados por UV.

Sistemas de Dosagem Transdérmicos

A presente invenção considera qualquer forma de dosagem que seja capaz de sequestrar um componente de desactivação e permita a libertação desses componentes em casos de mau uso. Esses sistemas podem comportar ainda um antagonista. Tais sistemas de dosagem transdérmicos incluem, embora sem carácter limitativo, sistemas baseados em solventes, sistemas baseados na concentração iónica, e sistemas que formam uma barreira.

Para libertar o componente de desactivação apenas através do contacto com solventes específicos pode utilizar-se um sistema baseado em solventes. Tais solventes incluem, embora sem carácter limitativo, uma solução salina, um éter, dimetilfurano, um álcool, clorofórmio, acetona, benzeno,

dimetilformamida, cloreto de metileno, tolueno, formaldeído, acetato de etilo, celusolve; agentes cosméticos tais como, removedor de verniz para unhas e glicerina; agentes de pintura/impressão tais como metil-etil-cetona, espíritos minerais, essência de terebentina; combustíveis tais como, gasolina e querosene; líquidos de limpeza a seco; ou um solvente aquoso muito semelhante à saliva. O sistema baseado em solventes é formado por pequeníssimas microesferas que são porosas em relação aos solventes. As microesferas que se podem utilizar na presente invenção incluem, embora sem carácter limitativo, pequeníssimas microesferas de polissacáridos; microesferas de amido; microesferas de polilactato; microesferas de polilactato/gluconato [PLGA ("poly(lactic-co-glycolic acid"))]; microesferas preparadas a partir de materiais catalisadores microporosos baseados em minerais tais como zeólitos, alumina, hidroxiapatita, e sílica; microesferas preparadas a partir de hidrogéis tais como óxido de polietileno, poliacrilamida, e polivinilpirrolidona; microesferas preparadas a partir de meios para cromatografia tais como resinas permutadoras de iões, microesferas, microesferas que se separam com base nas suas dimensões, e resinas de afinidade; microesferas preparadas a partir de géis naturais tais como quitosano, gelatina, celuloses, e agarose; e microesferas preparadas a partir de suportes/filtros porosos sinterizados tais como bronze, alumínio, e vidro. De acordo com uma forma de realização específica, as microesferas são pequeníssimas microesferas de polissacáridos; microesferas de amido ou microesferas de polilactato. O sistema baseado em solventes podem utilizar também lipossomas. A libertação do componente de desactivação depende das propriedades químicas da microesfera ou do lipossoma que se utiliza na presente invenção. Por exemplo, quando se utilizam microesferas de

amido, o componente de desactivação liberta-se quando entra em contacto com um meio ambiente aquoso.

Para libertar preferencialmente o componente de desactivação quando entra em contacto com um solvente iónico pode utilizar-se um sistema baseado na concentração iónica. Em um tal sistema, o componente formará um complexo ou ligar-se-á a uma resina permutadora presente na forma de dosagem. A resina pode apresentar toda e qualquer forma conhecida na arte. A resina permutadora pode comportar pelo menos uma resina escolhida no grupo constituído por estireno/divinil-benzeno, uma matriz acrílica com grupos funcionais aniónicos e/ou catiónicos, e uma matriz de sílica com grupos funcionais aniónicos e/ou catiónicos. Preferivelmente a resina é um polímero estireno/divinil-benzeno reticulado ou uma resina permutadora de catiões, por exemplo, Amberlite IR-122. Grupos funcionais podem incluir, embora sem carácter limitativo, $R-CH_2N^+(CH_3)_3$; $R-CH_2N^+(CH_3)_2C_2H_4OH$; $R-SO_3^-$; $R-CH_2N^+H(CH_3)_2$; $R-CH_2COO^-$; $R-COO^-$; e $R-CH_2N(CH_2COO)_2$. Quando se faz contactar a forma de dosagem com um solvente iónico, tal como um álcool ou a água, o componente será libertado. De acordo com uma forma de realização, o solvente é composto por etanol e água. De acordo com uma forma de realização específica, a concentração iónica do solvente necessária para libertar o primeiro componente de desactivação é cerca de 100 mEq/litro. Para posterior garantia de separação na saliva, pode ainda estruturar-se a resina de modo a realizar-se a separação pelas enzimas salivares tais como, embora sem carácter limitativo, a amilase salivar.

