



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1369112 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/70 (2006.01) **A61K 47/32** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.06.05**

(30) Prioridade(s): **2002.06.05 JP 2002164**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.12.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.29**
002/2007

(73) Titular(es):

NITTO DENKO CORPORATION

1-2, SHIMOHOZUMI 1-CHOME IBARAKI-SHI

OSAKA

JP

(72) Inventor(es):

TAKATERU MURAOKA

JP

KEIGO INOSAKA

JP

HIROKO ISHITANI

JP

YOSHIHISA NAKANO

JP

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO

R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA DO TIPO PARA ABSORÇÃO PERCUTÂNEA E PROCESSO PARA A SUA FABRICAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA DO TIPO PARA ABSORÇÃO PERCUTÂNEA E PROCESSO PARA A SUA FABRICAÇÃO"

A presente invenção proporciona uma preparação farmacêutica estável do tipo preparação para absorção percutânea de fármacos essenciais que não provoca um decréscimo na força coesiva da camada adesiva sensível à pressão mesmo na presença de componentes do suor devido à transpiração durante a utilização; e um processo para a produção dessa preparação farmacêutica. Uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea compreende um substrato e, sobrepostas em um seu lado, por esta ordem, uma camada adesiva sensível à pressão (A) que compreende um adesivo sensível à pressão e um fármaco essencial e uma camada adesiva sensível à pressão (B) que compreende um adesivo reticulado sensível à pressão que tem origem em um agente de reticulação diferente de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto quelato metálico.

DESCRIÇÃO

"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA DO TIPO PARA ABSORÇÃO PERCUTÂNEA E PROCESSO PARA A SUA FABRICAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea que se destina a administração por via percutânea de um fármaco essencial e a um processo para a fabricação da mesma.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Ultimamente têm-se desenvolvido diversas preparações farmacêuticas do tipo adesivo ("patch") que incluem preparações de cataplasmas ("poultices") e de películas uniformemente cobertas de um lado com uma mistura adesiva sensível à pressão ("tape") como preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea que se destinam a administração de um fármaco a um organismo vivo através da pele. Dessas preparações, atraem especialmente a atenção as preparações de película que contêm um fármaco que exerce uma acção farmacológica sistémica. Por exemplo, propuseram-se preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea sob a forma de uma película que contém qualquer dos agentes nitroglicerina, dinitrato de isossorbido, diversos fármacos esteróides, fármacos não esteróides, anestésicos, agentes anti-hipertensores, e similares como componente activo na camada adesiva sensível à pressão, tendo algumas delas surgido no mercado. Estas preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea utilizam um adesivo acrílico ou de borracha sintética sensível à pressão que contém qualquer dos diversos fármacos susceptíveis de serem absorvidos por via percutânea. Por simples aplicação sobre a pele, o fármaco é

constantemente absorvido para o interior do corpo através da pele para apresentar uma elevada acção farmacológica.

A patente de invenção norte-americana N.º 4 585 452 descreve uma forma de libertação controlada apropriada para administração transdérmica de um fármaco que compreende uma primeira camada adesiva que tem por base um polímero acrílico e que possui disperso na mesma um fármaco.

A patente de invenção norte-americana N.º 5 186 938 descreve um sistema de dosagem transdérmico adesivo de camada dupla que compreende uma primeira camada de componentes formada por uma folha de um adesivo sensível à pressão pelo menos parcialmente reticulado, folha essa que contém nitroglicerina, e uma segunda camada de componentes resistente à passagem do fármaco.

Pretende-se que as preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea que se destinam a administração percutânea contínua de fármacos para o tratamentos ou a prevenção de diversas doenças apresentem uma adequada aderência à pele e proporcionem uma excelente sensação de resistência ao uso. Além disso, pretende-se que as preparações tenham uma qualidade tal que a sua remoção da pele após utilização não tenha como consequência a permanência parcial do adesivo sobre a superfície da pele, isto é, o denominado resíduo do adesivo. No entanto, as preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea até agora em uso, em particular, as preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea que se destinam à absorção percutânea de fármacos essenciais, apresentaram um problema que reside no facto de as propriedades do adesivo sensível à pressão se alterarem durante a utilização e de a camada

adesiva sensível à pressão tender a apresentar um declínio coesivo na remoção, do que resulta o resíduo do adesivo.

Por outro lado, uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea, após aplicação sobre a pele, bloqueia as glândulas sudoríparas na mesma e, como consequência, ocorre transpiração que provoca, por exemplo, um fenómeno em que o suor permanece entre a pele e a preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. O grau dessa transpiração varia consideravelmente dependendo das estações. O suor do ser humano é principalmente constituído por água, e a transpiração excessiva provoca a separação ("peel off") da preparação farmacêutica de tipo para absorção percutânea da pele ou exerce outras influências. O suor contém diversos componentes além da água, como ácido láctico, ureia, amoníaco, e sais inorgânicos.

No entanto, julgou-se até agora que as influências da transpiração se encontram dentro de uma série de flutuações atribuíveis a diferenças entre indivíduos, diferenças sazonais, etc., tendo as investigações para reduzir as influências da transpiração sido orientadas apenas para modificações mínimas tais como melhorias das propriedades dos adesivos sensíveis à pressão e acréscimo de aditivos ou de outros componentes. No que respeita à estabilidade de uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea em relação aos componentes do suor, especialmente aos componentes do suor além da água, não se realizou investigação adequada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um objectivo da presente invenção é proporcionar uma preparação farmacêutica estável do tipo para absorção percutânea que se destina a absorção percutânea de fármacos essenciais e que não sofre decréscimo na força coesiva da camada adesiva sensível à pressão mesmo na presença de componentes do suor resultante da transpiração durante a utilização e que se encontra isenta de declínio coesivo e do resultante resíduo do adesivo quando removida. Um outro objectivo da presente invenção consiste em proporcionar um processo para a fabricação dessa preparação farmacêutica.

Os presentes inventores realizaram investigações intensivas a fim de alcançar esses objectivos. Como resultado, verificaram que nas preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea que contêm um fármaco essencial, o ácido láctico contido no suor é absorvido pela camada adesiva sensível à pressão sob influência do fármaco básico e esse ácido láctico actua sobre as reticulações no adesivo sensível à pressão, as quais se formaram com um agente de reticulação específico, isto é, um composto organometálico, um alcoolato metálico, ou composto de quelato metálico, para reduzir a força coesiva da camada adesiva sensível à pressão. Quando se remove essa preparação farmacêutica, a força coesiva reduzida da camada adesiva sensível à pressão tem como consequência uma tendência para o colapso coesivo e, deste modo, provoca o fenómeno do resíduo do adesivo. Por outro lado, verificou-se que quando se utiliza um agente de reticulação que forma reticulações não susceptíveis à influência do ácido láctico (por exemplo, um composto de poliisocianato) para a reticulação de um adesivo sensível à pressão que contém um fármaco básico se inibe

assim a formação de reticulações pelo fármaco básico contido no adesivo.

Os inventores verificaram ainda que quando se forma uma camada adesiva sensível à pressão que compreende um fármaco básico e quer um adesivo sensível à pressão reticulado com um agente de reticulação que não é inibido de formar reticulações pela presença do fármaco básico, por exemplo, um agente de reticulação tal como um composto organometálico, um alcoolato metálico, ou um composto de quelato metálico, ou se forma um adesivo sensível à pressão não reticulado sobre um lado de um substrato e se forma uma camada adesiva sensível à pressão que compreende um adesivo sensível à pressão reticulado com um agente de reticulação que forma reticulações insusceptíveis à influência do ácido láctico, isto é, um agente de reticulação que não é um composto organometálico, um alcoolato metálico, e um composto de quelato metálico, sobre a camada adesiva sensível à pressão, isto é, sobre o lado a ser aplicado à pele, então pode obter-se uma preparação farmacêutica estável que não provoca um decréscimo da força coesiva das camadas adesivas sensíveis à pressão mesmo quando o ácido láctico no suor é absorvido e que se encontra livre ou isento do resíduo do adesivo quando removida. Deste modo, a presente invenção ficou concluída.

