




Modalidade e n.º (11)		T.º D.º	Data do pedido: (22)	Classificação internacional (6)
10 1 1 3 8			18. DEZ. 1992	
Requerente (71): WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América				
Inventores (72): Majid Mahjour, Zhara Rashidbaigi e Galen Radebaugh, residentes nos Estados Unidos da América				
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)	
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido		
18.12.1991	US	Série 809,893		
Epigrafe: (54) SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO				
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a um sistema de administração transdérmica que compreende um composto seleccionado do grupo constituído por 1,2,5,6-tetra-hidro-3-piridina-oximas substituídas em 0, 1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridina-oximas substituídas em 0, as suas bases e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e respectivas misturas.				

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS




Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Majid Mahjour, Zahra Rashidbaigi e Galen Radebaugh, residentes nos Estados Unidos da América) para "SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

DESCR I Ç Ã O

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a libertação transdérmica de 1,2,5,6-tetra-hidro-3-piridina-oximas substituídas em 0 ou de 1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridina-oximas substituídas em 0 (compostos TOM) e das suas bases e sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos TOM são úteis no tratamento de perturbações cognitivas, perda de memória, coreia de Huntington, disquinésia tardia, demência senil, doença de Alzheimer e afecções semelhantes. Os compostos TOM são também analgésicos úteis. O uso dos compostos TOM em formas de dosagem orais e injectáveis é apresentado nas Patentes dos E.U.A. N^{os}. 4 710 508 e 4 786 648. As memórias descritivas de cada uma destas patentes são dadas como aqui reproduzidas por referência. Enquanto que as formulações oral e parenteral são eficazes, têm sido procurados meios alternativos de administração de quantidades terapêuticas destes compostos biologicamente activos, particularmente, por via transdérmica.



A libertação transdérmica de medicamentos é um processo de difusão no qual um agente terapêutico passa de um reservatório para e através da pele de um mamífero. A libertação transdérmica oferece várias vantagens sobre outras formas de administração. Por exemplo, a administração transdérmica evita as perturbações gastrointestinais associadas à administração oral de algumas medicações. A administração transdérmica também evita substancialmente o efeito de "primeira passagem" do metabolismo do fígado, deste modo reduzindo a quantidade de substância activa necessária para atingir o resultado terapêutico desejado. Para além disso, muitos sistemas transdérmicos são projectados para libertar uma substância activa por períodos de tempo prolongados, e, em consequência, afastam a necessidade de tomar várias doses diárias de um medicamento. Este efeito melhora a aceitação dos regimes terapêuticos por parte do paciente.

A própria natureza das perturbações cognitivas implica que a aceitação dos regimes de tratamento envolvendo auto-administração de doses orais múltiplas dificilmente pode estar assegurada. No ambiente institucional, administrações parenterais múltiplas não só são desconfortáveis para o paciente, como também requerem um dispêndio substancial de tempo em termos de assistência de enfermagem especializada.

Os compostos TOM, no entanto, colocam problemas particulares quando incluídos em sistemas de libertação do tipo transdérmico. Os compostos TOM têm tendência para ser algo voláteis e existe a preocupação sobre a possibilidade de os sistemas transdérmicos poderem contar, manter durante o armazenamento e libertar quantidades suficientes de um composto TOM.

Em conformidade, tendo em vista o exposto, seria vantajoso poder libertar eficazmente compostos TOM de forma transdérmica. Esta via de administração ofereceria uma alternativa útil quando as vias oral e parenteral não estão disponíveis ou são impraticáveis. Sistemas transdérmicos libertando compostos TOM por um período prolongado de tempo

~~CONFIDENTIAL~~

seriam também vantajosos no tratamento de perturbações cognitivas para assegurar que os níveis de dosagem adequados são mantidos tanto na auto-administração como em ambientes institucionais.

É portanto um objectivo da presente invenção proporcionar sistemas de libertação transdérmica para compostos TOM.