Um sistema baseado em camadas consta de uma forma de dosagem na qual o componente activo e o componente de desactivação estão presentes em camadas diferentes dessa

forma de dosagem. Por exemplo, o componente activo ocorre em uma primeira camada da matriz e o componente de desactivação ocorre em uma camada de desactivação da matriz da forma de dosagem ou vice-versa. As camadas podem ser separadas por uma barreira, tal como uma camada solúvel em solventes ou uma membrana solúvel em solventes. A barreira pode ser solúvel em éter, dimetilfurano, álcool, clorofórmio, acetona, benzeno, dimetilformamida, cloreto de metileno, tolueno, formaldeído, acetato de etilo, celusolve; agentes cosméticos tais como removedor do verniz de unhas e glicerina; agentes de pintura/impressão tais como, metil-etil-cetona, espíritos minerais, terebentina; combustíveis tais como, gasolina e querosene; líquidos de limpeza a seco; ou um solvente aquoso muito semelhante à saliva. De acordo com uma forma de realização específica, a barreira é solúvel em água, álcool, éter, clorofórmio, e dimetilfurano. A barreira pode consistir em um qualquer material conhecido na arte, como uma película de celulose. A barreira pode assumir a forma de uma camada adesiva, como, embora sem carácter limitativo, uma camada de (hidro)gele, uma película baseada em polímeros, um suporte tecido ou não tecido, um material esponjoso poroso, partículas ou microesferas revestidas dispersas. Adicionalmente, pode proteger-se a barreira utilizando uma película de suporte ("release liner") de poli(etileno-terftalato) {PET[poly(ethylene terephthlate)]}. A presente invenção considera também formas de dosagem em que o componente de desactivação é um reservatório. Como discutido anteriormente, um antagonista pode também estar presente na camada de desactivação.

Um penso transdérmico criado de acordo com a presente invenção pode produzir-se em três formas diferentes. De acordo com uma forma de realização, uma matriz que compreende

o componente de desactivação reveste como uma camada uma película de suporte. Em seguida aplica-se o componente activo como uma camada sobre essa matriz. Essa forma de dosagem compreende depois eventualmente uma barreira, uma camada adesiva, e uma película de suporte de PET. De acordo com uma outra forma de realização, o componente de desactivação aplica-se como uma camada sobre uma película de suporte. Essa camada separa-se depois de uma matriz que compreende o componente activo por meio de uma camada solúvel em água. Em seguida essa forma de dosagem compreende eventualmente uma camada adesiva e uma película de suporte de PET. De acordo com uma outra forma de realização, uma matriz que compreende o componente activo e o componente de desactivação aplica-se como revestimento sobre uma película de suporte. Essa matriz pode incluir eventualmente um adesivo. Essa forma de dosagem pode comportar ainda uma barreira, um adesivo, e uma película de suporte de PET.

Processos para a Preparação de Sistemas de Dosagem Transdérmicos

O componente de desactivação e o antagonista podem incorporar-se na forma de dosagem transdérmica utilizando todos e quaisquer processos que se conhecem na arte. A presente invenção especifica poucos dos processos preferidos para incorporação do primeiro componente de desactivação no seio da forma de dosagem. Adicionalmente discutidos são os processos propostos de como as formulações poderão impedir a violação da forma de dosagem.

