

(11) Número de Publicação: **PT 1578325 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 47/10 (2011.01) **A61K 47/24** (2011.01)
A61K 38/28 (2011.01) **A61K 9/00** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.12.31**

(30) Prioridade(s): **2002.12.31 US 437279 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.04.27**
129/2011

(73) Titular(es):

TRANSDERMAL BIOTECHNOLOGY, INC.
639 RESEARCH PARKWAY MERIDEN, CT 06450
US

(72) Inventor(es):

NICHOLAS V. PERRICONE%
CHIM POTINI
US
US

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, N° 74, 4º AND 1249-235 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES ESTÁVEIS PARA ENTREGA TÓPICA DE FÁRMACOS**

(57) Resumo:

UMA COMPOSIÇÃO ESTÁVEL DE UM FÁRMACO QUE COMPREENDE UM TRANSPORTADOR QUE POSSUI UM COMPONENTE DE FOSFATIDILCOLINA QUE RETÉM O FÁRMACO É APLICADA NA PELE PARA ENTREGA TRANSDÉRMICA DO FÁRMACO.

RESUMO

"Composições estáveis para entrega tópica de fármacos"

Uma composição estável de um fármaco que compreende um transportador que possui um componente de fosfatidilcolina que retém o fármaco é aplicada na pele para entrega transdérmica do fármaco.

DESCRIÇÃO

"Composições estáveis para entrega tópica de fármacos"

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a composições de entrega tópica de fármacos e métodos de entrega transdérmica de fármacos. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a composições estáveis de entrega de fármacos para administração tópica.

Fundamentos da invenção

Os sistemas de entrega tópica de fármacos são conhecidos. Estes sistemas entregam transdermicamente fármacos, agentes terapêuticos e outras substâncias desejadas e podem ser concebidos para actuar localmente no ponto de aplicação ou para actuar sistemicamente, assim que entram na circulação sanguínea. Nestes sistemas, a entrega pode ser alcançada por meios como: a aplicação tópica directa de uma substância ou fármaco sob a forma de pomada ou similar ou por aplicação de um adesivo com um reservatório ou similar que mantém o fármaco e o liberta para a pele de uma forma controlada em termos de tempo.

Os sistemas de entrega transdérmica para agentes como fármacos, compostos analgésicos, vitaminas e compostos de cuidados da pele têm estado em utilização desde há alguns anos. Estes sistemas de entrega transdérmica que utilizam cremes têm sido desenvolvidos para uso com analgésicos e compostos de limpeza da pele. Os sistemas transdérmicos que utilizam um adesivo foram desenvolvidos para terapias com nicotina e estrogénio, como por exemplo, a tecnologia de estradiol descrita na Patente US N.º 6521250 de Meconi, et al.

Embora sejam eficazes para a sua finalidade, estes sistemas normalmente só têm sido úteis para a entrega transdérmica de moléculas relativamente pequenas. A estrutura porosa da pele permite que tais moléculas pequenas passem da epiderme para a derme via difusão. No entanto, as moléculas grandes, como a insulina, não conseguem difundir-se através da pele e não podem ser entregues por estes meios conhecidos.

Embora a entrega de moléculas grandes como a insulina tenha sido abordada, tais sistemas não abordam o armazenamento e a conservação da eficácia do fármaco a ser entregue. Muitos compostos farmacêuticos e biologicamente activos, como a insulina, têm de ser mantidos no frio e afastados do calor de modo a permanecerem eficazes e a evitar a desnaturação à temperatura ambiente. Tais substâncias não podem ser armazenadas ou transportadas (sem refrigeração) pelo consumidor. Muitas vezes, os fármacos como a insulina têm de ser administrados ao longo do dia e devem ter um acesso pronto ou serem transportados pelo consumidor, que poderá expor os compostos a temperaturas elevadas. Como tal, continua a haver uma necessidade de estabilizar as composições, incluindo a insulina, de modo a resistirem a temperaturas mais elevadas e ter uma vida útil mais longa a estas temperaturas sem necessidade de refrigeração.

Sumário da invenção

Uma composição para a entrega transdérmica de uma macromolécula compreende um componente transportador de fosfatidilcolina que retém a macromolécula, em que o componente transportador estabiliza a macromolécula à temperatura ambiente.