É um objectivo adicional da presente invenção proporcionar métodos de tratamento por administração transdérmica de compostos TOM.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção inclui um sistema de libertação transdérmica para libertar quantidades eficazes de 1,2,5,6-tetra-hidro-3-piridina-oximas substituídas em 0, 1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridina-oximas substituídas em 0, das suas bases, dos seus sais de adição de ácido e das suas misturas farmacologicamente aceitáveis. Numa forma de concretização preferida, o sistema de libertação inclui o monoclóridrato de (E)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-3-piridina-carboxaldeído-0-metiloxima. As quantidades eficazes de compostos TOM variam entre cerca de 0,0001 mg e cerca de 100 mg por kg de peso corporal por dia, e de preferência entre cerca de 0,001 mg e cerca de 1 mg por kg de peso corporal por dia.

Os sistemas de libertação transdérmica contendo os compostos TOM podem ser do tipo de reservatório ou, de preferência, do tipo de matriz adesiva nos quais o composto TOM é disperso numa matriz formada com um adesivo de polímero acrílico.

Em formas de concretização adicionais, são proporcionados métodos para o tratamento de perturbações cognitivas e, separadamente, para efectuar analgesia. Os métodos incluem a administração transdérmica de quantidades eficazes de compostos TOM para alcançar o objectivo do tratamento.



Como resultado da presente invenção, quantidades eficazes de compostos TOM podem ser libertadas por via transdérmica. Os sistemas transdérmicos proporcionam uma via de administração alternativa útil e vantajosa. Além disso, os dispositivos transdérmicos da presente invenção não precisam de conter promotores da permeação para libertar os compostos TOM. Embora os promotores da permeação sejam auxiliares úteis em muitos sistemas transdérmicos no auxílio à penetração do ingrediente activo através da pele, os promotores são conhecidos por causarem irritação local. Os promotores da permeação podem também afectar negativamente a previsibilidade da libertação de alguns agentes terapêuticos.

Quando os compostos TOM são incluídos no sistema de libertação transdérmica do tipo de matriz adesiva preferido, verificou-se surpreendentemente que o ambiente da matriz adesiva exerce um efeito estabilizador sobre os compostos TOM inerentemente voláteis.

Para uma melhor compreensão da presente invenção, juntamente com outros objectos adicionais, é feita referência à descrição que se segue, e o seu âmbito será especificado nas reivindicações anexas.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Os sistemas de libertação transdérmica da presente invenção libertam de forma eficaz os compostos TOM e os seus análogos relacionados farmacologicamente aceitáveis. A invenção é baseada em parte no facto de que a pele humana é essencialmente uma barreira do tipo membrana semi-permeável e que certos compostos químicos podem cruzar a barreira e ser então assimilados no fluxo sanguíneo. Descobriu-se que os compostos TOM podem ser libertados de forma eficaz através desta via.

Os compostos TOM incluídos na presente invenção são seleccionados a partir das 1,3,5,6-tetra-hidro-3-piridina-oximas substituídas em 0 ou 1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridina-oximas substituídas em 0, das suas bases

~~SECRET~~


e sais farmacêuticamente aceitáveis. Numa forma de concretização preferida, o composto incluído no sistema da libertação transdérmica e o monoclóridrato de (E)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-3-piridina-carboxaldeído-O-metiloxima. Nas Patentes dos E.U.A. N.ºs US 4 786 648 e 4 710 508, cujas memórias descritivas se dão como aqui transcritas por referência, descrevem-se compostos TOM ilustrativos, os seus métodos de preparação e de dosagem.