Sistema baseado em Solventes

Em um processo, pequeníssimas microesferas de polissacáridos são impregnadas com pelo menos um componente de desactivação. As microesferas serão efectivamente misturadas no interior (a) da matriz do componente activo ou seja serão distribuídas sobre a superfície do artigo de dosagem transdérmico ou (b) da composição de dosagem transdérmica. As microesferas que se podem utilizar na invenção incluem, embora sem carácter limitativo, pequeníssimas microesferas de polissacáridos; microesferas de amido; microesferas de polilactato; microesferas preparadas a partir de materiais catalisadores microporosos baseados em minerais como zeólitos, alumina, hidroxiapatita, e sílica; microesferas preparadas a partir de hidrogeles como óxido de polietileno, poliácridamida, e polivinilpirrolidona; microesferas preparadas a partir de meios para cromatografia como resinas permutadoras de iões, microesferas que se separam com base nas suas dimensões, e resinas de afinidade; microesferas preparadas a partir de geles naturais tais como quitosano, gelatina, celulosas, e agarose; e microesferas preparadas a partir de suportes/filtros porosos sinterizados tais como bronze, alumínio, e vidro. De acordo com uma forma de realização específica, as microesferas são pequeníssimas microesferas de polissacáridos; microesferas de amido; e microesferas de polilactato. A microesfera pode ainda impregnar-se com pelo menos um antagonista. O componente de desactivação e o antagonista libertar-se-ão quando se coloca o artigo ou a composição em um meio ambiente aquoso, tal como quando a forma de dosagem é mastigada ou submetida a extracção.

Em um outro processo, impregnam-se microesferas de amido com pelo menos um componente de desactivação. Essas microesferas serão susceptíveis a quaisquer enzimas que

estejam presentes na saliva, como a amilase salivar. Adicionalmente, as microesferas podem ser susceptíveis à humidade proporcionada pela saliva. Essa humidade poderá dissolver as microesferas. Essas microesferas misturar-se-ão no seio (a) da matriz do componente activo presente sobre a superfície do artigo de dosagem transdérmico ou (b) da composição de dosagem transdérmica. Essas microesferas poderão dissolver-se por acção da humidade ou das enzimas salivares quando se submete o artigo ou a composição à saliva por meio da sua colocação na boca ou sublingual ou quando se engole. As microesferas de amido podem ainda impregnar-se com pelo menos um antagonista.

Em um processo adicional, poderão incorporar-se na estrutura real das microesferas camadas de pelo menos um componente de desactivação. Essas microesferas poderão misturar-se no interior (a) da matriz do componente activo presente sobre a superfície do artigo de dosagem transdérmico ou (b) da composição de dosagem transdérmica. As microesferas que se podem utilizar na presente invenção incluem, embora sem carácter limitativo, pequeníssimas microesferas de polissacáridos; microesferas de amido; microesferas de polilactato; microesferas preparadas a partir de materiais catalisadores microporosos baseados em minerais como zeólitos, alumina, hidroxiapatita, e sílica; microesferas preparadas a partir de hidrogeles como óxido de polietileno, poliacrilamida, e polivinilpirrolidona; microesferas preparadas a partir de meios para cromatografia como resinas permutadoras de iões, microesferas que se separam com base nas suas dimensões, e resinas de afinidade; microesferas preparadas a partir de geles naturais tais como quitosano, gelatina, celulosas, e agarose; e microesferas preparadas a partir de suportes/filtros porosos sinterizados tais como

bronze, alumínio, e vidro. De acordo com uma forma de realização específica, as microesferas são microesferas de polissacáridos e microesferas de poliacetato. Em um outro processo, incorpora-se nas microesferas um antagonista. As camadas que se incorporam no seio das microesferas podem representar diferentes formas (por exemplo, o cloridrato, a forma básica) do componente de desactivação e/ou do antagonista. Essas microesferas podem solubilizar-se em um meio aquoso ou não aquoso.