Um método para administrar um fármaco compreende a aplicação na pele da composição que contém uma quantidade eficaz do fármaco e um transportador que possui um componente de fosfatidilcolina que retém o medicamento.

Descrição detalhada da invenção

A fosfatidilcolina é usada como um transportador para a entrega tópica de polipéptidos e macromoléculas na prática desta invenção. A fosfatidilcolina é um componente básico de bicamadas da membrana celular e o principal fosfolípido circulante no plasma. A fosfatidilcolina é extremamente absorvível e fornece colina, que é necessária para facilitar o movimento de gorduras e óleos e manter as membranas celulares nos animais.

As composições de entrega tópica de fármacos da presente invenção são não polares e formuladas para conter polipéptidos

e macromoléculas solúveis em fosfatidilcolina, que depois são aplicados à pele para a entrega transdérmica da macromolécula. As composições de entrega tópica de fármacos da invenção são eficazes na entrega de fármacos macromoleculares que são convencionalmente administrados por via intramuscular, intravenosa ou oral, incluindo, mas não limitado a, polipeptídos tais como insulina e somatropina, prostaglandinas, glucocorticoides, estrogénios, androgénios e similares.

É uma vantagem da invenção que a administração tópica de uma composição e a entrega transdérmica do fármaco na mesma seja mais fácil e mais agradável como via de administração do que as injecções, especialmente no caso de fármacos como a insulina que tem de ser dada aos pacientes ao longo de um período de tempo ou durante toda a vida. Além disso, ao contrário da administração oral, onde uma quantidade substancial do fármaco pode ser destruída no processo digestivo, os fármacos numa aplicação tópica não são desperdiçados. A aplicação tópica permite uma difusão contínua do fármaco para a área alvo desejada sem as doses cíclicas típicas dos fármacos administrados oralmente ou parentericamente.

O termo "fosfatidilcolina", tal como utilizado aqui, significa uma mistura de diglicéridos de ácido esteárico, palmítico e oleico ligados ao éster de colina do ácido fosfórico, habitualmente denominado lecitina. Estão disponíveis muitos produtos comerciais de lecitina, como por exemplo, Lecithol®, Vitellin®, Kelecin® e Granulestin®, pois a lecitina é amplamente utilizada na indústria alimentar. As composições da invenção podem conter lecitina natural ou sintética, ou misturas das mesmas. As preparações naturais são preferidas porque apresentam características físicas desejáveis e são simultaneamente económicas e não tóxicas.

As composições de entrega de tópica de fármaco preferidas da presente invenção contêm adicionalmente polienilfosfatidilcolina (daqui em diante abreviada como "PPC") para aumentar a penetração na epiderme. O termo "polienilfosfatidilcolina", tal como utilizado aqui, significa qualquer fosfatidilcolina que tenha dois

substituintes de ácido gordo, em que pelo menos um é um ácido gordo insaturado com pelo menos duas ligações duplas, como o ácido linoleico. Certos tipos de lecitina de soja e de fracções de soja, por exemplo, contêm níveis elevados de polienilfosfatidilcolina, com dilinoleoilfosfatidilcolina (18:02-18:02 fosfatidilcolina) como a espécie de fosfatidilcolina mais abundante, do que a lecitina de grau alimentar convencional, e são úteis na formulação de composições de entrega tópica de fármacos da invenção. Em alternativa, a lecitina da soja convencional é enriquecida com polienilfosfatidilcolina pela adição de extractos de soja que contêm níveis elevados de polienilfosfatidilcolina. Tal como aqui utilizado, este tipo de fosfatidilcolina é designada como fosfatidilcolina "enriquecida em polienilfosfatidilcolina" (daqui em diante designada como fosfatidilcolina enriquecida em PPC), mesmo quando o termo engloba a lecitina obtida a partir de fontes naturais que exibem níveis mais elevados de polienilfosfatidilcolina do que as variedades de soja comuns. Estes produtos estão disponíveis no mercado através da American Lecithin Company, da Rhône-Poulenc e de outros fornecedores de lecitina. A American Lecithin Company comercializa os seus produtos com a designação "U", que indica níveis elevados de insaturação; o produto da Rhône-Poulenc é um extracto de soja que contém cerca de 42% de dilinoleoilfosfatidilcolina e cerca de 24% de palmitoilinoleoilfosfatidilcolina (16:00-18:02 PC) como os principais componentes de fosfatidilcolina.