Os sistemas de libertação transdérmica preparados de acordo com a presente invenção incluem uma quantidade eficaz de um ou mais compostos TOM. Pelo termo "quantidade eficaz", entende-se que uma tal quantidade é suficiente para proporcionar o resultado desejado, isto é, tratamento de perturbações cognitivas e/ou o efeito de analgesia. A este respeito, os sistemas de libertação transdérmica incluem uma quantidade entre cerca de 0,001 mg e cerca de 100 mg por kg de peso corporal por dia de um ou mais compostos TOM. Numa forma de concretização preferida, o sistema de libertação transdérmica liberta o (s) composto (s) TOM em quantidades que vão de cerca de 0,001 mg até cerca de 1 mg por kg de peso corporal por dia.

Os sistemas de libertação transdérmica da presente invenção, no sentido mais lato, são dispositivos de libertação por difusão. Como tal, os dispositivos contêm pelo menos um reservatório a partir do qual um ingrediente activo se pode difundir. Geralmente, os dispositivos permitem que um ingrediente activo permaneça armazenado durante períodos adequados sem perda de potência e permite a difusão transdérmica do ingrediente activo através de uma membrana selectivamente permeável que é posta em contacto com a pele.

Numa forma de concretização preferida, o sistema de libertação transdérmica da presente invenção inclui um ou mais compostos dispersos num sistema transdérmico do tipo matriz adesiva. Descobriu-se que estes sistemas de matriz adesiva conferem estabilidade adicional aos ingrediente

•
•
•




activos voláteis. A matriz adesiva inclui um adesivo de polímero acrílico, o composto TOM e um estabilizador que é laminado sobre um revestimento de película impermeável inerte.

O adesivo de polímero acrílico incluído na matriz pode ser seleccionado a partir de um entre vários tipos relacionados. De preferência, o adesivo é um polímero de acetato de vinilo - acrilato de etileno conhecido comercialmente por Flexcryl'R', fabricado por Air Products, Inc. de Allentown, PA. Esta emulsão aquosa contém o polímero em proporções entre cerca de 30% e cerca de 60% de sólidos. O adesivo, por seu lado, é responsável por entre cerca de 70% a cerca de 99% e de preferência entre cerca de 90 a cerca de 97% da matriz adesivo-composto TOM. Outros adesivos de polímero de acrilato adequados estão disponíveis como solventes orgânicos e incluem, por exemplo, acrilato de etil-hexilo, acrilato de butilo e acrilato de etilo tais como aqueles que são comercializados por National Starch, Inc. de Bridgewater, New Jersey e na 3M Company de Minneapolis, Minnesota.

A matriz adesiva inclui entre cerca de 0,1 e cerca de 30% em peso do composto TOM. De preferência, o composto está presente numa quantidade entre cerca de 0,5 e cerca de 5,0% em peso, e de forma mais preferencial numa quantidade de cerca de 3,0% em peso da matriz adesiva combinada.

Agentes estabilizadores tais como hidroxitolueno butilado podem também ser incluídos no sistema de libertação transdérmica da presente invenção. Estes agentes estabilizadores podem estar presentes em quantidades entre cerca de 0,05 e 0,2% p/p da mistura final. Outros agentes estabilizadores adequadas úteis na prática da presente invenção são o palmitato de ascorbilo e o óxido ferroso. Podem ser adicionados à matriz adesiva de acrilato/composto TOM estabilizadores ácidos auxiliares tais como ácidos gordos de cadeia curta, (8-22 átomos de carbono), como por exemplo ácidos lino-leico, ácido L-tartárico, ácido clorídrico ou ácido salicílico em quantidades entre cerca de 0,1 % e cerca de 10% p/p para




- estabilizar melhor o composto TOM.

Pode ser incluído um espessante da emulsão para tornar firme a matriz de acrilato-TOM, por adição de água ou solvente orgânico, se torna bastante viscosa. São espessantes adequados a polivinil-pirrolidona, a hidroxietilcelulose, a hidroxipropil-metilcelulose e as suas misturas. Estes espessantes podem estar presentes em quantidades entre cerca de 0,5 e cerca de 5,0 % p/p da composição da matriz adesiva juntamente com um solvente adicional tal como água, em quantidades entre cerca de 3,0 e cerca de 7,0% p/p e/ou álcool etílico (USP) em quantidades entre cerca de 3,0 e cerca de 6,0% p/p para incorporar os estabilizadores e o espessante de emulsão. Agentes gelificantes tais como dióxido de silício podem também ser usados em quantidades entre cerca de 0,1 e cerca de 10% em peso. Nem o estabilizador ácido nem o espessante de emulsão são componentes indispensáveis no sistema de libertação da presente invenção porém, a presença de um obriga à presença do outro.