A presente invenção proporciona o seguinte.

[1] Uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea que compreende um substrato e, sobreposta em um lado da mesma, por esta ordem, uma camada adesiva sensível à pressão (A) que compreende um adesivo sensível à pressão reticulado por tratamentos de reticulação com irradiação ultravioleta ou irradiação por feixe de electrões ou

reticulado com um agente de reticulação escolhido de entre o grupo que consiste em um composto organometálico, um alcoolato metálico ou um composto de quelato metálico, e um fármaco básico, e uma camada adesiva sensível à pressão (B) que compreende um adesivo sensível à pressão reticulado com um agente de reticulação o qual não é um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico.

[2] A preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea descrita em [1] anterior em que o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B) é um adesivo sensível à pressão reticulado com um ou mais agentes de reticulação escolhidos de entre o grupo que consiste em compostos de poliisocianato, peróxidos orgânicos, derivados de melamina, compostos polifuncionais, resinas amino, compostos de silano, compostos de diol, compostos de poliol, compostos de bisfenol e sulfuretos.

[3] A preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea descrita em [1] ou [2] anteriores em que pelo menos uma das camada adesiva sensível à pressão (A) e camada adesiva sensível à pressão (B) contém um componente plastificante líquido.

[4] A preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea descrita em qualquer de [1] a [3] anteriores em que o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A) e o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B) têm a mesma composição.

[5] A preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea descrita em uma qualquer de [1] a [4] anteriores em que pelo menos um dos adesivos sensíveis à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A) e do adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B) são, cada um

deles, um adesivo sensível à pressão à base de copolímero acrílico.

[6] A preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea descrita em [5] anterior em que o adesivo sensível à pressão à base de copolímero acrílico de cada uma das camadas adesivas sensíveis à pressão (A) e camada adesiva sensível à pressão (B) compreende um copolímero obtido mediante copolimerização de entre 60 a 98% em peso de pelo menos um (met)acrilato de alquilo em que o grupo alquilo tem a 12 átomos de carbono com entre 2 e 40% em peso de pelo menos um monômero funcional.

[7] A preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea descrita em [6] anterior em que o monômero funcional é o monômero com um ou mais substituinte(s) escolhido(s) de entre o grupo que consiste em um grupo carboxílico, um grupo hidroxilo, um grupo sulfo, um grupo amino, um grupo amido, um grupo alcóxido, um grupo ciano e um grupo aciloxi.

[8] A preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea descrita em [7] anterior em que o monômero funcional é um ou mais monômero(s) escolhido(s) de entre o grupo que consiste em ácido (met)acrílico, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, ácido estireno-sulfônico, (met)acrilamida, vinilpirrolidona, (met)acrilato de 2-aminoetilo, acrilonitrilo, (met)acrilato de 2-metoxietilo e acetato de vinilo.

[9] Um processo para a fabricação de uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea que compreende:

(1) uma fase que consiste na formação de uma camada adesiva sensível à pressão (A) que compreende um adesivo sensível à pressão e um fármaco básico em um lado do substrato; e

(2) uma fase que consiste na reticulação de um adesivo sensível à pressão com um agente de reticulação que não é um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico na ausência de qualquer fármaco básico para se obter um adesivo sensível à pressão reticulado e a formação de uma camada adesiva sensível à pressão (B) que compreende o adesivo sensível à pressão reticulado sobre a camada adesiva sensível à pressão (A).

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Seguidamente, explana-se a presente invenção em pormenor.

O substrato a ser utilizado na preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a presente invenção não é especialmente limitado. No entanto, prepara-se preferivelmente a partir de um material que impede que o fármaco e outros aditivos (por exemplo, um plastificante e um acelerador da absorção), incorporados nas camadas adesivas sensíveis à pressão passem através do substrato e saiam para o exterior pela superfície posterior originando um decréscimo no conteúdo. Isto é, o substrato é de preferência feito de um material impermeável a esses componentes.

Exemplos do substrato incluem películas de materiais individuais, tais como películas de poliésteres (por exemplo, poli(tereftalato de etileno)), poliamidas (por exemplo, nylons), poliolefinas (por exemplo, polietileno e polipropileno), poli(cloreto de vinilo), poli(cloreto de vinilo) plastificado, copolímeros plastificados de acetato de vinilo/cloreto de vinilo, poli(cloreto de vinilideno), copolímeros de etileno/acetato de vinilo, acetato de celulose, etil-celulose, copolímeros de etileno/acrilato de

etilo, politetrafluoroetileno, poliuretanos e resinas ionoméricas e folhas metálicas, por exemplo folhas de alumínio. Exemplos destes incluem ainda películas laminadas que compreendem uma combinação de duas ou mais destas películas.

A espessura do substrato não é especialmente restrita. No entanto, sob o ponto de vista de não se alterar a maleabilidade ao tacto da preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea, a espessura do substrato encontra-se geralmente compreendida entre 1 e 25 μm , de preferência entre 1 e 15 μm .

De preferência, o substrato tem também uma película porosa laminada de modo a melhorar a fixação ("anchoring") (aderência) ao substrato da camada adesiva sensível à pressão. Nesse caso, as camadas adesivas sensíveis à pressão formam-se sobre a superfície da película porosa.

Exemplos dessa película porosa incluem papéis, tecidos tecidos, tecidos não tecidos e películas perfuradas mecanicamente.

O adesivo sensível à pressão a ser utilizado na camada adesiva sensível à pressão (A) não é especialmente restrito contanto que à temperatura corrente exiba propriedades adesivas sensíveis à pressão. No entanto, dos pontos de vista de aderência à pele, solubilidade do fármaco, estabilidade do mesmo, preferem-se adesivos sensíveis à pressão de copolímeros acrílicos, etc.. Pode utilizar-se um adesivo sensível à pressão individual ou uma associação de dois ou mais adesivos sensíveis à pressão. Os adesivos sensíveis à pressão de copolímeros acrílicos não são especialmente

restritos, e exemplos dos mesmos incluem copolímeros de pelo menos um (met)acrilato de alquilo com pelo menos um monómero funcional. A expressão "monómero funcional" tal como utilizada na presente memória descritiva significa um monómero que comporta pelo menos uma ligação dupla insaturada na molécula e que comporta ainda um grupo funcional em uma cadeia lateral ou formando ele mesmo uma cadeia lateral. Os copolímeros de pelo menos um met(acrilato) de alquilo com pelo menos um monómero funcional são de preferência copolímeros obtidos por copolimerização de 60 a 98% em peso, de preferência de 65 a 95% em peso, de pelo menos um (met)acrilato de alquilo com de 2 a 40% em peso, de preferência de 3 a 35% em peso, de pelo menos um monómero funcional (com a condição de a soma dos monómeros ser igual a 100% em peso).

Exemplos do (met)acrilato de alquilo incluem os ésteres obtidos a partir de ácido acrílico ou metacrílico e de álcoois primários, secundários ou terciários de cadeia linear ou ramificada em que o grupo alquilo comporta 4 a 12 átomos de carbono.

Exemplos específicos do (met)acrilato de alquilo incluem (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de pentilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de heptilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de nonilo, (met)acrilato de decilo, (met)acrilato de undecilo, (met)acrilato de dodecilo e (met)acrilato de 2-etil-hexilo.

