INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

| Modalidade e n.º (11) | T D | Data do pedido: (22) | Classificação Internacional (51) |
|---|---|---|---|
| 100.502 J | | | |

Requerente (71): ALZA CORPORATION, uma sociedade organizada e existindo segundo as leis do Estado de Delaware, Estados Unidos da América, norte-americana, industrial, com sede em 950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94303-0802, Estados Unidos da América

Inventores (72):

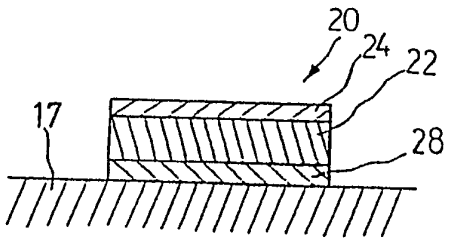
EUN SOO LEE, DIANE E. NEDBERGE e SU IL YUM

Reivindicação de prioridade(s) (30)

| Data do pedido | País de Origem | N.º de pedido |
|---|---|---|
| 20.05.1991 | US | 07/703,440 |

Figura (para interpretação do resumo)

FIG.3




Epígrafe: (54)

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA AUMENTAR A CAPACIDADE DE PERMEAÇÃO NA PELE UTILIZANDO MONOLINOLEATO DE GLICEROL"

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

A presente invenção proporciona composições farmacêuticas e sistemas de libertação para administração transdérmica de um fármaco em associação com monolinoleato de glicerol como intensificador da permeação na pele. Um exemplo de um sistema de libertação de acordo com a presente invenção consiste num sistema (20) com um reservatório do fármaco (22) contendo uma associação do fármaco a libertar e do intensificador da permeação na pele - o monolinoleato de glicerol. Este reservatório está inserido

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

| Modalidade e n.º (11) | T D | Data do pedido (22) | Classificação Internacional (51) |
|---|---|---|---|
| | | | |

Resumo (continuação) (57)



entre a camada (24) designada por reforço na parte posterior da superfície da composição mais afastada da pele e uma camada adesiva de contacto como revestimento (28).

(Dr. Jorge Garin)

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

# "COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA AUMENTAR A CAPACIDADE DE PERMEAÇÃO NA PELE UTILIZANDO MONOLINOLEATO DE GLICEROL"

## Campo da Invenção

Esta invenção diz respeito à libertação transdérmica de fármacos ou outros agentes activos sob o ponto de vista biológico e, mais particularmente, a métodos e composições para aumentar a absorção percutânea dos fármacos ou outros agentes quando incorporados em sistemas ou dispositivos de libertação transdérmica de fármacos.

## Antecedentes da Invenção

A via transdérmica de libertação parentérica de fármacos proporciona muitas vantagens estando os sistemas transdérmicos para a libertação de uma grande variedade de fármacos ou de outros agentes benéficos descritos nas patentes de invenção norte-americanas nºs. 3 598 122; 3 598 123; 4 379 454; 4 286 592; 4 314 557 e 4 568 343, por exemplo, as quais estão incorporadas aqui como referência. Em muitos casos, os fármacos que poderiam parecer serem candidatos ideais para a libertação transdérmica são considerados como possuidores de tão baixa permeabilidade através da pele intacta que não podem ser libertados em quantidades eficazes, sob o ponto de vista terapêutico, a partir de dispositivos razoavelmente dimensionados.

As expressões "velocidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico" e "quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico", utilizados aqui, referem-se a uma velocidade ou a uma quantidade de fármaco ou de outro agente que produza um resultado ou um efeito terapêutico.

A expressão "dimensão razoável" aqui utilizada, refere-se a um dispositivo com uma dimensão com uma área de superfície da base (a área em contacto com o local da pele) que é cerca de 1 $cm^2$ a cerca de 50$cm^2$, de preferência cerca de 5$cm^2$ a cerca de 25$cm^2$. Embora os dispositivos com 200 $cm^2$ possam considerar-se de dimensão "convencional", dimensões tão grandes não são, geralmente, aceites para as pessoas, por razões práticas.

Com a finalidade de aumentar a permeabilidade da pele de maneira que esses fármacos possam ser libertados em quantides eficazes terapêuticas, tem sido proposto pré-tratar a pele com vários produtos químicos ou simultaneamente libertar o fármaco, na presença de um agente capaz de aumentar a permeação. Sugeriram-se vários materiais com esta finalidade, como se descreveu nas patentes de invenção norte-americanas nºs. 4 299 826; 4 343 798; 4 046 886; 4 130 643; 4 405 616; 4 335 115; 4 130 667; 3 903 256; 4 379 454; 3 527 864; 3 952 099; 3 896 238; 3 472 931; 4 788 062; 4 746 515; 4 863 738 e 4 863 970; patente de invenção britânica nº 1 011 949; e Idson, "Percutaneous Absorption", J. Pharm. Sci., 64 (1975), 901-924.

Muitas vezes, é difícil prever quais os compostos que serão susceptíveis de aumentar a permeação e quais deles deverão utilizar-se com um dado fármaco. Nas aplicações de libertação sistémica de fármacos, um composto que aumente a permea-

bilidade de um fármaco ou de uma família de fármacos pode não aumentar necessariamente a permeabilidade de outro fármaco ou família de fármacos. Por conseguinte, a utilidade de um composto em particular, para aumentar a permeação deve ser analisada cuidadosamente.