A presente invenção também inclui um processo para a preparação de um sistema de libertação transdérmica para libertar um ou mais compostos TOM. O processo inclui a preparação de uma matriz adesiva que inclui a combinação de um adesivo de polímero acrílico, um ou mais compostos TOM e um estabilizador. A emulsão adesiva ou a mistura solvente adesiva orgânico resultante é laminado sobre o revestimento de película impermeável inerte tal como alumínio-poliéster ou alumínio-poliétileno-acetato de polivinilo. Aplica-se calor sobre o laminado da matriz adesiva a fim de evaporar qualquer solvente nele contido. Por fim, lamina-se uma cobertura de libertação removível sobre a superfície exposta da matriz adesiva seca.

De preferência, qualquer estabilizador ácido auxiliar, o espessante de emulsão e o estabilizador primário são em primeiro lugar dissolvidos na água e/ou em álcool etílico (USP) respectivamente, e mais tarde adicionados ao polímero de acetato de vinilo-acrilato de etileno a fim



de dar origem a uma mistura adesiva húmida. O composto TOM é incorporado e uniformemente disperso pelo polímero por agitação, mistura e processos semelhantes.

A matriz resultante é espalhada sobre um forro impermeável inerte, tal como alumínio-poliéster ou alumínio-polietileno-acetato de polivinilo, como por exemplo o comercializado pela 3M Company de Minneapolis, Minnesota, e é seca a uma temperatura entre cerca de 45 e cerca de 55°C a fim de remover qualquer excesso de água e de álcool até que a superfície esteja firme, seca e aderente. Para evitar a oxidação do composto TOM durante a armazenagem, assim como para evitar ou limitar reacções com outros elementos, pode laminar-se uma camada de libertação de silicone inerte impermeável ou revestida com fluorocarbono sobre a matriz de polímero-composto TOM. Durante a utilização, a camada de libertação é retirada imediatamente antes da aplicação do emplastro sobre a pele.

Embora o sistema de libertação transdérmica da presente invenção seja de preferência incluído como parte de uma membrana fixável ou emplastro, dispositivos de libertação alternativos, tais como películas, mechas, cremes, géis, unguentos e semelhantes, são também contemplados.

EXEMPLOS

Os seguintes Exemplos servem para proporcionar uma apreciação adicional da invenção mas não se pretende de forma alguma restringir o âmbito efectivo da presente invenção.

EXEMPLO 1

Neste Exemplo, um sistema de libertação transdérmica contendo o composto TOM monoclóridato de (E)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-3-piridina-carboxaldeído-0-metiloxima é preparado de acordo com a fórmula em seguida apresentada.



QUADRO 1

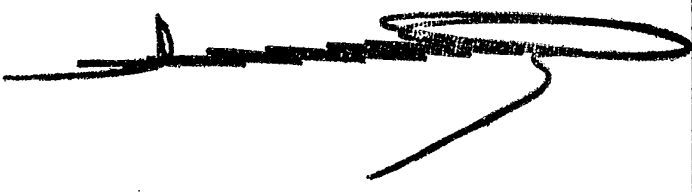
<u>INGREDIENTE</u>	<u>FRACÇÃO</u>	<u>EM</u>	<u>PESO</u>
Composto TOM	0,2 a 3		
Adesivo de acetato de vinilo-acrilato de etileno	98,7 a 95,9		
Hidroxitolueno butilado	0,1		
Álcool etílico (USP)	1,0		