Sem querer estar preso a qualquer teoria, acredita-se que a fosfatidilcolina enriquecida em PPC forma uma bicamada que envolve o polipéptido ou a macromolécula para criar a composição de entrega tópica de fármaco, contribuindo para a estabilidade da molécula activa e melhorando a penetração. Além disso, a composição de entrega tópica de fármaco pode estar na fase de cristal líquido, com a fosfatidilcolina enriquecida em PPC livremente disposta de forma multilamellar, com o polipéptido ou a macromolécula ligados e retidos dentro das bicamadas lipídicas formadas no mesmo, conforme divulgado na Patente US N.º 10/448632 de Perricone. Isto forma um complexo de fosfatidilcolina enriquecida em PPC disposto livremente, mas estável, que aumenta ainda mais a penetração e a entrega do polipéptido ou da macromolécula na vasculatura dérmica.

As composições de entrega tópica de fármaco da presente invenção fornecem uma via de administração que representa uma melhoria acentuada em relação às injecções de insulina convencionais, consideravelmente mais fáceis e agradáveis. É uma vantagem adicional que as composições da invenção também sejam estáveis à temperatura ambiente, proporcionando uma comodidade considerável para os consumidores de insulina que, no passado, tiveram de lidar com os produtos de insulina refrigerados disponíveis no mercado. Além disso, as composições de insulina de acordo com a presente invenção têm uma vida útil mais longa (quer sejam armazenadas à temperatura ambiente ou refrigeradas) e não desnaturam à temperatura ambiente como aconteceria com os tratamentos de insulina tradicionais.

A insulina útil nas composições de entrega tópica de fármaco da presente invenção está comercialmente disponível a partir de uma variedade de fontes, comercializadas sob as marcas comerciais Humulin®, Novolin®, Humalog®, Inutral®, entre outros. Alguns destes produtos contêm sequências porcinas. As composições da invenção são formuladas de preferência com polipeptídos humanos recombinantes, tais como os obtidos através de Sigma Co., de Spectrum Chemicals and Laboratories e de outros fornecedores e empregues nos exemplos que se seguem. É uma vantagem da invenção as composições de entrega tópica de fármaco que transportam a insulina serem formuladas com ingredientes disponíveis no mercado.

As composições de entrega tópica de fármaco são geralmente formuladas com um transportador que inclui um material de fosfatidilcolina enriquecido em PPC com o nome comercial NAT 8729 (disponível no mercado através de fabricantes como Rhône-Poulenc e American Lecithin Company) e pelo menos um poliglicol (álcool poli-hídrico de um glicol monomérico como o polietilenoglicol (PEG) 200, 300, 400, 600, 1000, 1450, 3350, 4000, 6000, 8000 e 20000). Além disso, este transportador pode incluir um tensioactivo como um poliéter siloxilado com dimetil, metil(óxido de propilpolietileno, óxido de propileno e acetato)siloxano, disponível no mercado através de fornecedores como Dow Corning (Surfactant 190 da Dow Corning) e um lubrificante tal como fluidos de silicone

contendo polímeros de polidimetilsiloxano de baixa viscosidade, metilparabeno (éster metílico de ácido p-hidroxibenzóico) disponível no mercado através de fornecedores como Dow Corning (fluído de silicone Dow Corning 200). Além disso, pode adicionar-se água purificada ao transportador. O transportador é então misturado com uma preparação do(s) polipéptido(s) ou da(s) macromolécula(s) específico(s) numa quantidade adequada para obter a desejada concentração na composição final. Os exemplos que se seguem são apresentados para ajudar a ilustrar e a explicar a presente invenção, e não devem ser considerados restritivos em caso algum.