Em um processo misturam-se lipossomas que compreendem pelo menos um componente de desactivação no seio da (a) matriz do componente activo presente sobre a superfície do artigo de dosagem transdérmico ou (b) da composição de dosagem transdérmica. De acordo com uma forma de realização, está também presente um antagonista. Os lipossomas podem ser simples (sem proteínas) ou guarnechos nos poros (com proteínas). Os lipossomas podem preparar-se utilizando qualquer processo conhecido na arte. Os lipossomas guarnechos nos poros podem construir-se com sondas moleculares proteínáceas que poderão libertar o primeiro componente de desactivação e o segundo componente de desactivação mediante exposição a um solvente aquoso. Comparativamente, os lipossomas simples poderão libertar o componente de desactivação e o antagonista quando ou expostos a solventes não aquosos ou quando expostos a solventes aquosos e realmente submetidos a violência.

Sistema Baseado na Concentração Iónica

Para preparar um sistema de dosagem transdérmico alternativo pode utilizar-se uma resina permutadora de catiões aceite sob o ponto de vista farmacêutico. A resina

pode apresentar-se sob qualquer forma conhecida na arte. A resina permutadora pode comportar pelo menos uma resina escolhida no grupo constituído por estireno/divinil-benzeno, uma matriz acrílica com grupos funcionais aniónicos e/ou catiónicos, e uma matriz de sílica com grupos funcionais aniónicos e/ou catiónicos. Preferivelmente a resina é um polímero reticulado de estireno/divinil-benzeno, uma resina permutadora de catiões, por exemplo Amberlite IR-122, ou uma resina permutadora de aniões, por exemplo Amberlite IRA-900. Os grupos funcionais podem incluir, embora sem carácter limitativo, $R-CH_2N^+(CH_3)_3$; $R-CH_2N^+(CH_3)_2C_2H_4OH$; $R-SO_3^-$; $R-CH_2N^+H(CH_3)_2$; $R-CH_2COO^-$; $R-COO^-$; e $R-CH_2N(CH_2COO)_2$. Eventualmente a resina pode ligar-se à superfície de um artigo de dosagem transdérmico, como um penso transdérmico. O polímero estireno/divinil-benzeno formar um complexo ou ligar-se a formas básicas do componente de desactivação. De acordo com uma forma de realização, um antagonista forma um complexo. Na presença de um meio ambiente extremamente aniónico, como a saliva, o componente de desactivação e o antagonista serão libertados. Comparativamente, uma resina que se liga a uma forma acídica do componente de desactivação e ao antagonista, tal como uma resina permutadora aniónica por exemplo Amberlite IRA-900, poderá libertar os componentes em um meio ambiente extremamente catiónico, tal como suco gástrico. O suco gástrico pode estar presente no esófago, estômago, ou duodeno.

Sistema Baseado em Camadas

Nesse sistema, utiliza-se em uma face do artigo de dosagem transdérmico uma camada de pelo menos um componente de desactivação. Essa camada pode ainda conter um antagonista. Essa camada pode em seguida separar-se do

componente activo utilizando uma camada solúvel em solventes ou uma membrana microporosa permeável a solventes. De acordo com uma forma de realização específica, o solvente é a água. A camada solúvel na água pode incluir qualquer substância que seja solúvel em um solvente específico, como a hidroxietilcelulose e a hidroxipropilmetilcelulose. A camada do componente de desactivação pode adaptar-se à forma de dosagem transdérmica utilizando qualquer processo conhecido na arte. De acordo com uma forma de realização, o componente de desactivação pode adequar-se à forma de dosagem utilizando tecnologia de impressão tridimensional. Uma vez colocada a camada de desactivação na forma de dosagem, coloca-se a membrana ou a camada solúvel em contacto com ela. Utilizando qualquer processo aplica-se depois o componente activo na membrana ou camada solúvel. Quando se coloca a forma de dosagem no seio de um solvente aquoso, a membrana ou camada solúvel pode dissolver-se e liberta-se o componente de desactivação.