O composto TOM é misturado homogeneamente com o adesivo de acetato de vinilo-acrilato de etileno. Separadamente, o hidroxitolueno butilado é dissolvido no álcool etílico e combinado com a matriz adesiva de acrilato/TOM. A matriz adesiva viscosa resultante é espalhada sobre um revestimento de película impermeável de alumínio-poliéster. A folha revestida é seca a uma temperatura de cerca de 45 a 55°C até ficar firme e no entanto aderente e lamina-se sobre a matriz de polímero de acrilato-TOM exposta uma cobertura de libertação com base em silicone. A folha de acrilato-TOM laminada é cortada em emplastos tendo cada um cerca de uma polegada de diâmetro e embalada em material de embalagem impermeável à humidade e ao oxigênio.

Quando necessário, os fragmentos são retirados do material de embalagem, a camada de libertação baseada em silicone é removida e a superfície de acrilato-TOM exposta é colocada sobre a pele onde o composto TOM é libertado ao longo de um período de 24 horas.

EXEMPLO 2

Um sistema transdérmico contendo o composto TOM monoclóridato de (E)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-3-piridina-carboxaldeído-O-metiloxima é preparado de acordo com a fórmula apresentada em seguida.



QUADRO 2

<u>INGREDIENTE</u>	<u>FRACÇÃO</u>	<u>EM</u>	<u>PESO</u>
Composto TOM	1,0		
Solução de acrilato de butilo	87,8		
Hidroxitolueno butilado	0,1		
Álcool etílico (USP)	4,7		
Polivinil-pirrolidona	0,7		
Ácido linoleico	1,0		
Água	4,7		

O composto é misturado com a solução de acrilato de butilo até que o ingrediente activo se encontre uniformemente disperso pela solução. Separadamente, dissolvem-se hidroxitolueno butilado e ácido linoleico em álcool etílico e em seguida adiciona-se a polivinil pirrolidona com um agente espessante da matriz. A mistura de PVP-hidroxitolueno butilado-álcool-ácido linoleico é então adicionada ao adesivo de acrilato de TOM e completamente misturado com este. Uma vez misturada, a solução ácida aquosa é adicionada à matriz adesiva e misturada. A formulação é então espalhada num forro de alumínio-poliéster, é seca da mesma forma que no Exemplo 1 e é laminada com uma cobertura de libertação com base em silicone. Os emplastos do composto TOM são seguidamente cortados em emplastos circulares e embalados conforme explicado anteriormente.

EXEMPLOS 3 a 6

Nestes Exemplos, foram efectuados estudos de permeação in vitro do composto TOM (E)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-3-piridina-carboxaldeído-0-metiloxima tanto na forma de monoclóridrato como na forma básica. Em cada um dos Exemplos seguintes, foram preparadas soluções a 10% p/p do composto TOM respectivo e a permeação do composto através da espessura total da pele humana foi registada (N=1).


QUADRO 3

Exemplo	3	4	5	6
Veículo	Água	Água	Óleo Mineral	Triacetina
Forma do Medicamento	Sal de HCl	Base	Base	Base
Fluxo Máximo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	53	2823	634	64
Fluxo Médio ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	23	2800	545	26

Como pode ser observado a partir do Quadro 3 acima apresentado, os compostos TOM atravessam as barreiras de pele humana. Além disso, quantidades suficientes de compostos TOM atravessam a membrana semi-permeável sem promotores da permeação. O Quadro 3 mostra também que os compostos TOM podem ser libertados através da pele a partir de veículos aquosos e não aquosos assim como nas formas de cloridrato e básica.

O Exemplo 3 demonstra que a forma de cloridrato do composto TOM num veículo aquoso possui uma taxa de permeação relativamente baixa. Deste modo, os sistemas transdérmicos contendo um composto TOM na forma de cloridrato e disperso num veículo aquoso libertariam níveis relativamente baixos do medicamento ao longo do período de um dia. Em contraste, no Exemplo 4, verificou-se que a forma básica do composto TOM também num veículo aquoso possuía um valor de fluxo médio 120 vezes maior, dada a mesma solução a 10% p/p.