Exemplos do monómero funcional incluem monómeros funcionais que comportam pelo menos uma ligação dupla insaturada na molécula e possuem ainda um ou mais grupos funcionais escolhidos, por exemplo, de entre o grupo que

consiste em grupos carboxilo, hidroxilo, sulfo, amino, amido, alcoxilo, ciano e aciloxi em uma cadeia lateral ou formando eles próprios uma cadeia lateral. Exemplos específicos dos monómeros funcionais incluem monómeros de (met)acrilato de alquilo modificados por um grupo alcoxilo obtidos mediante modificação do grupo alquilo de um (met)acrilato de alquilo com um grupo alcoxilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono (por exemplo, metoxi ou etoxi) (tais como, por exemplo, (met)acrilato de 2-metoxietilo e (met)acrilato de 2-etoxietilo, acrilonitrilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, vinilpirrolidonas (por exemplo, N-vinil-2-pirrolidona), vinilcaprolactama, ácido (met)acrílico, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, ácido estireno-sulfônico, (met)acrilamida e (met)acrilato de 2-aminoetilo.

Os (met)acrilatos de alquilo podem utilizar-se isoladamente ou em associação de dois ou mais de entre si, e os monómeros funcionais podem utilizar-se isoladamente ou em associação de dois ou mais de entre eles.

Exemplos de adesivos sensíveis à pressão de copolímeros acrílicos incluem copolímeros de acrilato de 2-etil-hexilo e de ácido acrílico, copolímeros de acrilato de 2-etil-hexilo, N-vinil-2-pirrolidona e ácido acrílico e copolímeros de acrilato de 2-etil-hexilo e acrilato de 2-hidroxietilo.

Sobre a camada adesiva sensível à pressão (A) pode incorporar-se um componente plastificante líquido.

O componente plastificante líquido não é especialmente restrito contanto que seja líquido à temperatura comum e seja compatível com o adesivo sensível à pressão a ser utilizado

(por exemplo, um adesivo sensível à pressão à base de copolímeros acrílicos).

Quando se incorpora um componente plastificante líquido compatível com o adesivo sensível à pressão (adesivo sensível à pressão à base de copolímeros acrílicos) sobre a camada adesiva sensível à pressão e se mistura com o adesivo sensível à pressão (adesivo sensível à pressão à base de copolímeros acrílicos) para formar uma mistura homogênea estável, então esse componente plastificante actua de modo a plastificar a camada adesiva sensível à pressão. O componente plastificante líquido também se pode incorporar com a finalidade de aumentar mais a solubilidade do fármaco no adesivo sensível à pressão.

A quantidade do componente plastificante líquido a incorporar encontra-se geralmente compreendida entre 10 e 200 partes em peso, de preferência entre 25 e 150 partes em peso, por 100 partes em peso do adesivo sensível à pressão. Quando a quantidade do componente plastificante líquido incorporado é 10 partes em peso ou maior, de preferência 25 partes em peso ou maior, por 100 partes em peso do adesivo sensível à pressão, garantem-se efeitos adequados relativamente à plastificação, à solubilidade do fármaco, etc.. Quando a quantidade do componente plastificante líquido incorporado é 200 partes em peso ou inferior, de preferência 150 partes em peso ou inferior, por 100 partes em peso do adesivo sensível à pressão, pode impedir-se a camada adesiva sensível à pressão de apresentar uma força coesiva excessivamente reduzida e, desse modo, de ocorrerem perturbações tais como ficar um resíduo de adesivo sobre a superfície da pele após a remoção.

Exemplos do componente plastificante líquido incluem ésteres de ácidos gordos com 12 a 16 átomos de carbono, monoglicéridos de ácidos gordos com 8 a 10 átomos de carbono, ésteres de ácidos dibásicos com 6 a 10 átomos de carbono e agentes tensioactivos não iónicos. Tais componentes plastificantes líquidos podem utilizar-se isoladamente ou em associação de dois ou mais de entre eles.

Muito embora um adesivo sensível à pressão na camada adesiva sensível à pressão (A) possa ser um adesivo sensível à pressão não reticulado, é desejável reticular o adesivo por uma técnica de reticulação apropriada, especialmente quando se incorpora um componente plastificante líquido. A reticulação pode conferir uma força coesiva moderada à camada adesiva sensível à pressão.

As reacções de reticulação incluem, de uma maneira geral, reticulação física por irradiação ultravioleta, irradiação por feixe de electrões e similares e reticulação química com agentes de reticulação tais como compostos de poliisocianato, peróxidos orgânicos, compostos organometálicos, alcoolatos metálicos, compostos de quelato metálico e compostos polifuncionais. Na presente invenção, contudo, o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A) que contém um fármaco essencial e o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B), que descreveremos a seguir, diferem quanto ao método de reticulação.

Para o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A), que contém um fármaco essencial, não se podem utilizar agentes de reticulação reactivos com o fármaco essencial, tais como, por exemplo, compostos de

poliisocianato, visto que o fármaco essencial inibe esses agentes de reticulação de formarem reticulações. É por consequência necessário que o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A) seja reticulado por um tratamento de reticulação em que a presença do fármaco essencial não iniba a formação da reticulação.

Por consequência, para a reticulação do adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A), pode recorrer-se, por exemplo, a: tratamentos de reticulação com um agente de reticulação que o fármaco essencial não iniba de formar reticulações, tal como, por exemplo, um composto organometálico (exemplos do qual incluem acetato de zinco e glicinato de zinco e amónio), um alcoolato metálico (exemplos do qual incluem titanato de tetraetilo, titanato de tetraisopropilo, isopropilato de alumínio e butilato de alumínio) ou um composto de quelato metálico (exemplos do qual incluem bis(acetilacetona)-titanato de diisopropoxi, titanato de tetraoctilenoglicol, isopropilato de alumínio, diisopropilato de (etilacetoacetato)alumínio, tris(etilacetoacetato) de alumínio e tris(acetilacetonato) de alumínio)); tratamentos físicos de reticulação com irradiação ultravioleta ou irradiação com feixe de electrões; ou similares. Tais técnicas de reticulação podem utilizar-se isoladamente ou em uma associação de duas ou mais dessas técnicas.

O fármaco a incluir na camada adesiva sensível à pressão (A) não é especialmente restrito desde que seja um fármaco essencial susceptível de ser absorvido por via percutânea. Exemplos do mesmo incluem derivados heterocíclicos os quais não se encontram sob a forma de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico mas sob uma forma livre e exibindo na

molécula pelo menos um membro escolhido de entre derivados de ácidos carboxílicos, derivados de aminoácidos, derivados de aminas, derivados de ácido amico, derivados aromáticos de aminas e um átomo de azoto.

Do fármaco a incluir na camada adesiva sensível à pressão (A) os exemplos específicos incluem metoprolol, propanolol, azelastina, diazepam, clonidina, bisoprolol, pindolol, ifenprodil, e metoclopramida.

O fármaco essencial pode incorporar-se na camada adesiva sensível à pressão (A) sob a forma de uma solução ou de uma dispersão.

O fármaco essencial a incluir na camada adesiva sensível à pressão (A) pode ser quer um fármaco sistémico ou um fármaco tópico.

Exemplos do fármaco sistémico incluem corticosteróides, agentes analgésicos anti-inflamatórios, sedativos hipnóticos, agentes tranquilizantes, anti-hipertensores, diuréticos hipotensores, antibióticos, anestésicos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, vitaminas, vasodilatadores coronários, anti-histamínicos, antitússicos, hormonas sexuais, antidepressivos, vasodilatadores cerebrais, antieméticos, agentes antitumorais e biofármacos. Exemplos de um fármaco tópico incluem anestésicos tópicos, antibióticos dentais, desinfetantes bactericidas, agentes preventivos/terapêuticos da infecção, agentes anti-inflamatórios e hormonas do córtex adrenal.