Descrição da Invenção

De acordo com a presente invenção, descobriu-se que o monolinoleato de glicerol (GMLO) é eficaz no aumento da permeação dos fármacos através das superfícies do corpo e das membranas em geral e através da pele, em particular. O monolinoleato de glicerol é capaz de aumentar acentuadamente a permeabilidade destes fármacos de tal modo que podem ser libertados a velocidades eficazes, sob o ponto de vista terapêutico, com dispositivos de libertação transdérmica com dimensões razoáveis.

Portanto, a presente invenção proporciona uma composição para aplicação a uma superfície ou membrana do corpo para libertar pelo menos um fármaco, em uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, por permeação através da superfície ou membrana do corpo, compreendendo pelo menos um fármaco e uma quantidade de monolinoleato de glicerol susceptível de aumentar a permeação. A presente invenção proporciona, também um método para a co-administração transdérmica de uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, de um fármaco juntamente com uma quantidade de monolinoleato de glicerol, susceptível de aumentar a permeação da pele.

O sistema da presente invenção é um dispositivo de libertação transdérmica de fármaco compreendendo uma matriz adaptada para ser colocada em relação de transmissão do fármaco e

do agente capaz de aumentar a permeação com o local da pele ou da mucosa. A matriz contém quantidades suficientes de monolinoleato de glicerol e de um fármaco para co-administrar continuamente à pele, durante um intervalo de tempo pré-determinado, o fármaco e o agente capaz de aumentar a permeação para proporcionar um efeito terapêutico. O dispositivo é de uma dimensão razoável, útil para a aplicação do fármaco e do intensificador da permeação, ao corpo humano.

A presente invenção refere-se ainda a uma composição que inclui, opcionalmente, em adição ao medicamento e ao GMLO, um ou mais compostos intensificadores da permeação e a um método para a administração transdérmica de tal composição.

Breve Descrição dos Desenhos

FIG. 1 : representa uma secção transversal de um aspecto de um dispositivo de libertação terapêutica transdérmica de fármacos que se pode utilizar de acordo com a presente invenção.

FIG. 2: representa uma secção transversal de outra variante de um dispositivo de libertação terapêutica transdérmica de fármacos que se pode utilizar de acordo com a presente invenção.

FIG. 3: representa uma secção transversal de outra variante de um dispositivo de libertação terapêutica transdérmica de fármacos que se pode utilizar de acordo com a presente invenção.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Descobriu-se agora, que o monolinoleato de glicerol pode ser utilizado para aumentar eficazmente a permeabilidade de fármacos escolhidos, através das superfícies do corpo e, particularmente, através da pele. Especificamente, considera-se que o GMLO aumenta a permeabilidade de tal modo que é possível libertar quantidades eficazes, sob o ponto de vista terapêutico, de um fármaco com dispositivos de dimensões razoáveis a velocidades eficazes, sob o ponto de vista terapêutico.

Acredita-se que a presente invenção tem utilidade em relação à libertação de fármacos incluídos no vasto grupo dos libertados, normalmente, através das superfícies e membranas do corpo, incluindo a pele. Aqui, os termos "fármaco" e "agente" são utilizados como sinónimos e são considerados em sentido lato como abrangendo qualquer substância activa, sob o ponto de vista terapêutico, que seja libertada em um organismo vivo para produzir um efeito desejado, usualmente benéfico . Em geral, isto inclui agentes terapêuticos em todas as principais áreas terapêuticas, incluindo, mas não exclusivamente , agentes anti-infecciosos, tais como antibióticos e agentes antivirais analgésicos e associações de analgésicos, agentes anoréxicos, anti-artríticos, anti-asmáticos, anti-convulsivantes, anti-depressivos, anti-diabéticos, agentes anti-diarreicos, anti-histamínicos, agentes anti-inflamatórios esteróides, agentes anti-inflamatórios não-esteróides, preparações anti-enxaquecas, preparações para doenças anti-motoras, fármacos anti-náuseas, anti-neoplásicos, anti-parkinsonismo,

anti-pruriginosos, anti-psicóticos, antipiréticos, anti-espasmódicos incluindo os gastrointestinais e urinários, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, derivados da xantina, preparações cardiovasculares incluindo os bloqueadores dos canais do cálcio, beta-bloqueadores, anti-arrítmicos, anti-hipertensores, diuréticos, vasodilatadores incluindo os coronários, periféricos e cerebrais, estimulantes do sistema nervoso central, preparações anti-tússicas e anti-resfriado, agentes descongestionantes, agentes de diagnóstico, hormonas, hipnóticos, imunossupressores, relaxantes musculares, parassimpaticolíticos, parassimpaticomiméticos, psicoestimulanets, sedativos e tranquilizantes.

Foi demonstrada a utilidade do GMLO como um intensificador da permeação para vários fármacos diferentes incluídos nos grupos anteriores.