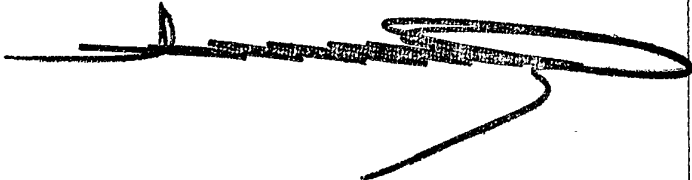
Os Exemplos 5 e 6 demonstram a capacidade dos compostos TOM para atravessar a pele humana a partir de veículos não aquosos. No Exemplo 5, o composto TOM sob a forma básica foi colocado num veículo de óleo mineral e libertaram-se $13080 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ao longo de um período de 24 horas, ($545 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ de TOM x 24 horas). No Exemplo 6, a forma



básica do medicamento demonstrou um fluxo adequado a partir de um veículo de triacetina. A libertação aproximou-se do padrão de libertação observado com a forma de cloridrato apresentada no Exemplo 3.

Os estudos precedentes de permeação in vitro mostram que os compostos TOM podem ser por via transdérmica libertados com sucesso sob várias formas tais como cloridratos e bases e a partir de vários veículos. Os peritos na técnica tem pois opção tanto quanto à forma do medicamento como quanto ao veículo para alcançar a taxa de fluxo desejada.

Tendo sido descritas as formas de concretização que presentemente se crêem ser preferidas da invenção, os peritos na técnica dar-se-ão conta de que alterações e modificações poderão ser realizadas sem abandonar o espírito da invenção, e pretende-se reivindicar todas essas alterações e modificações que sejam abrangidas pelo âmbito real da invenção.



R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Sistema de administração transdérmica caracterizada por conter um composto seleccionado do grupo constituído por 1,2,5,6-tetra-hidro-3-piridina-oximas substituídas em 0, 1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridina-oximas substituídas em 0, as suas bases e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e respectivas misturas.

- 2ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o referido composto ser o monoclórato de (E)-1,2,5,6-tetra-hidro-1-metil-3-piridina-carboxaldeído-0-metiloxima.

- 3ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o referido composto estar presente numa quantidade desde cerca de 0,001 mg até cerca de 100 mg por kg de peso corporal por dia.

- 4ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por o referido composto estar presente numa quantidade desde cerca de 0,001 mg até cerca de 1 mg por kg de peso corporal por dia.

- 5ª -

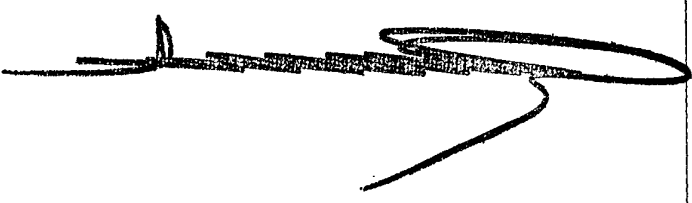
Sistema de administração de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o referido composto estar disperso numa matriz adesiva.

- 6ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por a referida matriz adesiva conter um adesivo com base num polímero acrílico.

- 7ª -

- 13 -



Sistema de administração de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por o referido adesivo com base num polímero acrílico ser seleccionado do grupo constituído por acetato de vinilo-acrilato de etileno, acrilato de etil-hexano, acrilato de butilo, acrilato de etilo e suas misturas.

- 8ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por conter adicionalmente um estabilizador presente numa quantidade desde cerca de 0,05 até cerca de 0,2% em peso da referida formulação de matriz adesiva.

- 9ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por o referido estabilizador ser seleccionado do grupo constituído por hidroxitolueno butilado, palmitato de ascorbilo, oxido ferroso e suas misturas.