Composições Farmacêuticas

Os compostos de acordo com a presente invenção podem formular-se formando uma composição farmacêutica. Essa composição farmacêutica pode incluir também aditivos, como um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, um conservante, um corante, um aglutinante, um agente suspensor, um agente dispersante, um corante, um desagregante, um excipiente, um diluente, um lubrificante, um plastificante, um óleo comestível ou qualquer associação de qualquer dos anteriores.

Veículos apropriados aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem, embora sem carácter limitativo, etanol;

água; glicerol; gele de aloé vera; alantoína; glicerina; óleos contendo vitaminas A e E; parafina líquida; PPG-2 miristil éter propionato; óleos vegetais e solketal.

Aglutinantes apropriados incluem, embora sem carácter limitativo, amido; gelatina; açúcares naturais, como glucose, sacarose e lactose; edulcorantes extraídos do milho; gomas naturais e sintéticas, como acácia, tragacanta, goma vegetal, e alginato de sódio; carboximetilcelulose; polietilenoglicol; ceras; e outros iguais.

Desagregantes apropriados incluem, embora sem carácter limitativo, amidos como amido de milho, metilcelulose, agar, bentonite, goma xantano e outros iguais.

Lubrificantes apropriados incluem, embora sem carácter limitativo, oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e outros iguais.

Um agente suspensor apropriado é, embora sem carácter limitativo, a bentonite.

Agentes dispersantes e suspensores apropriados incluem, embora sem carácter limitativo, gomas sintéticas e naturais, como gomas vegetais, tragacanta, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, polivinilpirrolidona e gelatina.

Óleos comestíveis apropriados incluem, embora sem carácter limitativo, óleo de sementes de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco e óleo de amendoim.

Exemplos de aditivos adicionais incluem, embora sem carácter limitativo, sorbitol; talco; ácido esteárico; e fosfato dicálcico.

Formas de Dosagem Unitárias

As composições farmacêuticas podem formular-se como formas de dosagem unitárias, tal como atomizadores (“sprays”) capazes de formarem um aerossol de dose regulada ou de líquidos, gotas; geles tópicos; cremes tópicos; loções; pomadas; sistemas e dispositivos transmucosais; sistema de libertação iontoforético (difusão eléctrica), e pensos transdérmicos.

As preparações tópicas contêm de um modo especial um agente suspensor e eventualmente, um agente antiespuma. Tais preparações tópicas podem ser “drenches” líquidos, soluções alcoólicas, purificadores tópicos, cremes de limpeza, geles dérmicos, loções dérmicas, e champôs em formulações de cremes ou geles (incluindo, embora sem carácter limitativo, soluções e suspensões aquosas).

Administração

As formas de dosagem de acordo com a presente invenção podem utilizar-se para tratar diversas situações que dependem do fármaco incorporado na forma de dosagem. De acordo com uma forma de realização preferida, o fármaco utiliza-se para tratar a dor. As formas de dosagem de acordo com a presente invenção podem administrar-se individualmente em doses

adequadas definidas através de testes regulares a fim de se obter uma actividade perfeita ao mesmo tempo que se reduz ao mínimo qualquer eventual toxicidade.

A quantidade de componente activo em uma forma de dosagem dependerá das necessidades e das características do doente como, por exemplo, altura, peso, idade e género. Os peritos na especialidade podem determinar tais quantidades utilizando processos como a produção de uma matriz de quantidades e efeitos. Contudo, tais quantidades devem inserir-se nas quantidades capazes de obterem os resultados procurados através da forma de dosagem. Por exemplo, a quantidade de um componente activo analgésico opióide nessa forma de dosagem deverá ser a quantidade capaz de proporcionar analgesia a um doente durante o período de tempo para o qual a forma de dosagem se destina a ser utilizada.

As quantidades do componente activo de desactivação e do antagonista dependerão do componente activo e da quantidade de componente activo residual que é expectável em uma determinada forma de dosagem. Os peritos na especialidade podem determinar também tais quantidades utilizando processos tais como o da produção de uma matriz de quantidades e efeitos. Contudo, tais quantidades devem ser as quantidades capazes de obterem os resultados expectáveis, isto é, a desactivação do componente activo residual ou a conversão em indesejável de um fármaco de abuso atractivo.