Medicamentos representativos que podem ser libertados de acordo com a presente invenção, incluem, a título de exemplo, mas sem limitação: tetracaína, lidocaína, cetoprofen, piroxicam, propranolol, indometacina, naproxen, nisoldipina, nifedipina, nicardipina, nitrendipina, diclofenac, escopolamina, dinitrato de isosorbido, nitroglicerina, estradiol, clonidina, cortisona, teofilina, fenilefrina, terbutalina, efedrina, marcodina, quinidina, diacetato de estradiol, pilocarpina, furosemida, tetraciclina, insulina, clorfeniramina, sulfatiazidas, morfinona, morfina, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, oxicodona, hidrocodona, codeína, norcodeína, hidromorfina, normorfina, norlevorfanol, di-hidrotebaína, vabaína, bromocriptina, haloperidol, guanabenz, salbutamol, oxprenolol, dibucaína , verapamil, prazosin, doxasosin, diltiazem, atenolol, nadolol,

pindolol, timolol, indometacina, fenilbutazona, benzidamina e ácido flufenâmico.

Os fármacos esteróides que podem ser libertados , de acordo com a presente invenção, incluem mas não exclusivamente, estrogénicos e ésteres de estrogéno, tais como o 17 β-estradiol (ou estradiol) e a estrona naturais e os derivados semi-sintéticos do estrogénio, tais como os ésteres do estragénio natural, tais como estradiol-17 β -enantato, estradiol-17 β -valerato, estradiol-3-benzoato, estradiol-17 β -undecenoato, estradiol-16,17-hemi-succinato ou estradiol-17 β -cipionato e os estrogénios 17-alquilados, tais como etinil-estradiol, etinil-estradiol-3-isopropilsulfonato, quinestrol, mestranol ou metil-estradiol; progestogens e ésteres de progestogen , tais como progesterona, levonorgestrel, noretisterona, gestodeno e ST-1435; androgénios, tais como testosterona; e corticóides adrenalínicos e ésteres dos corticóides adrenalínicos, tais como hidrocortisona.

A administração de fármaco, de acordo com a presente invenção, compreende a administração do fármaco a uma velocidade eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, a uma área de superfície ou membrana do corpo e, simultaneamente, a administração do monolinoleato de glicerol à área da superfície ou membrana do corpo a velocidades que sejam suficientes, para aumentar, substancialmente, a permeabilidade da área à formulação do fármaco.

De acordo com a presente invenção, o GMLO e o fármaco a libertar são colocados numa relação de transmissão, fármaco e GMLO, para a superfície do corpo apropriada, de preferência em um veículo e mantidos no local durante o intervalo de tem-

po desejado. O fármaco e o GMLO são dispersos, tipicamente, dentro de uma matriz ou veículo compatíveis, sob o ponto de vista fisiológico, que se pode aplicar directamente á superfície do corpo ou na pele, sob a forma de um unguente, gel, creme, supositório ou comprimido bocal ou sublingual, por exemplo, mas são administrados, mais preferentemente, a partir de um dispositivo de libertação terapêutica transdérmica, como se descreve adiante, mais pormenorizadamente.

O GMLO é um composto conhecido para utilização como um ingrediente em cosméticos ou como um aditivo alimentar. A sua utilização como intensificador da permeação para aumentar a permeação de um fármaco ou de outro agente através da pele não era antes conhecida. O GMLO possui uma toxicidade baixa e é incolor e inodoro. Adicionalmente, não produz irritação, mesmo em exposição prolongada e sob oclusão, e não sensibiliza a pele em exposições repetidas. Além disso, é capaz de aumentar o fluxo dos fármacos para melhoria de libertação dos fármacos sem produzir sensações desagradáveis da pele, tais como queimaduras ou formigueiros.

O GMLO possui um efeito de aumento da permeação no transporte dos fármacos através dos tecidos da superfície do corpo em geral, além, da pele. Porém, porque a pele é uma das barreiras mais eficazes do corpo à permeação de substâncias estranhas o efeito do GMLO sobre a permeação da pele torna-o extremamente útil na libertação transdérmica. A descrição seguinte das variantes da presente invenção dirige-se, por isso, principalmente à melhoria da libertação sistémica destes fármacos.

Pode desejar-se, em certos casos ou com certos fárma-

cos, incluir um ou dois intensificadores da permeação em conjunto com o GMLO. Assim, em certas variantes da presente invenção, inclui-se um segundo intensificador da permeação juntamente com o fármaco e o GMLO. Este segundo intensificador pode ser escolhido entre os compostos que possuem um efeito intensificador da permeação com o fármaco e que são compatíveis com o fármaco e com o GMLO. Presentemente, em uma variante preferida, o segundo intensificador da permeação é o laurato de metilo e/ou um alcanol inferior $C_{1-4}$, de preferência o etanol. Ainda que seja conhecida, na técnica , a combinação dos intensificadores da permeação,a presente invenção utiliza uma nova combinação de etanol e/ou GMLO. O efeito combinado produz uma significativa e surpreendente melhoria na utilização de GMLO ou etanol, isoladamente.