Preparação de composições estáveis de insulina: Exemplo 1

As preparações tópicas de insulina estáveis foram formuladas, em primeiro lugar, com a preparação de uma solução de base. Um material de polienilfosfatidilcolina denotado NAT 8729 que continha 80,6% de fosfatidilcolina enriquecida em PPC e 4,9% de lisofosfatidilcolina foi obtido em Rhône-Poulenc. O NAT 8729 (45% p/p) foi raspado e adicionado a uma mistura de poliglicol E200 (50% p/p) e poliglicol E400 (5% p/p), ambos obtidos em Dow Corning. A solução de base foi depois bem tapada e misturada lentamente com um propelor de cabeça de desintegração especial a 800 rpm, com um ligeiro aquecimento. A temperatura não excedeu os 40°C. Os tempos de mistura típicos foram de 5 horas. A solução final é uma solução âmbar viscosa, límpida, sem sedimentos ou separações.

Nesta solução de base (97,25% p/p) foi então misturado um Dow Corning Fluid 190 (1,00% p/p) [um poliéster siloxilado com dimetil, metil (óxido de propilpolietileno, óxido de propileno e acetato) siloxano], um fluido de silicone da Dow Corning denotado 200-5 ou 10cst (1,00% p/p) [fluidos de silicone contendo polímeros de polidimetilsiloxano de baixa viscosidade] e metilparabeno [éster metílico de ácido p-hidroxibenzóico] obtido em Mallinckrodt (0,75% p/p). Os ingredientes foram homogeneizados a 3850 rpm com um peneiro de 0,45 microns como segue. O metilparabeno foi adicionado primeiro à solução de base e misturado durante pelo menos uma hora até se obter uma solução completa. Depois, o 200-5 ou

10cst da Dow Corning foi lentamente adicionado e misturado até se obter uma solução límpida. Posteriormente, o Dow Corning Fluid 190 foi adicionado lentamente e misturado na solução para formar o transportador.

As preparações de insulina da invenção foram realizadas utilizando o transportador em duas concentrações: 50 unidades e 100 unidades, dissolvendo simplesmente a insulina humana recombinante derivada do ARN obtida através de Sigma no transportador. Esta dissolveu-se imediatamente no transportador.

No teste da estabilidade da composição estável de insulina, os padrões de insulina foram preparados a 1 mg/ml em HCl 0,01N usando a insulina de Sigma. (Um mg deste material apresenta uma actividade de 28 unidades de insulina). As amostras de composições estáveis de insulina foram preparadas numa base de 1 mg/ml através de mistura à temperatura ambiente durante 60 minutos. Esta mistura foi depois dividida em duas metades: uma metade foi armazenada a 4°C e a outra metade foi armazenada à temperatura ambiente. Foram realizadas as análises de separação, Cromatografia Líquida de Desempenho Elevado (RP-HPLC) e Electroforese Capilar de Desempenho Elevado (HPCE), dos padrões de insulina e das composições de insulina da invenção, armazenados em diferentes temperaturas por diferentes períodos de tempo.

As análises de RP-HPLC e HPCE indicaram que os padrões de insulina que foram armazenados a 4°C ou -20°C estavam estáveis passados 65 dias, mas os padrões de insulina armazenados à temperatura ambiente começaram a desnaturar passados 7 dias. Os perfis de RP-HPLC e HPCE das composições de insulina da invenção, por outro lado, mantiveram-se estáveis tanto à temperatura ambiente como à temperatura de 4°C e não se alteraram passados 65 dias. Os resultados demonstraram claramente que o transportador impediu a desnaturação da insulina armazenada à temperatura ambiente.

Preparação de composições estáveis de insulina: Exemplo 2

As composições estáveis de insulina foram formuladas, em primeiro lugar, através da preparação de uma solução de base.

O poliglicol E200 (PEG-200) (50% p/p) foi pesado e o poliglicol E400 (PEG-400) (5% p/p) foi adicionado ao mesmo recipiente para obter o peso desejado (ambos obtidos em Dow Corning). O PEG-200 e o PEG-400 foram lentamente misturados a 38-40°C com o modelo RW20 da IKA, com um propulsor de cabeça de desintegração, a 800 rpm (velocidade 1), produzindo a solução de PEG-200/PEG-400. Um material de fosfatidilcolina enriquecido em PPC denotado NAT 8729 com 80,6% de fosfatidilcolina enriquecida em PPC e 4,9% de lisofosfatidilcolina foi obtido em Rhône-Poulenc. O NAT 8729 (45% p/p) foi raspado e adicionado à solução de PEG-200/PEG-400, tapado e misturado, a uma temperatura não superior a 40°C, até se obter uma solução âmbar viscosa, límpida, sem sedimentos ou separações. O tempo de mistura foi de aproximadamente cinco horas. Pode ser preparada uma mistura alternativa tapando e misturando a solução de um dia para o outro, sem aquecimento, para obter um rendimento de 95-96%. A solução foi removida do ambiente aquecido e transferida para um homogeneizador Ross (Modelo HSM100LC) usando o peneiro de menor malha.