Processos de Verificação de Artigos e de Composições Transdérmicas (as)

Na presente invenção, para avaliar a inviolabilidade pode utilizar-se qualquer processo. De acordo com uma forma

de realização específica, o componente activo extrai-se do artigo ou da composição transdérmico(a) com um solvente. Tais solventes incluem, embora sem carácter limitativo, uma solução salina, éter, dimetilfurano, álcool, clorofórmio, acetona, benzeno, dimetilformamida, cloreto de metileno, tolueno, formaldeído, acetato de etilo, celusolve; agentes cosméticos tais como, removedor de verniz para as unhas e glicerina; agentes de pintura/impressão tais como, metil-etil-cetona, espíritos minerais, terebentina; combustíveis como, por exemplo, gasolina e querosene; líquidos de limpeza a seco; ou um solvente aquoso muito semelhante à saliva. Após a extracção, calcula-se o componente activo presente no solvente e no artigo ou na composição utilizando qualquer processo conhecido na arte. Tais processos incluem, determinações com espectrofotómetro de infravermelho ou de ultravioleta/visível, técnicas cromatográficas como, por exemplo, cromatografia líquida de alta resolução ou cromatografia gasosa. A técnica deverá identificar e quantificar o componente activo no tampão fosfato e na composição ou no artigo.

De acordo com uma forma de realização específica, o artigo transdérmico separar-se-á mecanicamente. A um cirurgião de pequenos animais proporcionar-se-ão os diagramas esquemáticos do artigo transdérmico em ensaio. O cirurgião, utilizando instrumentos da sala de operações, dissecará seguidamente o penso para separar o material que contém o componente activo do que contém o componente de desactivação. Ao cirurgião poderão fornecer-se os adesivos para esta prática. O ensaio pode ser sincronizado. Após a separação, realizar-se-ão análises químicas nos materiais separados para determinar o grau de sucesso. Nas análises químicas pode utilizar-se qualquer processo conhecido na arte. Tais

processos incluem, determinações com espectrofotómetro de infravermelho ou de ultravioleta/visível, técnicas cromatográficas como, por exemplo, cromatografia líquida de alta resolução ou cromatografia gasosa

EXEMPLOS

A presente invenção compreender-se-á melhor através da informação dos Exemplos seguintes, que se referem como exemplificativos da presente invenção, e não como limitação.

EXEMPLO I: EXTRACÇÃO EM UM SOLVENTE QUE CONTEM ETANOL

Macera-se o penso transdérmico em 100 ml de um solvente contendo etanol a 75%. O penso é macerado durante 30 minutos. Os fármacos que estão presentes no solvente e no penso avaliam-se por cromatografia líquida de alta resolução.

EXEMPLO II: EXTRACÇÃO EM UM SOLVENTE QUE CONTEM ÉTER

Macera-se o penso transdérmico em 100 ml de um solvente contendo éter dietílico grau de reagente. Macera-se o penso durante 30 minutos. Os fármacos que estão presentes no solvente e no adesivo determinam-se por cromatografia líquida de alta resolução.

EXEMPLO III: SEPARAÇÃO MECÂNICA

A um cirurgião de pequenos animais proporcionar-se-ão os diagramas esquemáticos da forma de dosagem transdérmica. O cirurgião, utilizando instrumentos da sala de operações,

dissecará seguidamente o penso para separar o material que contem o componente activo do que contem o componente de desactivação. Ao cirurgião fornecem-se dois adesivos para esta prática. O limite de tempo para a experiência pretendida é 1 hora. Para verificar o grau de sucesso procede-se a uma análise química nos materiais separados. Os fármacos que se encontram presentes avaliam-se por cromatografia líquida de alta resolução.