Uma outra variante de um dispositivo de libertação transdérmica da presente invenção está ilustrado na FIG. 1. Na FIG. 1, o dispositivo (1) compreende um reservatório contendo o fármaco e o monolinoleato de glicerol ("reservatório do fármaco") (2) que se apresenta, de preferência, sob a forma de uma matriz contendo o fármaco e o intensificador nela dispersos. Nestas variantes que incluem um segundo intensificador da permeação, o reservatório de fármaco 2 contém, também este segundo intensificador. Proporciona-se uma camada 3 de protecção impermeável adjacente a uma superfície do reservatório do fármaco (2). Uma cobertura adesiva (4) mantém o dispositivo (1) na pele e pode ser fabricada juntamente com, ou preparada separadamente de, os elementos restantes do dispositivo. Com certas formulações, a cobertura adesiva (4) pode ser preferível para um contacto adesivo em linha, tal como a camada adesiva (28), como se mostra na FIG. 3 . A camada de protecção

impermeável (3) é, de preferência, ligeiramente maior do que o reservatório de fármaco (2) e, deste modo, protege os materiais no reservatório de fármaco (2) das interacções adversas com o adesivo na cobertura (4). Um revestimento (5) de listas ou removível é proporcionado também com o dispositivo (1) e é removido imediatamente antes da aplicação do dispositivo (1) à pele.

A FIG. 2 ilustra outra variante da presente invenção, o dispositivo (10), mostrado no local sobre a pele (17). Nesta variante, o dispositivo (10) de libertação terapêutica transdérmica compreende um reservatório em camadas múltiplas de formulação do fármaco intensificador (11) possuindo, pelo menos, duas zonas (12) e (14). A zona (12) consiste em um reservatório do fármaco, substancialmente como se descreveu no que respeita à FIG. 1. A zona (14) compreende um reservatório de GMLO que é feito, de preferência, essencialmente a partir da mesma matriz, que se utiliza para formar a zona (12). A zona (14) contém o GMLO completamente disperso nela e está substancialmente isento de qualquer fármaco não dissolvido . Um segundo intensificador da permeação pode estar incluído, opcionalmente, na zona (14) também. Uma membrana (13) de controlo da velocidade para controlar a velocidade de libertação do GMLO e, eventualmente, qualquer segundo intensificador da zona (14) para a zona (12) está colocada entre as duas zonas. Uma membrana de controlo da velocidade (não mostrada) para controlar a velocidade de libertação do intensificador da zona (12) para a pele pode utilizar-se, também, eventualmente, e deverá estar presente entre a pele (17) e a zona (12).

A membrana de controlo da velocidade pode ser fabricada a partir de materiais permeáveis, semipermeáveis ou micro-

porosos que são conhecidos na técnica para controlar a velocidade dos agentes dentro e fora dos dispositivos de liberta ção e que têm uma permeabilidade ao intensificador da permea ção inferior à da zona (12). Os materiais apropriados incluem, mas não exclusivamente, o polietileno, acetato de po livinilo e copolímeros de etileno e acetato de vinilo.

Uma vantagem do esquema descrito na FIG. 2 é que a zona 12 que carrega o medicamento está concentrada na superfície da pele um pouco menos por toda a parte do que a massa total do reservatório (11). Estas funções reduzem a quantidade do medicamento no esquema, embora mantendo um fornecimento adequado do aumentador da permeação GMLO.

Sobreposta sobre o reservatório de formulação do fár maco/intensificador (11) do dispositivo (10) está uma protec ção impermeável (15) e uma cobertura adesiva (16), como se descreveu antes para a FIG. 1. Como complemento, um revestimento cortado em tiras (não mostrado) deverá ser, de preferên cia , proporcionado no dispositivo antes da utilização, como se descreveu a respeito da FIG. 1, sendo removido antes da aplicação do dispositivo (10) à pele (17).

Nas variantes das FIGS. 1 e 2, o veículo ou o material da matriz possuem viscosidade suficiente para manterem a sua forma sem exsudação ou fluxo. Se porém, a matriz ou o veículo for um material fluido, de baixa viscosidade, a composição pode ser totalmente encerrado numa bolsa ou numa cavidade formadas entre a protecção impermeável e uma membrana permeável ou micro porosa de contacto com a pele, tal como se descreve na patente de invenção norte-americana nº 4 379 454 (ciatada antes), por exemplo.

Um exemplo de um dispositivo de libertação transdérmica, presentemente preferido, está ilustrado na FIG. 3. Na FIG. 3, o dispositivo de libertação transdérmica (20) compreende um reservatório do fármaco (22) contendo, em conjunto, o fármaco e o intensificador da permeação GMLO. Eventualmente, pode estar incluído, também, um segundo intensificador da permeação no reservatório do fármaco (22). O reservatório (22) está de preferência, sob a forma de uma matriz contendo o fármaco e o intensificador nela dispersos. O reservatório (22) está colocado entre uma camada protectora (24), que é impermeável tanto ao fármaco como ao GMLO, e uma camada adesiva (28) de contacto em linha. Na FIG. 3, o reservatório do fármaco (22) é formado por um material, tal como um polímero de borracha , que é suficientemente viscoso para manter a sua forma. O dispisitivo (20) adere à superfície da pele (17) por intermédio da camada adesiva de contacto (28). O adesivo para a camada (28) deverá ser escolhido de modo a que seja compatível e não interfira com qualquer dos fármacos ou, em particular, com o intensificador da permeação GMLO. A camada adesiva (28) pode conter, eventualmente, o intensificador e/ou o fármaco. Um revestimento em tiras (não mostrado) , normalmente proporcionado ao longo da superfície exposta da camada adesiva (28), é removido antes da aplicação do dispositivo (20) à pele (17). Em uma variante alternativa, uma membrana de controlo de velocidade (não mostrada) está presente e o reservatório do fármaco (22) está colocado entre a camada protectora (24) e a membrana de controlo da velocidade, estando a camada adesiva (28) presente sobre o lado da pele da membrana de controlo da velocidade.