Foi então preparado um Dow Corning Fluid. O Dow Corning Fluid denominado 190 (1,00% p/p) [um poliéster siloxilado com dimetil, metil(óxido de propilpolietileno, óxido de propileno e acetato)siloxano] e o Dow Corning Fluid denotado 200-5 ou 10 cst (1,00% p/p) [fluidos de silicone contendo polímeros de polidimetilsiloxano de baixa viscosidade] foram misturados num recipiente com uma espátula limpa.

A solução (53,25% p/p) foi aquecida a 40°C e misturada a 800 rpm. Os tempos de mistura foram de aproximadamente 5 horas. A solução foi depois moída a 3800 rpm e a mistura do Dow Corning Fluid foi adicionada muito lentamente até se obter uma solução límpida. O metilparabeno (éster metílico de ácido p-hidroxibenzóico) obtido em Mallinckrodt (0,75% p/p) foi adicionado de uma vez só e misturado até se obter uma solução completa. A água purificada aquecida a 40°C foi adicionada muito lentamente à solução, enquanto esta era moída a 7500 rpm durante cerca de três minutos. No final da moagem, a velocidade foi aumentada para 10000 rpm durante alguns segundos, antes de parar. A solução foi removida e limpa com a cabeça de espátula usando o Modelo RW-20 da IKA até ser arrefecida à temperatura ambiente. Esta etapa é muito

importante e se não for realizada correctamente irá criar um produto final bifásico. A regra geral é usar um recipiente com um volume duas vezes maior do que o da solução de modo a que a cabeça do homogeneizador esteja bem embebida na solução. A solução foi depois arrefecida até à temperatura ambiente.

A insulina recombinante humana USP obtida em Spectrum Chemicals and Laboratories (Produto #11247) foi preparada em HCl 0,01N a 50 mg/ml e muito bem misturada, embora delicadamente. Esta preparação de insulina foi depois adicionada, muito lentamente, à solução acima para obter uma concentração final de 500 unidades/ml ou 20 mg/ml. A mistura foi mantida à temperatura ambiente durante pelo menos uma hora. A composição final estável de insulina foi armazenada a 4°C no recipiente âmbar hermeticamente fechado.

Foram realizadas as análises de RP-HPLC e HPCE dos padrões de insulina (preparados a 5 mg/ml em HCl 0,01N) e das composições estáveis de insulina da invenção, armazenados em diferentes temperaturas durante diferentes períodos de tempo. Os resultados indicaram que os padrões de insulina armazenados a 4°C se mantiveram estáveis até 22 semanas e começaram a desnaturar passadas 34 semanas, mas quando armazenados à temperatura ambiente começaram a desnaturar passada apenas 1 semana. No entanto, as composições estáveis de insulina preparadas de acordo com as informações acima referidas, armazenadas à temperatura ambiente, mantiveram-se estáveis até pelo menos 22 semanas, ou seja, 21 semanas mais do que o padrão. Os resultados não mostraram nenhuma mudança na vida útil do ponto de vista normal nas composições estáveis de insulina armazenadas a 4°C (sem alteração passadas 34 semanas).

As composições estáveis de entrega tópica de fármaco da presente invenção podem ser empregues para entregar e estabilizar os polipeptídos transdermicamente, incluindo, mas não limitado a, insulina, oxitocina, vasopressina, insulina, somatotrofina, calcitonina, gonadotropina coriónica, menotropinas, folitropinas, somatostatinas, progestinas e combinações de qualquer uma destas. Estes fármacos conseguem obter-se facilmente numa variedade de fontes comerciais. A

somatotropina (hormona de crescimento pituitária) é comercializada sob as marcas Gentropin®, Humatropé®, Nutropin® e Serostim®.