EXEMPLO IV: EXTRACÇÃO DOS COMPONENTES EM UM SOLVENTE AQUOSO PARA DUPLICAR A SALIVA

Prepara-se um penso transdérmico, penso esse que consiste em um componente activo e um componente de desactivação. Coloca-se o penso em um recipiente cilíndrico que roda lentamente ("roller bottle"), com a superfície adesiva em contacto com o solvente. O solvente é uma solução de NaCl 0,5N que é tamponada até pH 6,4 com um tampão fosfato. No recipiente rotativo ("roller bottle") colocam-se aproximadamente 15 ml do solvente e em seguida submete-se a rotação a 20 rpm durante 30 minutos. Os fármacos que se encontram no solvente e no adesivo avaliam-se por cromatografia líquida de alta resolução.

A presente invenção não se apresenta limitada quanto ao seu âmbito devido às formas de realização específicas descritas na presente memória descritiva. De facto, a partir da descrição anterior e das figuras associadas, diversas modificações da presente invenção, além das descritas na presente memória descritiva, tornam-se evidentes para os peritos na especialidade. Tais modificações têm por finalidade cumprir o objectivo das reivindicações anexas.

A presente invenção proporciona um artigo para dosagem transdérmica ou uma composição para dosagem transdérmica que compreende uma matriz que abrange pelo menos um componente activo, e pelo menos um componente de desactivação, em que o componente de desactivação é um agente de reticulação que é libertado a partir da ruptura da forma de dosagem, em que ou o componente de desactivação, pelo menos um, está inserido em microesferas, em que as microesferas se misturam no interior da matriz, ou em que um polímero é complexado com o componente de desactivação, pelo menos um.

De acordo com uma outra forma de realização preferida a presente invenção proporciona um artigo para dosagem transdérmica que compreende uma primeira camada que abrange pelo menos um componente activo, uma camada de desactivação que compreende pelo menos um componente de desactivação, e uma membrana solúvel em um solvente ou uma camada solúvel em um solvente, em que se escolhe o componente de desactivação do grupo constituído por agentes de polimerização, fotoiniciadores, e formalina.

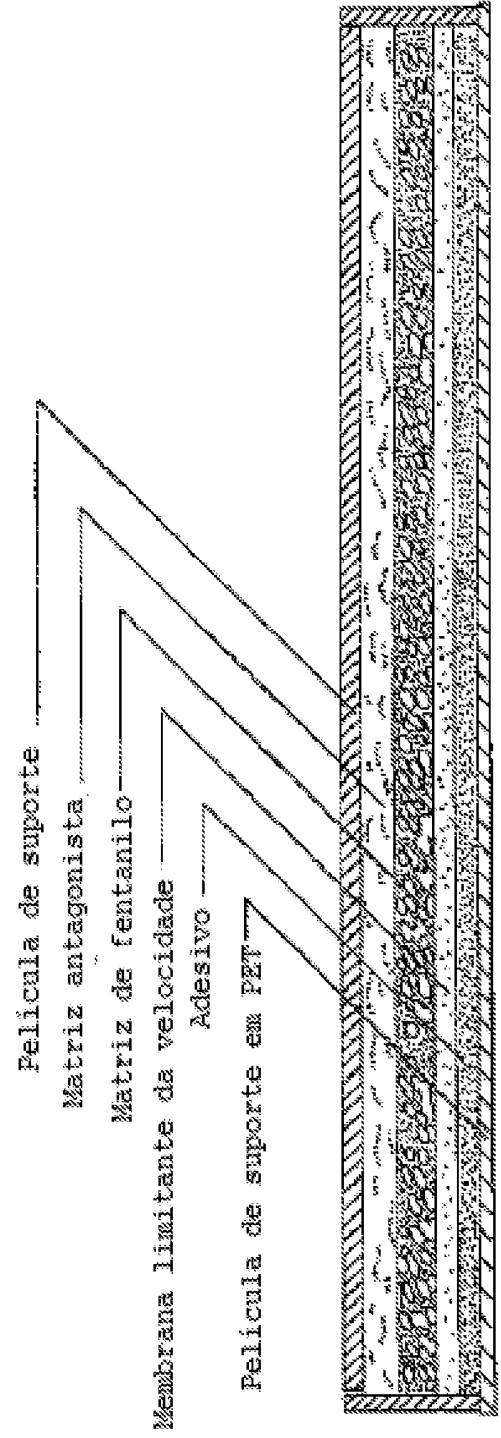
Outras formas de realização de acordo com a presente invenção estão descritas nas reivindicações dependentes.