O teor do fármaco essencial na camada adesiva sensível à pressão (A) encontra-se em uma proporção geralmente entre 0,2

e 80% em peso, de preferência entre 1 e 60% em peso, com base no peso total da camada adesiva sensível à pressão (A).

O adesivo sensível à pressão a utilizar na camada adesiva sensível à pressão (B) não é especialmente limitado contanto que à temperatura comum possua propriedades adesivas sensíveis à pressão. No entanto, dos pontos de vista de adesão à pele, solubilidade do fármaco, estabilidade do mesmo e reactividade na reticulação, preferem-se adesivos sensíveis à pressão à base de copolímeros acrílicos. Pode utilizar-se um único adesivo sensível à pressão ou uma associação de dois ou mais adesivos sensíveis à pressão. Os adesivos sensíveis à pressão à base de copolímeros acrílicos para utilização na camada adesiva sensível à pressão (B) não são especialmente restritos, e os seus exemplos incluem copolímeros de pelo menos um (met)acrilato de alquilo com pelo menos um monómero funcional. Os copolímeros de pelo menos um (met)acrilato de alquilo com pelo menos um monómero funcional são copolímeros obtidos de preferência por copolimerização de 60 a 98% em peso, de preferência entre 65 a 97% em peso, de pelo menos um (met)acrilato de alquilo com entre 2 e 40% em peso, de preferência entre 3 e 35% em peso, de pelo menos um monómero funcional (com a condição de a soma dos monómeros ser igual a 100% em peso).

Exemplos do (met)acrilato de alquilo incluem os ésteres obtidos a partir do ácido acrílico ou metacrílico e de álcoois primários, secundários ou terciários de cadeia linear ou ramificada em que o grupo alquilo tem 4 a 12 átomos de carbono.

Os exemplos específicos do (met)acrilato de alquilo incluem os mesmos (met)acrilatos de alquilo que os enumerados

anteriormente no que respeita à camada adesiva sensível à pressão (A).

Exemplos do monómero funcional incluem monómeros funcionais que comportam pelo menos uma ligação dupla insaturada na molécula e comportam ainda um ou mais grupos funcionais escolhidos, por exemplo, de entre o grupo que consiste nos grupos carboxilo, hidroxilo, sulfo, amino, amido, alcoxilo, ciano e aciloxi em uma cadeia lateral ou formando eles próprios uma cadeia funcional. Exemplos específicos do monómero funcional incluem monómeros de (met)acrilato de alquilo modificado por grupos alcoxilo obtidos mediante modificação do grupo alquilo de um (met)acrilato de alquilo com um grupo alcoxilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono (por exemplo, metoxi ou etoxi) (tais como, por exemplo, (met)acrilato de 2-metoxietilo e (met)acrilato de 2-etoxietilo), acrilonitrilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, vinilpirrolidonas (por exemplo, N-vinil-2-pirrolidona), vinilcaprolactama, ácido (met)acrílico, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, ácido estireno-sulfónico, (met)acrilamina e (met)acrilato de 2-aminoetilo.

Esses (met)acrilatos de alquilo podem utilizar-se isoladamente ou em associação de dois ou mais de entre eles, e os monómeros funcionais podem utilizar-se isoladamente ou em associação de dois ou mais de entre eles.

Exemplos dos adesivos sensíveis à pressão à base de copolímeros acrílicos incluem os mesmos adesivos acrílicos sensíveis à pressão como os enumerados anteriormente no que respeita à camada adesiva sensível à pressão (A).

Para a reticulação do adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B), pode utilizar-se um agente de reticulação diferente de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico. Por outras palavras, o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B) encontra-se fundamentalmente desprovido de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico. Exemplos do agente de reticulação diferentes de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico incluem compostos de poliisocianatos, peróxidos orgânicos, derivados de melamina, compostos polifuncionais, resinas amino, compostos de silano, compostos de diol, compostos de poliol, compostos de bisfenol e sulfuretos. Esses agentes de reticulação podem utilizar-se isoladamente ou em associação de dois ou mais de entre eles.

Imediatamente após a sua produção, a camada adesiva sensível à pressão (B) não contém qualquer fármaco essencial. No entanto, por sobreposição da camada adesiva sensível à pressão (A), que contém um fármaco essencial, sobre a camada adesiva sensível à pressão (B), forma-se um gradiente de concentração e o fármaco desloca-se para o interior das camadas sobrepostas devido ao gradiente da concentração. Habitualmente, a preparação farmacêutica alcança uma concentração de fármaco uniforme. Como consequência, devido à influência do fármaco essencial que se desloca para o interior da camada adesiva sensível à pressão (B), essa mesma camada adesiva sensível à pressão absorve o ácido láctico contido no suor que resulta da transpiração durante a utilização. No caso em que o adesivo sensível à pressão na camada adesiva sensível à pressão (B) foi reticulado com um composto organometálico, um alcoolato metálico ou um composto

de quelato metálico como um agente de reticulação, o ácido láctico absorvido pela camada adesiva sensível à pressão actua sobre as reticulações do adesivo sensível à pressão para reduzir a força coesiva da camada adesiva sensível à pressão e provoca deste modo uma insuficiência coesiva quando se remove a preparação farmacêutica. Nessas condições, o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B), que se encontra localizado na superfície a aplicar sobre a pele, é reticulado com um agente de reticulação que é diferente de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico. Dessa forma, pode obter-se uma preparação farmacêutica estável em que a camada adesiva sensível à pressão não provoca um decréscimo da força coesiva mesmo quando o ácido láctico contido no suor foi desse modo absorvido e que fica assim livre de um colapso coesivo e do aparecimento do resíduo adesivo resultante quando da remoção.

A quantidade do agente de reticulação a ser adicionada varia na dependência dos tipos do agente de reticulação e do adesivo sensível à pressão. No entanto, a sua quantidade encontra-se geralmente compreendida na proporção de 0,01 a 2 partes em peso, de preferência entre 0,03 e 1,5 partes em peso, por 100 partes em peso do adesivo sensível à pressão a ser reticulado.

A camada adesiva sensível à pressão (B) pode conter um componente plastificante líquido. O componente plastificante líquido não é especialmente restrito contanto que se encontre no estado líquido à temperatura comum e seja compatível com o adesivo sensível à pressão a ser utilizado (por exemplo, um adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão).

A quantidade do componente plastificante líquido a ser incorporado na camada adesiva sensível à pressão (B) encontra-se geralmente compreendida entre 10 e 200 partes em partes em peso, de preferência entre 25 e 150 partes em peso, por 100 partes em peso do adesivo sensível à pressão. Quando a quantidade do componente plastificante líquido incorporado é 10 partes em peso ou superior, de preferência 25 partes em peso ou superior, por 100 partes em peso do adesivo sensível à pressão, obtêm-se os efeitos adequados relativamente à plastificação, solubilidade do fármaco, etc.. Quando a quantidade do componente plastificante líquido incorporado é 200 partes em peso ou inferior, de preferência 150 partes em peso ou inferior, por 100 partes em peso do adesivo sensível à pressão, a camada adesiva sensível à pressão pode ser impedida de ter uma força coesiva excessivamente reduzida e, por consequência, de ocorrerem perturbações tais como o resíduo adesivo sobre a superfície da pele após a remoção.