Vários materiais próprios para o fabrico das diversas camadas dos dispositivos transdérmicos das FIGS. 1, 2 ou 3 são conhecidos na técnica ou estão descritos nas patentes e dispositivos transdérmicos, mencionadas antes, previamente incorporadas aqui, como referência.

A matriz de que é feito o reservatório de fármaco/intensificador da permeação GMLO pode ser um gel ou um polímero. Os materiais apropriados deverão ser compatíveis com o fármaco e com o GMLO e com quaisquer outros componentes do sistema. Os materiais de matriz apropriados incluem, sem limitação, borrachas naturais e sintéticas ou outro material polimérico, vaselina espessada ou geleia de petróleo, por exemplo. A matriz é, de preferência, polimérica e é, com mais preferência, um polímero anidro. Uma variante preferida, de acordo com a presente invenção, é o fabrico a partir de um copolímero de etileno e acetato de vinilo (EVA), do tipo descrito na patente de invenção norte-americana nº 4 144 317, e é escolhido, de preferência, entre os EVA que possuem um teor de acetato de vinilo (VA) compreendido entre cerca de 9 e 60%, de preferência entre cerca de 28 e 60% de VA. Particularmente, podem obter-se bons resultados, utilizando EVA com 40% de teor de acetato de vinilo.

Em adição ao fármaco e ao GMLO, que são essenciais para a invenção, a matriz pode conter também, estabilizadores, corantes, pigmentos, cargas inertes, agentes de aderência, excipientes e outros componentes convencionais de dispositivos de libertação transdérmica, que são conhecidos na técnica.

As quantidades do fármaco que estão presentes no dispositivo terapêutico e que são necessárias para se obter um

efeito terapêutico, dependem de muitos factores, tais como a dose mínima necessária do fármaco considerado; a permeabilidade da matriz da camada adesiva e da membrana de controlo da velocidade se está presente; e o intervalo de tempo durante o qual o dispositivo deverá estar fixado na pele.

Não há, de facto, limite superior para as quantidades máximas do fármaco presente no dispositivo. A quantidade de mínima de cada fármaco é determinada pela necessidade de estarem presentes quantidades suficientes do medicamento no dispositivo para manter a velocidade de libertação desejada durante o dado período de aplicação.

O fármaco está, geralmente, disperso através da matriz em uma concentração superior à saturação, isto é, à actividade unitária. A quantidade do excesso é determinada pela vida útil pretendida para o sistema. Porém, o fármaco pode estar presente em níveis iniciais abaixo da saturação sem afastamento do âmbito da presente invenção. Para determinados fármacos esteróides, em particular, tais como certos estrogénios sintéticos, a concentração na matriz é, geralmente, inferior à de saturação, porque o fluxo do estrogénio através da epiderme humana tem mostrado ser proporcional à concentração do estrogénio no reservatório do fármaco.

O monolinoleato de glicerol está completamente disperso na matriz, de preferência a uma concentração suficiente para fornecer as concentrações do aumento da permeação do intensificador no reservatório durante o período de administração prevista.

Em certas variantes da presente invenção, um segundo intensificador da permeação, tal como o etanol e/ou o laura-

to de metilo, está também disperso na matriz, de preferência a uma concentração suficiente para fornecer concentrações de aumento da permeação do intensificador no reservatório do fármaco durante o período de administração previsto.

Na presente invenção, o fármaco é libertado através da pele ou de outra superfície do corpo a uma velocidade eficaz , sob o ponto de vista terapêutico (isto é, uma velocidade que proporcione um resultado terapêutico eficaz) e o GMLO é liberto a uma velocidade que aumente a permeação (isto é, uma velocidade que proporcione o aumento da permeabilidade no local da aplicação do fármaco) durante um intervalo de tempo pré-determinado.

Uma variante preferida da presente invenção é um monólito, tal como o ilustrado na FIG. 3 (quer com ou sem uma membrana de controlo da velocidade) na qual o reservatório (22) compreende, em peso, 50% a 90% de polímero (de preferência EVA), 0,01% a 20% do fármaco e 1% a 70% de GMLO. A camada adesiva (28) em linha contém um adesivo que é compatível com o intensificador da permeação. Em outra variante preferida da presente invenção, um monólito, tal como o da FIG. 3, inclui o reservatório (22) que compreende em peso, 30% a 90% de polímero (de preferência EVA), 0,01% a 20% do fármaco, 1% a 70% de GMLO e 1% a 45% de etanol e/ou 1% a 45% de laurato de metilo.