Lisboa, 26 de Dezembro de 2011.

REIVINDICAÇÕES

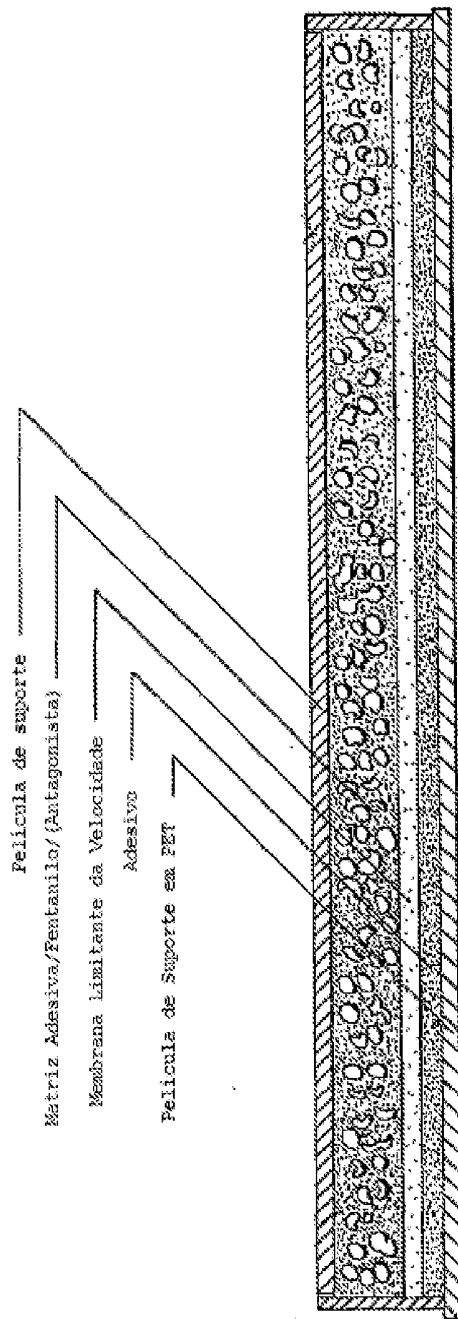
1. Artigo de dosagem transdérmico destinado a prevenir ou impedir o uso indevido do medicamento nele contido que compreende uma primeira camada que engloba pelo menos um componente activo, uma camada de desactivação que inclui pelo menos um componente de desactivação, e uma membrana solúvel em um solvente ou uma camada solúvel em um solvente.
2. Artigo de dosagem transdérmico de acordo com a reivindicação 1., em que a membrana solúvel em um solvente ou a camada solúvel em um solvente é composta por hidroxietilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose.
3. Artigo de dosagem transdérmico de acordo com a reivindicação 1., em que o solvente é a água.
4. Artigo de dosagem transdérmico de acordo com a reivindicação 1., em que o componente de desactivação é uma solução aquosa de formol (formalina).
5. Artigo de dosagem transdérmico de acordo com a reivindicação 1., em que o agente activo é fentanilo, buprenorfina, etorfina, escopolamina, um nitrato, clonidina, estrogénio ou testosterona.

Lisboa, 26 de Dezembro de 2011.



Antagonista e Fentanilo em Camadas Diferentes

Figura 1



Matriz Adesiva/Antagonista Revestido/Sob a Forma de Complexo com Fentanilo

Figura 3