Dos pontos de vista da prevenção da laminagem na interface entre as camadas adesivas sensíveis à pressão (A) e (B) após a ligação das duas camadas adesivas sensíveis à pressão, do aceleração do movimento do fármaco de uma para outra das camadas adesivas sensíveis à pressão e da melhoria da adesão entre as duas camadas adesivas sensíveis à pressão, prefere-se que o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A) e o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B) tenham a mesma composição. A expressão "mesma composição" implica que os adesivos sensíveis à pressão sejam do mesmo tipo e que quando se usam dois ou mais tipos de adesivos sensíveis à pressão, as duas camadas são iguais nos tipos de adesivos sensíveis à pressão e no que toca às suas proporções.

As espessuras da camada adesiva sensível à pressão (A) e da camada adesiva sensível à pressão (B) são tais que a espessura total da camada adesiva sensível à pressão (A) e da camada adesiva sensível à pressão (B) sobrepostas uma sobre a outra está geralmente compreendida entre 20 e 200 μm , de preferência entre 40 e 150 μm , dos pontos de vista da capacidade de aplicabilidade sobre a pele e da capacidade de remoção. Muito embora a camada adesiva sensível à pressão (A) e a camada adesiva sensível à pressão (B) possam ter, cada uma delas, uma qualquer espessura desejada, a relação entre a espessura da camada adesiva sensível à pressão (A) e a da camada adesiva sensível à pressão (B) encontra-se geralmente compreendida entre 1:1 e 20:1, de preferência entre 2:1 e 15:1.

De acordo com as necessidades, podem incorporar-se aditivos em cada uma das camadas, adesiva sensível à pressão (A) e adesiva sensível à pressão (B). Exemplos desses aditivos incluem antioxidantes, diversos pigmentos, diversas cargas, estabilizantes, auxiliares de dissolução dos fármacos e inibidores da dissolução dos fármacos.

Uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a presente invenção pode produzir-se, por exemplo, através de um processo que compreende as fases seguintes (1) e (2).

Isto é, uma preparação farmacêutica pode produzir-se por meio:

fase (1) da formação de uma camada adesiva sensível à pressão (A) que compreende um adesivo sensível à pressão e um fármaco essencial sobre a superfície de um substrato; e

fase (2) da reticulação de um adesivo sensível à pressão com um agente de reticulação que é diferente de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico na ausência de qualquer fármaco essencial para se obter um adesivo reticulado sensível à pressão e formar uma camada adesiva sensível à pressão (B) que compreende o adesivo reticulado sensível à pressão sobre a camada adesiva sensível à pressão (A).

Na fase (1) pode formar-se uma camada adesiva sensível à pressão (A), por exemplo, por um método que consiste em dissolver ou em dispersar um adesivo sensível à pressão (por exemplo, um adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão) e um fármaco essencial em um solvente ou meio de dispersão eventualmente em conjunto com um agente de reticulação, um componente plastificante líquido, e outros aditivos, aplicando a solução ou a dispersão resultante sobre uma das superfícies do substrato, e secagem do revestimento para formar a camada adesiva sensível à pressão (A). Um método alternativo é o que compreende a aplicação da solução ou da dispersão sobre um separador (por exemplo, uma película de poliéster tratada com um agente de libertação), a secagem do revestimento para formar uma camada adesiva sensível à pressão, e seguidamente a transferência da camada adesiva sensível à pressão para uma das superfícies do substrato para formar a camada adesiva sensível à pressão (A).

Na fase (2), pode formar-se uma camada adesiva sensível à pressão (B), por exemplo, da maneira seguinte. Em um meio solvente ou dispersante eventualmente em conjunto com um componente plastificante líquido e outros aditivos, dissolvem-se ou dispersam-se um adesivo sensível à pressão (por exemplo, um adesivo à base de copolímeros acrílicos

sensível à pressão) e um agente de reticulação que é diferente de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um quelato de um metal. A solução ou a dispersão resultante aplica-se sobre uma das superfícies de um separador (por exemplo, uma película de poliéster tratada com um agente de libertação) e seca-se o revestimento para formar uma camada adesiva sensível à pressão que compreende um adesivo reticulado sensível à pressão. Depois disso, liga-se essa camada adesiva sensível à pressão à camada adesiva sensível à pressão (A) por um método conhecido de modo que as camadas adesivas sensíveis à pressão entram em contacto directo uma com a outra. Desse modo, pode formar-se a camada adesiva sensível à pressão (B). Como separador, pode utilizar-se a folha de libertação que será descrita no seguimento.

O meio solvente ou de dispersão a ser utilizado para a formação da camada adesiva sensível à pressão (A) não é particularmente restrito, podendo escolher-se de entre meios solventes ou de dispersão correntemente utilizados para adesivos sensíveis à pressão embora tendo em consideração o tipo do adesivo sensível à pressão, a reactividade com o fármaco, etc.. Exemplos desses incluem acetato de etilo, tolueno, hexano, 2-propanol, metanol e etanol.

O meio solvente ou de dispersão a ser utilizado para a formação da camada adesiva sensível à pressão (B) não é especialmente restrito, e pode escolher-se de entre meios solventes ou de dispersão comuns utilizados para adesivos sensíveis à pressão embora tendo em consideração o tipo do adesivo sensível à pressão, a reactividade com o agente de reticulação, etc.. Exemplos desses incluem acetato de etilo, tolueno, hexano, 2-propanol, metanol e etanol.

Uma preparação farmacêutica obtida através das fases (1) e (2) é um produto em camadas o qual, imediatamente após a sua produção, compreende uma camada adesiva sensível à pressão que contém um fármaco (camada adesiva sensível à pressão (A)) e uma camada adesiva sensível à pressão isenta de fármaco (camada adesiva sensível à pressão (B)). No entanto, a fim de que este produto em camadas seja utilizado como uma preparação farmacêutica, fabrica-se para ser de maneira desejável uma preparação farmacêutica estável tendo por fim uma concentração uniforme. O movimento do fármaco de uma camada para a outra camada sobreposta pode ser acelerado pelo armazenamento do produto em camadas que compreende a camada adesiva sensível à pressão (A) e a camada adesiva sensível à pressão (B), por exemplo, a uma determinada temperatura constante.

Na preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a presente invenção, prefere-se que a superfície exposta da camada adesiva sensível à pressão (B) esteja coberta e protegida por uma folha de libertação até imediatamente antes da aplicação sobre a pele. Imediatamente antes da utilização, remove-se a folha de libertação de modo a expor a superfície da camada adesiva sensível à pressão, e aplica-se essa preparação farmacêutica sobre a pele para administrar o fármaco. A folha de libertação não é especialmente restrita contanto que possa ser facilmente removida da camada adesiva sensível à pressão imediatamente antes da utilização. Por exemplo, recorre-se a uma película de um poliéster, poli(cloreto de vinilo), poli(cloreto de vinilideno), poli(tereftalato de etileno), ou similares na qual se tratou com um silicone a superfície a contactar com a camada adesiva sensível à pressão, ou a uma película laminada obtida mediante laminação de uma poliolefina sobre papel

isento de madeira ou papel transparente. A espessura da folha de libertação é geralmente igual a 1000 μm ou inferior, de preferência compreendida entre 30 e 200 μm .

A forma da preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a presente invenção não é especialmente restrita. Exemplos da mesma incluem formas em fita e formas em folha.

A dose da preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a presente invenção varia na dependência do tipo do fármaco utilizado, da idade, do peso do corpo, do estado do doente, etc.. Geralmente, contudo, a dose para um adulto é tal que a preparação farmacêutica contendo entre 1 e 500 mg de um fármaco susceptível de ser absorvido por via percutânea, se administra sobre uma área compreendida entre 1 e 100 cm^2 e desde uma vez por dia até uma vez por 7 dias.