- 10ª -


Sistema de administração de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por o referido composto estar presente numa quantidade desde cerca de 0,1 até cerca de 30% em peso da referida matriz adesiva.

- 11ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por o referido composto estar presente numa quantidade desde cerca de 0,5 até cerca de 5,0% em peso da referida matriz adesiva.

- 12ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por o referido composto estar presente numa quantidade de cerca de 3,0% em peso da referida matriz adesiva.



- 13ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por o referido adesivo com base num polímero acrílico estar presente numa quantidade desde cerca de 70 até cerca de 99% em peso da referida matriz adesiva.

- 14ª -

Sistema de administração de acordo com a reivindicação 13 caracterizado por o referido adesivo com base num polímero acrílico estar presente numa quantidade desde cerca de 90 até cerca de 97% em peso da referida matriz adesiva.

- 15ª

Processo para a preparação de um sistema de administração transdérmica para tratamento de afecções cognitivas, de um composto seleccionado do grupo constituído por 1,2,5,6-tetra-hidro-3-piridina oximas substituídas em 0, 1,2,3,6-tetra-hidro-4-piridina-oximas substituídas em 0, as suas bases e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e respectivas misturas, caracterizado por:

a) se proporcionar uma matriz adesiva que contém um adesivo com base num polímero acrílico, o referido composto e um estabilizador;

b) se laminar a referida matriz adesiva de modo a obter-se um forro constituído por uma película impermeável inerte;

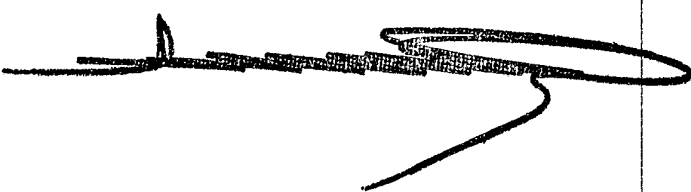
c) se aquecer a referida película laminada de matriz adesiva a uma temperatura e durante um período suficientes para evaporar qualquer solvente que nela esteja contido; e

d) se laminar uma cobertura de libertação removível sobre a superfície exposta da matriz adesiva seca.

- 16ª -

Processo de acordo com a reivindi-

- 15 -



cação 15 caracterizado por o referido adesivo com base num polímero acrílico ser seleccionado do grupo constituído por acetato de vinilo-acrilato de etileno, acrilato de etil-hexilo, acrilato de butilo, acrilato de etilo e suas misturas.

- 17^a -

Processo de acordo com a reivindicação 16 caracterizado por o referido composto estar presente numa quantidade desde cerca de 0,1 até cerca de 30% em peso da referida matriz adesiva.

- 18^a -

Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por o referido composto estar presente numa quantidade desde cerca de 0,5 até cerca de 5,0% em peso da referida matriz adesiva.

- 19^a -

Processo de acordo com a reivindicação 17 caracterizado por o referido composto estar presente numa quantidade de cerca de 3,0% em peso da referida matriz adesiva.

- 20^a -

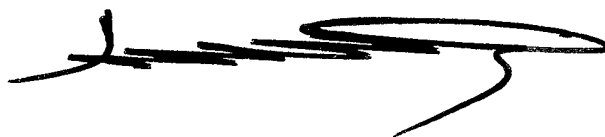
Processo de acordo com a reivindicação 19 caracterizado por o referido estabilizador estar presente numa quantidade desde cerca de 0,05 até cerca de 0,2% em peso da referida formulação de matriz adesiva.

- 21^a -

Processo de acordo com a reivindicação 20 caracterizado por o referido estabilizador ser seleccionado do grupo constituído por hidroxitolueno, palmitato de ascorbilo, óxido ferroso e suas misturas.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 18 de Dezembro de 1991, sob a série nº. 809,893.

Lisboa, 18 de Dezembro de 1992.
O AGENTE ORIGINAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a cursive name or set of initials.