Os dispositivos da presente invenção podem ser concebidos para libertar eficazmente um fármaco durante um intervalo de tempo longo, até 7 dias ou mais. Sete dias é, geralmente, o limite máximo de tempo para a aplicação de um dispositivo individual porque o local da pele é, adversamente, afectado para um período de oclusão superior a 7 dias. Onde se deseja haver li-

bertação de medicamento durante mais do que 7 dias (tal como, por exemplo, quando se aplica uma hormona para efeito contraceptivo), depois de um dispositivo ter estado no local sobre a pele durante o seu intervalo de tempo eficaz, é substituído por um novo dispositivo, de preferência em um local diferente da pele.

Os dispositivos terapêuticos transdérmicos da presente invenção são preparados de um modo conhecido na técnica, tal como pelos procedimentos, por exemplo, descritos nas patentes de invenção de dispositivos transdérmicos, referidos aqui, anteriormente.

Os exemplos que se seguem são apresentados para ilustrar a prática da presente invenção e não devem ser considerados como limitativos da invenção, de qualquer maneira.

Melhor Modo de Realizar a Invenção

Os dispositivos utilizados nos Exemplos 1 a 5 que se seguem foram preparados do seguinte modo:

O fármaco a ser testado, à concentração apropriada, o GMLO, à concentração apropriada, e EVA com 40% de VA ("EVA 40") foram dissolvidos em cloreto de metileno. Verteu-se a solução sobre um revestimento removível de FCD/poliéster para evaporar. Depois, o material seco foi prensado até 4 a 5 mil. (ca. de 0,1 mm) de espessura entre duas folhas de revestimento removível de FCD/poliéster à temperatura de 75°C. A película resultante foi laminada pelo calor para se obter uma protecção impermeável (Medpar® ou Scotchpak®, por exemplo), e obtiveram-se discos ou quadrados com o auxílio de punções ou por corte com uma fiei

ra a partir do laminado.

Onde um adesivo em linha foi incluídocom uma parte do dispositivo, a matriz do medicamento/laminado da protecção impermeável foi laminada com um adesivo. Antes do teste, cada laminado final com adesivo foi equilibrado durante, pelo menos, 5 dias para permitir ao intensificador e ao fármaco distribuirem-se pelo adesivo de contacto. As margens dos dispositivos com adesivo em linha foram mascaradas com fitas de poliéster de maneira a que as margens do reservatório do mediacamento não ficassem expostas à epiderme ou a soluções, quando fossem testados.

EXEMPLO 1

O fluxo transdérmico in vitro de gestodene juntamente com o GMLO, com ou sem um adesivo em linha, foi determinado na epiderme proveniente de um cadáver humano. Foi testado, também, um dispositivo de controlo contendo gestodene mas não o intensificador GMLO.

Separou-se a epiderme da derme do doador da pele, após imersão em água à temperatura de 60°C durante 75 segundos. Os discos (de uma dimensão maior do que o dispositivo a ser testado) foram cortados da epiderme e foram conservados à temperatura de 4°C em um estado de hidratação até serem utilizados.

Para cada dispositivo testado, removeu-se o revestimento removível do dispositivo e colocou-se a superfície de libertação do fármaco contra o lado do estrato córneo de um disco da epiderme que tinha sido corado a seco imediatamente antes da utilização. O excesso da epiderme foi disposto à volta do dis-

positivo de tal modo a que nenhuma das margens do dispositivo ficou exposta à solução receptora. O dispositivo coberto com a epiderme foi ligado ao lado plano do suporte de Teflon de uma vara para determinação da velocidade de libertação, utilizando rede de nylon e fio de níquel. As varas foram reciprocadas em um volume fixo da solução receptora (água destilada) . A solução completa receptora foi mudada em cada tempo de amostragem. A solução receptora no banho de água foi mantida à temperatura de 35°C.

No Quadro I, que se segue, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos.

QUADRO i

Média do Fluxo Transdérmico de Gestodene

7-96 horas ($\mu g/cm_2$-hr)

| % Peso de GMLO | 30 | 30 | 0 |
|---|---|---|---|
| % Peso de Gestodene | 2,0 | 2,0 | 6,0 |
| sem adesivo | 0,37 | 0,43 | 0,08 |
| com adesivo | 0,44 | 0,39 | -- |

O GMLO utilizado foi o Myverol® 1892K (Eastman Chemical Products; teor de monolinoleato de glicerol de 68% e um teor total de monoésteres de 90%). O adesivo foi o acrilato 3M transferido para o adesivo MSP 3259 (um adesivo de acrilato com 2% a 5% de função ácida).

EXEMPLO 2

O fluxo transdérmico in vitro de estradiol, sem um adesivo em linha, foi determinado na epiderme de dois cadáveres humanos, seguindo os procedimentos do Exemplo 1. Os dispositivos continham 2% em peso de estradiol e 30% em peso de Myverol 1892K GMLO em uma matriz EVA 40. O fluxo médio resultante durante 74 horas foi de 0,15 $\mu g/cm^2$-h (média dos dois doadores), em comparação com um controlo sem GMLO que teve um fluxo médio de 0,02 $\mu g/cm^2$-h.