A presente invenção será explicada a seguir com mais pormenor através de informação de Exemplos, Exemplos Comparativos e Exemplos Experimentais, mas não se deverá interpretar a invenção como ficando limitada de qualquer modo pelos mesmos. Na descrição que se segue, todas as partes e percentagens são expressas em peso.

Preparação de Adesivos à base de Copolímeros Acrílicos Sensíveis à Pressão:

No seio de uma atmosfera de gás inerte, copolimerizaram-se 95 partes de acrilato de 2-etil-hexilo com 5 partes de ácido acrílico em acetato de etilo para preparar um adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (no seguimento designado por "adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (a)").

No seio de uma atmosfera gasosa inerte, copolimerizaram-se 72 partes de acrilato de 2-etil-hexilo com 25 partes de N-vinil-2-pirrolidona e 3 partes de ácido acrílico em acetato de etilo para preparar um adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (no seguimento designado por adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (b)").

No seio de uma atmosfera de gás inerte, copolimerizaram-se 60 partes de acrilato de 2-etil-hexilo com 10 partes de acrilato de 2-hidroxietilo e 30 partes de acetato de vinilo em acetato de etilo para preparar um adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (no seguimento referido como "adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (c)").

EXEMPLO 1

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo (solução adesiva sensível à pressão para a camada adesiva sensível à pressão (A)) que contém 46 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (a), 4 partes de metoprolol, 50 partes de miristato de isopropilo (IPM) e 0,3

partes de diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre uma superfície de tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para formar uma camada adesiva sensível à pressão (A).

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo (solução adesiva sensível à pressão para a camada adesiva sensível à pressão (B)) que contém 47,9 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (a), 52,1 partes de IPM e 0,2 partes de um poliisocianato (Coronato HL (C/HL), fabricado por Nippon Polyurethane Co., Ltd.) a uma folha de libertação feita de um poliéster (75 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para formar uma camada adesiva sensível à pressão (B).

Subsequentemente, ligou-se a camada adesiva sensível à pressão (A) à camada adesiva sensível à pressão (B) de modo que essas camadas adesivas entrem em contacto directo uma com a outra. Desse modo, produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas com a finalidade de acelerar a reticulação e de acelerar o movimento do fármaco de uma para a outra camada.

EXEMPLO 2

Produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea pela mesma maneira que se descreveu no Exemplo 1, com a exceção de não se incorporar diisopropilato de (acetetoacetato de etilo)-alumínio na solução de adesivo sensível à pressão para a camada adesiva sensível à pressão (A). Terminada a produção, aqueceu-se esta preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas tal como se descreveu no Exemplo 1.

EXEMPLO 3

Produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea pela mesma maneira que se descreveu no Exemplo 1, com a exceção de se aplicarem as soluções de adesivo sensível à pressão em quantidades respectivas tais que se obtém uma camada de adesivo sensível à pressão (A) tendo uma espessura de 60 µm em uma base seca e uma camada de adesivo sensível à pressão (B) com uma espessura de 20 µm em uma base seca. Terminada a produção, aqueceu-se esta preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas tal como se descreveu no Exemplo 1.

EXEMPLO 4

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo (solução de adesivo sensível à pressão para a camada de adesivo sensível à pressão (A)) que contém 45 partes de adesivo sensível à pressão à base de copolímero acrílico (b), 10 partes de propanolol, 45 partes de IPM e 0,3 partes de diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre a superfície de tecido não tecido de uma película laminada constituída por um

tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) de tal modo que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm sobre uma base seca. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão (A).

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo (solução de adesivo sensível à pressão para a camada adesiva sensível à pressão (B)) que contém 50 partes de adesivo à base de copolímero acrílico sensível à pressão (b), 50 partes de IPM e 0,3 partes de um poliisocianato (C/HL, fabricado por Nippon Polyurethane Co., Ltd.) sobre uma folha de libertação feita de um poliéster (75 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm em uma base seca. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão (B).

Subsequentemente, ligou-se a camada de adesivo sensível à pressão (A) à camada de adesivo sensível à pressão (B) de modo que essas camadas adesivas entrem em contacto directo uma com a outra. Desse modo, produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas com a finalidade de acelerar a reticulação e de acelerar o movimento do fármaco de uma para a outra camada.

EXEMPLO 5

Produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea pela mesma maneira que se descreveu no Exemplo 4, com a excepção de não se incorporar diisopropilato de (acetetoacetato de etilo)-alumínio na solução de adesivo

sensível à pressão para a camada adesiva sensível à pressão (A). Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas tal como se descreveu no Exemplo 4.

EXEMPLO 6

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo (solução de adesivo sensível à pressão para a camada adesiva sensível à pressão (A)) que contém 50 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (c), 10 partes de azelastina, 40 partes de IPM e 0,3 partes de diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre a superfície de tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 60 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão (A).

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo (solução de adesivo sensível à pressão para a camada adesiva sensível à pressão (B)) que contém 55,6 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (c), 44,4 partes de IPM e 0,3 partes de um poliisocianato (C/HL, fabricado por Nippon Polyurethane Co., Ltd.) sobre uma folha de libertação feita de um poliéster (75 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 20 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para formar uma camada adesiva sensível à pressão (B).

Subsequentemente, ligou-se a camada adesiva sensível à pressão (A) à camada adesiva sensível à pressão (B) de modo

que essas camadas adesivas entrem em contacto directo uma com a outra. Desse modo, produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas com a finalidade de acelerar a reticulação e de acelerar o movimento do fármaco de uma para a outra camada.

EXEMPLO 7

Produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea pela mesma maneira que se descreveu no Exemplo 6, com a excepção de não se incorporar diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio na solução de adesivo sensível à pressão para a camada adesiva sensível à pressão (A). Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas tal como se descreveu no Exemplo 6.

EXEMPLO COMPARATIVO 1

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 46 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (a), 4 partes de metoprolol, 50 partes de IPM e 0,3 partes de diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre a superfície de tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 80 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para produzir uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-

-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas.

EXEMPLO COMPARATIVO 2

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 46 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (a), 4 partes de metoprolol e 50 partes de IPM sobre a superfície do tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm em uma base seca. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão que contém o fármaco.

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 47,9 partes de adesivo à base de copolímero acrílico sensível à pressão (a), 52,1 partes de IPM e 0,3 partes de um diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre uma folha de libertação feita de um poliéster (75 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão isenta de fármaco.

Subsequentemente, ligou-se a camada adesiva sensível à pressão que contém um fármaco à camada adesiva sensível à pressão isenta de fármaco de modo que essas camadas adesivas entrem em contacto directo uma com a outra. Desse modo, produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas.

EXEMPLO COMPARATIVO 3

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 45 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (b), 10 partes de propranolol e 45 partes de IPM sobre a superfície do tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm em uma base seca. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão que contém o fármaco.

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 50 partes de adesivo à base de copolímero acrílico sensível à pressão (b), 50 partes de IPM e 0,3 partes de um diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre uma folha de libertação feita de um poliéster (75 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm em uma base seca. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão isenta de fármaco.

Subsequentemente, ligou-se a camada adesiva sensível à pressão que contém um fármaco à camada adesiva sensível à pressão isenta de fármaco de modo que essas camadas adesivas entrem em contacto directo uma com a outra. Desse modo, produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas.

EXEMPLO COMPARATIVO 4

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 50 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (c), 10 partes de azelastina e 40 partes de IPM sobre a superfície do tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 60 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão que contém o fármaco.

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 55,6 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (c), 44,4 partes de IPM e 0,4 partes de um diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre uma folha de libertação feita de um poliéster (75 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 20 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão isenta de fármaco.