Uma composição de entrega de fármaco formulada com somatotropina foi formulada num ensaio com 85% de fosfatidilcolina à qual foram adicionados ácido lipóico e palmitato de ascorbilo. A somatotropina dispersou-se facilmente na fosfatidilcolina e manteve-se estável na mesma. A hormona de crescimento pareceu penetrar bem na pele quando a composição foi aplicada topicalmente.

A presente invenção também pode ser utilizada para proporcionar a entrega tópica de agentes activos para além de fármacos como, por exemplo, os agentes de cuidados da pele. A invenção é particularmente útil para as moléculas grandes que são utilizadas em algumas formulações cosméticas, incluindo péptidos e polímeros.

Lisboa, 2011-07-01

REIVINDICAÇÕES

1. Composição estável de insulina transdérmica que compreende um componente de fosfatidilcolina, em que a referida fosfatidilcolina compreende fosfatidilcolina enriquecida em polienilfosfatidilcolina e pelo menos um poliglicol, e retendo a referida insulina para entrega transdérmica na vasculatura dérmica, em que o referido componente de fosfatidilcolina estabiliza a insulina à temperatura ambiente.

2. Composição transdérmica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido poliglicol compreende um poliglicol tendo um peso molecular de 200 e um poliglicol tendo um peso molecular de 400.

3. Composição transdérmica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido componente de fosfatidilcolina compreende 45% p/p de fosfatidilcolina, 50% p/p de poliglicol tendo um peso molecular de 200 e 5% p/p de poliglicol tendo um peso molecular de 400.

4. Composição transdérmica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, que compreende adicionalmente um tensioactivo, um lubrificante e metilparabeno.

5. Composição transdérmica de acordo com a reivindicação 4, em que
o referido tensioactivo é um poliéter siloxilado, e
o referido lubrificante é um fluido de silicone.

6. Composição transdérmica de acordo com a reivindicação 5, em que
o referido poliéter siloxilado é dimetil, metil(óxido de propilpolietileno, óxido de propileno, acetato)siloxano; e
o referido fluido de silicone contém polímeros de polidimetilsiloxano de baixa viscosidade.

7. Composição transdérmica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a referida insulina é insulina recombinante humana preparada em HCl 0,01N a 50 mg/ml para obter uma concentração de insulina de 20 mg/ml na composição estável de insulina transdérmica.

8. Método de formulação de uma composição estável de insulina transdérmica para entrega transdérmica de insulina na vasculatura dérmica, que compreende:

a preparação de um transportador a partir de um componente de fosfatidilcolina, em que o referido componente de fosfatidilcolina compreende fosfatidilcolina enriquecida em polienilfosfatidilcolina e pelo menos um poliglicol, e

a retenção de insulina no transportador, de tal modo que o transportador estabiliza a insulina à temperatura ambiente.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a preparação do referido transportador compreende:

a combinação de um poliglicol tendo um peso molecular de 200 e um poliglicol tendo um peso molecular de 400 para formar uma mistura de poliglicol;

a raspagem do referido componente de fosfatidilcolina para a referida mistura de poliglicol para formar uma mistura de fosfatidilcolina; e

a mistura da referida mistura de fosfatidilcolina até a referida mistura de fosfatidilcolina se tornar límpida.

10. Método de acordo com a reivindicação 8 ou 9, em que a preparação do referido transportador compreende ainda

o aquecimento da referida mistura de fosfatidilcolina a 40°C e a moagem da referida solução aquecida;

a combinação de um tensioactivo e um lubrificante para formar um fluido;

a adição do referido fluido à referida mistura de fosfatidilcolina aquecida e a respectiva moagem até a referida solução se tornar límpida;

a adição do metilparabeno à referida mistura de fosfatidilcolina e a respectiva moagem até o referido metilparabeno se dissolver na referida solução;

o aquecimento da água a 40°C e a adição da referida água aquecida lentamente à referida solução; e

a interrupção da moagem da referida solução e a lavagem da referida solução para arrefecimento até à temperatura ambiente.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, em que a referida insulina é insulina recombinante humana preparada numa solução de HCl 0,01N a 50 mg/ml, e a

referida solução de insulina é misturada no referido transportador à temperatura ambiente durante pelo menos uma hora.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, em que a referida composição estável de insulina transdérmica contém insulina a uma concentração de 20 mg/ml.

Lisboa, 2011-07-01