Subsequentemente, ligou-se a camada de adesivo sensível à pressão que contém um fármaco à camada de adesivo sensível à pressão isenta de fármaco de modo que essas camadas adesivas entrem em contacto directo uma com a outra. Desse modo, produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se esta preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas.

EXEMPLO COMPARATIVO 5

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 45 partes de adesivo à base de copolímero acrílico sensível à pressão (a), 15 partes de dinitrato de isosorbido, 40 partes de IPM e 0,3 partes de diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre a superfície do tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 60 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para produzir uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica a 70 °C durante 48 horas.

EXEMPLO COMPARATIVO 6

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 47 partes de adesivo à base de copolímero acrílico sensível à pressão (b), 3 partes de estradiol, 50 partes de IPM e 0,4 partes de diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre a superfície do tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 60 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para produzir uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica a 70 °C durante 48 horas.

EXEMPLO COMPARATIVO 7

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 47 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (b), 3 partes de estradiol e 50 partes de IPM sobre a superfície de um tecido não tecido de uma película laminada constituída por um tecido de poliéster não tecido (base em peso, 12 g/m²) e uma película de poliéster (2 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 40 µm em uma base anidra. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão que contém o fármaco.

Aplicou-se uma solução de acetato de etilo que contém 48,5 partes de adesivo à base de copolímeros acrílicos sensível à pressão (b), 51,5 partes de IPM e 0,4 partes de um diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio sobre uma folha de libertação feita de um poliéster (75 µm de espessura) em uma quantidade tal que se obtém como resultado uma espessura de 20 µm em uma base seca. Secou-se o revestimento para formar uma camada de adesivo sensível à pressão isenta de qualquer fármaco essencial.

Subsequentemente, ligou-se a camada de adesivo sensível à pressão que contém o fármaco essencial à camada de adesivo sensível à pressão isenta de qualquer fármaco essencial de modo que essas camadas adesivas entrem em contacto directo uma com a outra. Desse modo, produziu-se uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea. Terminada a produção, aqueceu-se essa preparação farmacêutica à temperatura de 70 °C durante 48 horas.

Nos Quadros 1 e 2 indicam-se as composições e as espessuras em seco das camadas de adesivo sensíveis à pressão em cada um dos Exemplos 1 a 7 e dos Exemplos Comparativos 1 a 7.

Quadro 1

Exemplo N.º	Camada de Adesivo Sensível à Pressão (A)					Camada de Adesivo Sensível à Pressão (B)			
	Adesivo Sensível à Pressão (partes)	Fármaco absorvível por via percutânea (partes)	Componente plastificante líquido (partes)	Agente de reticulação (partes)	Espessura em seco (µm)	Adesivo Sensível à Pressão (partes)	Componente plastificante líquido (partes)	Agente de reticulação (partes)	Espessura em seco (µm)
Ex. 1	adesivo (a) 46	metoprolol 4	IPM 50	ALCH 0,3	40	adesivo (a) 47,9	IPM 52,1	C/HL 0,2	40
Ex. 2	adesivo (a) 46	metoprolol 4	IPM 50	-	40	adesivo (a) 47,9	IPM 52,1	C/HL 0,2	40
Ex. 3	adesivo (a) 46	metoprolol 4	IPM 50	ALCH 0,3	60	adesivo (a) 47,9	IPM 52,1	C/HL 0,2	20
Ex. 4	adesivo (a) 45	propranolol 10	IPM 45	ALCH 0,3	40	adesivo (b) 50	IPM 50	C/HL 0,3	40
Ex. 5	adesivo (a) 45	propranolol 10	IPM 45	-	40	adesivo (b) 50	IPM 50	C/HL 0,3	40
Ex. 6	adesivo (a) 50	azelastina 10	IPM 40	ALCH 0,3	60	adesivo (c) 55,6	IPM 44,4	C/HL 0,3	20
Ex. 7	adesivo (a) 50	azelastina 10	IPM 40	-	60	adesivo (c) 55,6	IPM 44,4	C/HL 0,3	20

IPM: miristato de isopropilo

ALCH: diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio

C/HL: poliisocianato

Quadro 2

Exemplo Comparativo N.º	Camada Adesiva Sensível à Pressão que contém Fármaco (A)					Camada Adesiva Sensível à Pressão Isenta de Fármaco (B)			
	Adesivo Sensível à Pressão (partes)	Fármaco absorvível por via percutânea (partes)	Componente plastificante líquido (partes)	Agente de reticulação (partes)	Espessura em seco (µm)	Adesivo Sensível à Pressão (partes)	Componente plastificante líquido (partes)	Agente de reticulação (partes)	Espessura em seco (µm)
Comp. Ex. 1	adesivo (a) 46	metoprolol 4	IPM 50	ALCH 0,3	60	-	-	-	-
Comp. Ex. 2	adesivo (a) 46	metoprolol 4	IPM 50	-	40	adesivo (a) 47,9	IPM 52,1	ALCH 0,3	40
Comp. Ex. 3	adesivo (a) 45	propranolol 10	IPM 45	-	40	adesivo (b) 50	IPM 50	ALCH 0,3	40
Comp. Ex. 4	adesivo (a) 50	azelastina 10	IPM 40	-	60	adesivo (c) 55,6	IPM 44,4	ALCH 0,4	20
Comp. Ex. 5	adesivo (a) 45	Dinitrato de isosorbida 15	IPM 40	ALCH 0,3	60	-	-	-	-
Comp. Ex. 6	adesivo (a) 47	estradiol 3	IPM 50	ALCH 0,3	60	-	-	-	-
Comp. Ex. 7	adesivo (a) 47	estradiol 3	IPM 50	-	40	adesivo (b) 46,5	IPM 51,5	ALCH 0,4	20

IPM: miristato de isopropilo

ALCH: diisopropilato de (acetoacetato de etilo)-alumínio

C/HL: poliisocianato

EXEMPLOS EXPERIMENTAIS

Submeteram-se as preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea produzidas nos Exemplos e nos Exemplos Comparativos indicados anteriormente ao ensaio de absorção do ácido láctico e à medição da força adesiva indicados abaixo.

EXEMPLO EXPERIMENTAL 1 - Ensaio de Absorção de Ácido Láctico

Utilizando o método seguinte, mediu-se a quantidade de ácido láctico absorvido por uma preparação farmacêutica. Em uma placa de petri colocaram-se 15 ml de uma solução aquosa de ácido láctico a 1%. Por puncionamento, retirou-se uma amostra de 30 cm² da preparação farmacêutica e mergulhou-se na placa durante 10 minutos e em seguida eliminou-se a solução de ácido láctico em excesso (tratamento de imersão em ácido láctico). Cortou-se essa preparação farmacêutica em pequenos pedaços e mergulhou-se em 15 ml de água destilada colocada em um balão de meyer e adicionaram-se também 5 ml de uma solução padrão interna. Tendo em vista uma extracção, agitou-se manualmente essa mistura à temperatura de 40 °C durante 1 hora. Examinou-se o extracto resultante por HPLC sob as condições seguintes para determinar a quantidade de ácido láctico absorvido pela preparação farmacêutica. Os resultados obtidos encontram-se indicados no Quadro 3.

As condições de HPLC utilizadas foram as seguintes.

(Condições para a Determinação do Ácido Láctico)

Coluna: YMC-Pack PolymerC18 (φ4,6 x 250 mm)

Fase Móvel: ácido fosfórico a 0,1%

Temperatura da coluna: 25 °C

Caudal: 1,0 ml/min

Método de detecção: medição da absorvância a UV 210 nm

Solução padrão interna: solução aquosa de ácido acético (0,5→1000)

EXEMPLO EXPERIMENTAL 2 - Medição da Força Adesiva

Utilizando o método seguinte, mediu-se a força adesiva de cada uma das preparações farmacêuticas produzidas do tipo para a absorção percutânea (em seguida designada por "força adesiva 1) e a força adesiva de uma amostra obtida submetendo cada uma das preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea a um tratamento de imersão em ácido láctico sob condições iguais às que se indicaram no ensaio de absorção do ácido láctico descrito anteriormente, aplicando a preparação farmacêutica tratada sobre uma folha de libertação, e deixando-a em seguida em repouso durante 24 horas (referida no seguimento como "força adesiva 2"). Cortou-se a preparação farmacêutica em tiras com uma largura de 24 mm. A superfície adesiva sensível à pressão dessa tira da preparação farmacêutica aplicou-se sobre uma placa de Bakelite à qual se ligou por pressão fazendo rolar uma vez sobre a placa um rolo de 300 g para a frente e para trás. Em seguida, separou-se a preparação farmacêutica da placa no sentido de um ângulo de 180° com a velocidade de 300 mm/min e mediu-se a força adesiva dessa separação ("peeling"). Os resultados obtidos estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3

	Quantidade de ácido lático absorvido (mg/cm ²)	Forças adesivas (g/24 mm)	
		Força adesiva 1	Força adesiva 2
Exemplo 1	0,042	98	102
Exemplo 2	0,045	92	95
Exemplo 3	0,038	89	90
Exemplo 4	0,052	125	119
Exemplo 5	0,048	132	129
Exemplo 6	0,032	112	109
Exemplo 7	0,036	115	120
Exemplo Comparativo 1	0,044	96	425
Exemplo Comparativo 2	0,051	94	512
Exemplo Comparativo 3	0,046	122	621
Exemplo Comparativo 4	0,035	109	385
Exemplo Comparativo 5	0,002	87	88
Exemplo Comparativo 6	0,003	116	121
Exemplo Comparativo 7	0,004	118	124

O Quadro 3 mostra o seguinte. Cada uma das preparações farmacêuticas do tipo para absorção percutânea que contêm fármacos essenciais dos Exemplos 1 a 7 de acordo com a presente invenção absorveu ácido lático mas não apresentou quase nenhuma diferença entre a força adesiva 1 e a força adesiva 2. Isto é, essas preparações eram preparações farmacêuticas estáveis não susceptíveis à influência do ácido lático.

Em contraste, cada uma das preparações farmacêuticas que contêm fármacos essenciais dos Exemplos Comparativos 1 a 4 apresentou-se como uma preparação instável que absorveu ácido lático e sofreu uma alteração considerável da força adesiva devida ao ácido lático.

Cada uma das preparações farmacêuticas isentas de fármacos essenciais dos Exemplos Comparativos 5 a 7 não apresentou qualquer diferença entre a força adesiva 1 e a

força adesiva 2. Isto indica que nas preparações farmacêuticas isentas de fármacos essenciais, o ácido láctico não é absorvido como nas preparações que dependem do tipo do fármaco.

Pode impedir-se que a preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a presente invenção sofra um decréscimo no que respeita à força coesiva da camada adesiva sensível à pressão quando o ácido láctico como componente do suor é absorvido. Por consequência, a presente invenção proporciona: uma preparação farmacêutica estável do tipo para absorção percutânea destinada a absorção percutânea de fármacos essenciais que não provocam um decréscimo na força coesiva da camada adesiva sensível à pressão mesmo na presença de componentes do suor devido à transpiração durante a utilização e que está isenta de um colapso coesivo e do resultante resíduo adesivo quando da remoção da mesma; e um processo para a produção dessa preparação farmacêutica.

Embora a presente invenção tenha sido descrita em pormenor e com referência às suas formas de realização específicas, será evidente para o perito na especialidade que se podem introduzir na mesma diversas alterações e modificações sem que se verifique um afastamento do âmbito da mesma.

O presente pedido de patente de invenção baseia-se no pedido de patente de invenção japonesa N.º 2002-164973 depositado em 5 de Junho de 2002.

Lisboa, 29 de Janeiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea que compreende um substrato e, sobrepostas sobre uma das suas superfícies, por esta ordem,

uma camada adesiva sensível à pressão (A) que compreende um adesivo sensível à pressão reticulado através de tratamentos de reticulação físicos com irradiação ultravioleta ou irradiação por feixe de electrões, ou reticulado por meio de um agente de reticulação escolhido de entre o grupo que consiste em um composto organometálico, um alcoolato metálico ou um composto de quelato metálico, e um fármaco essencial, e

uma camada adesiva sensível à pressão (B) que compreende um adesivo sensível à pressão reticulado com um agente de reticulação diferente de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico.

2. Preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a reivindicação 1., em que o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B) é um adesivo sensível à pressão reticulado com um ou mais agentes de reticulação escolhidos de entre o grupo que consiste em compostos de poliisocianato, peróxidos orgânicos, derivados de melamina, compostos polifuncionais, resinas amino, compostos de silano, compostos de diol, compostos de poliol, compostos de bisfenol e sulfuretos.

3. Preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a reivindicação 1., em que pelo menos uma de entre a camada adesiva sensível à pressão (A) e a camada adesiva sensível à pressão (B) contém um componente plastificante líquido.

4. Preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a reivindicação 1., em que o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A) e o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B) têm a mesma composição.

5. Preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a reivindicação 1., em que pelo menos um de entre o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (A) e o adesivo sensível à pressão da camada adesiva sensível à pressão (B) são, cada um deles, um adesivo sensível à pressão à base de copolímeros acrílicos.

6. Preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a reivindicação 5., em que o adesivo sensível à pressão à base de copolímeros acrílicos de cada uma de entre a camada adesiva sensível à pressão (A) ou a camada adesiva sensível à pressão (B) compreende um copolímero obtido mediante copolimerização de entre 60 a 98% em peso de pelo menos um (met)acrilato de alquilo em que o grupo alquilo tem 4 a 12 átomos de carbono com entre 2 e 40% em peso de pelo menos um monómero funcional.

7. Preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a reivindicação 6., em que o monómero funcional é um monómero que comporta um ou mais substituintes escolhidos de entre o grupo que consiste em um grupo carboxilo, um grupo hidroxilo, um grupo sulfo, um grupo amino, um grupo amido, um grupo alcoxilo, um grupo ciano e um grupo aciloxi.

8. Preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea de acordo com a reivindicação 7., em que o monómero funcional

é um ou mais monómeros escolhidos de entre o grupo que consiste em ácido (met)acrílico, (met)acrilato de 2-hidroxi-etilo, ácido estireno-sulfónico, (met)acrilamida, vinilpirrolidona, (met)acrilato de 2-aminoetilo, acrilonitrilo, (met)acrilato de 2-metoxietilo e acetato de vinilo.

9. Processo para a produção de uma preparação farmacêutica do tipo para absorção percutânea que compreende:

(1) uma fase de formação de uma camada adesiva sensível à pressão (A) que compreende um adesivo sensível à pressão reticulado mediante tratamentos de reticulação física com irradiação ultravioleta ou irradiação por feixe de electrões, ou reticulado por meio de um agente de reticulação escolhido de entre o grupo que consiste em um composto organometálico, um alcoolato metálico ou um composto de quelato metálico, e um fármaco essencial sobre uma das superfícies de um substrato; e

(2) uma fase de reticulação de um adesivo sensível à pressão com um agente de reticulação diferente de um composto organometálico, um alcoolato metálico e um composto de quelato metálico na ausência de qualquer fármaco essencial para se obter um adesivo sensível à pressão reticulado e de formação de uma camada adesiva sensível à pressão (B) que compreende o adesivo sensível à pressão reticulado sobre a camada adesiva sensível à pressão (A).

Lisboa, 29 de Janeiro de 2007