EXEMPLO 3

O fluxo transdérmico in vitro do atenolol, a partir de dispositivos como na FGI. 3 , ambos com e sem adesivo em linha, foi determinado na epiderme de três cadáveres humanos, seguindo os procedimentos do Exemplo 1. Os dispositivos continham 20% em peso da base atenolo e 30% em peso de Myverol 1892K GMLO em uma matriz EVA 40. O adesivo nos dispositivos com adesivo foi o poliisobutileno-LMMS/polivinilpirrolidona L10 (80/20). Testaram-se também os dispositivos de controlo para comparação. O fluxo médio resultante durante 53 horas está apresentado no Quadro II seguinte.

EXEMPLO II

Fluxo Médio Transdérmico de Atenolol ($\mu g/cm^2$-h)

| Intensificador de Permeação | Sem Adesivo | Com Adesivo |
|---|---|---|
| GMLO | 14,0 | 10,0 |
| Nenhum (Controlo) | 0,65 | 0,51 |

EXEMPLO 4

O fluxo transdérmico *in vitro* de progesterona, de um dispositivo como na FIG. 3, sem adesivo em linha, foi determinado na epiderme de um cadáver humano (n=2), seguindo os procedimentos do Exemplo 1. Os dispositivos continham 20% em peso de progesterona e 45% em peso de Myverol 1892K GMLO em uma matriz EVA 40. O fluxo médio resultante durante 24 a 48 horas foi de 2,5 $\mu g/cm^2$-h, ao passo que o fluxo médio do controlo (20% em peso de progesterona em EVA 40, sem GMLO) foi $< 0,01$ $\mu g/cm^2$-h.

EXEMPLO 5

O fluxo transdérmico *in vitro* de oxibutinina, a partir de um dispositivo como na FIG. 3, sem um adesivo em linha, foi determinado na epiderme de dois cadáveres humanos, seguindo os procedimentos do Exemplo 1. Os dispositivos continham 30% em peso de oxibutinina (base) e 25% em peso de GMLO Myverol 1892K em uma matriz de EVA 40. O fluxo médio resultante durante 77 horas

foi de 3,8 $\mu g/cm^2$-h, ao passo que o fluxo médio do controlo foi de 1,0 $\mu g/cm^2$-h. A matriz foi subsaturada com o intensificador da permeação, cuja concentração de saturação é de cerca de 45% em peso. O fluxo poderá ser mais aumentado por meio da inclusão de uma maior percentagem de GMLO na matriz.

EXEMPLO 6

A permeação transdérmica através da epiderme de cadáver humano de uma composição da presente invenção contendo diclofenac (sob a forma de um sal de dietilamónio) foi determinada e foi comparada a uma técnica anterior com gel tópico contendo diclofenac, Voltarene® Emulgel® (1,16% do sal dietilamónio de diclofenac; Ciba-Geigy). 1,16% do sal de amónio foi equivalente a 1,0% do sal de sódio de diclofenac ou a 0,93% do ácido diclofenac.

A composição da presente invenção (composição A) continha 29,04% em peso de Myverol 1892K GMLO, 43,59% em peso de etanol, 24,21% em peso de água (como veículo), 1,16% em peso de sal de dietilamónio de diclofenac e 2,0% em peso de hidroxipropilcelulose (HPC; agente formador de gel). Ao preparar-se a composição, em primeiro lugar, misturaram-se conjuntamente, o GMLO, o etanol e a água após o que se adicionou o HPC, seguindo-se a adição do composto fármaco.

A composição A e o composto de técnica anterior foram colocados, cada um, na epiderme de um cadáver humano e as quantidades do medicamento permeado através da epiderme à temperatura de 35°C, em células de difusão "padrão", foram medidas durante 48 horas. Em um teste, a carga do doador foi de 10 mg/1,13 $cm^2$

e em um segundo teste, a carga do doador foi de 50 mg/1,13 $cm^2$ de área da pele. Todas as aplicações foram sem oclusão. O diclofenac total que se permeou através de 1,0 $cm^2$ da epiderme até uma solução receptora foi determinado durante 48 horas e está apresentado no Quadro III seguinte.

QUADRO III

| Composição | Total Permeado ($mg/cm^2$/48 h) | |
|---|---|---|
| | 10mg/1,13$cm^2$ | 50mg/1,13$cm^2$ |
| A | 0,20 | 0,65 |
| Voltarene Emulgel | 0,16 | 0,43 |

EXEMPLO 7

Seguindo os procedimentos do Exemplo 6, a permeação transdérmica através da epiderme de um cadáver humano, de duas composições da presente invenção contendo hidrocortisona, foi determinada e foi comparada a uma técnica anterior com gel tópico contendo hidrocortisona, Dermolate® (0,5% de hidrocortisona; Schering Corporation).

A primeira composição da presente invenção (composição A) continha 29,20% em peso de Myverol 1892K GMLO, 43,88% em peso de etanol, 24,42% em peso de água (como veículo), 0,05% em peso de hidrocortisona e 2,0% em peso de hidroxipropilcelulose (HPC; agente formador de gel). A composição B da presente invenção continha 61,44% em peso de Miverol 1892K, 13,89% em peso de etanol, 23,97% em peso de água e 0,50% em peso de hidrocorti

sona. A composição B forma uma espécie de unguento e não necessitou de ser gelificada.

Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 6, as duas composições e o Dermolate foram testados em relação à permeação do fármaco in vitro através da pele de um cadáver humano, à temperatura de 35°C. Em um teste, a carga do doador foi de 10 mg/1,13 $cm^2$ e em um segundo teste, a carga do doador foi de 50 mg/1,13$cm^2$ da área da pele. Todas as aplicações foram sem oclusão. A hidrocortisona total que se permeou através de 1,0 $cm^2$ da epiderme até uma solução receptora foi determinada durante 48 horas e está apresentada no Quadro IV seguinte.

QUADRO IV

| Composição | Total Permeado (mg/$cm^2$/48 h) | |
|---|---|---|
| | 10 mg/1,13 $cm^2$ | 50mg/1,13$cm^2$ |
| A | 0,13 | 0,16 |
| B | 0,21 | 0,42 |
| Dermolate | 0,005 | 0,02 |

EXEMPLO 8

Seguindo os procedimentos do Exemplo 6, a permeação transdérmica através da epiderme de um cadáver humano, de uma composição da presente invenção contendo cetoprofen foi determinada e foi comparada a uma técnica anterior com unguento tópico contendo cetoprofen, Profenid® em gel (2,5% de cetoprofen; Specia. Rhône Poulenc).

O veículo da presente invenção continha 43,0% em peso de etanol (95% USP), 28,7% em peso de Myverol 1892K GMLO e 23,9% em peso de água. Adicionaram-se 2% em peso de hidroxipropilcelulose ao veículo, como agente formador de gel, após o que se adicionaram 2,5% em peso de cetoprofen ao veículo. Seguindo os procedimentos já descritos antes, o veículo e o Profenid foram testados para a capacidade de permeação do fármaco através da pele de um cadáver humano por meio da utilização de células padrão de permeação horizontal, de dois compartimentos, à temperatura de 35°C.

O cetoprofen total que se permeou através de 1,0 $cm^2$ epiderme durante as primeiras 24 horas foi de 0,45 $mg/cm^2$, ao passo que o total de Profenid permeado foi de 0,23 $mg/cm^2$.

EXEMPLO 9

Seguindo os procedimentos do Exemplo 6, a permeação transdérmica através da epiderme de um cadáver humano, de duas composições da presente invenção contendo piroxicam foi determinada e foi comparada a uma técnica anterior com um unguento tópico contendo piroxicam, Feldene® gel (0,5% de piroxicam; Pfizer).

A composição do veículo da presente invenção continha 43,9% em peso de etanol (95%, USP), 29,3% em peso de Myverol 1892K GMLO e 24,4% em peso de água. Adicionaram-se 0,52% em peso de piroxicam sódico e 2,0% em peso de hidroxipropilcelulose (como agente formador de gel) ao véiculo. Seguindo os procedimentos descritos antes, determinou-se a permeação do piroxicam in vitro através da pele de um cadáver a partir do veículo e do Feldene à temperatura de 35°C. O piroxicam total que se permeou por 1,0 $cm^2$ de epiderme

até uma solução aquosa receptora, durante as primeiras 24 horas foi de 0,6 $\mu g/cm^2$ e o Feldene total permeado foi $< 0,02 \mu g/cm^2$.

EXEMPLO 10

A permação transdérmica in vivo , através da pele humana, de testosterona utilizando-se uma composição da presente invenção foi determinada do seguinte modo:

A composição continha 26,4% em peso de Myverol 1892K GMLO, 37,0% em peso de etanol, 24,6% em peso de água, 10,0% em peso de testosterona e 2,0% em peso de HPC. Na preparação da composição, em primeiro lugar, misturaram-se conjuntamente o GMLO, o etanol e a água, após o que se adicionou o HPC, seguindo-se a adição da testosterona.

O gel resultante foi colocado em uma taça de $10cm^2$ e aplicaram-se três destes sistemas no tórax de um ser humano do sexo masculino, saudável, e foram fixados no local. Mantiveram-se os sistemas no tórax durante 8 horas. Extraiu-se sangue antes da colocação dos sistemas (para se obter uma linha de base) e, depois, ao fim de 2, 4 e 8 horas após a colocação, a quantidade de testosterona e de di-hidrotestosterona no plasma foi analisada. Às 0 horas, o nível da testosterona no plasma era de 429 ng/dl; após a colocação dos sistemas da testosterona, a quantidade de testosterona subiu, significativamente, para 725 ng/dl após 2 horas, para 958 ng/dl após 4 horas e para 783 ng/dl após 8 horas. Durante este período, o nível da di-hidrotestosterona no plasma não se alterou significativamente, situando-se entre 56 ng/dl e 96 ng/dl.

EXEMPLO 11

Seguindo os procedimentos do Exemplo 10, preparou-se uma composição contendo testosterona, de acordo com a presente invenção, possuindo a composição seguinte: 35,4% em peso de Myverol 1892K GMLO, 35,4% em peso de laurato de metilo, 17,7% em peso de etanol, 10,0% em peso de testosterona e 2,0% em peso de HPC.

Esta composição foi testada para a libertação in vivo da testosterona, segundo os procedimentos do Exemplo 10. A composição originou aumento dos níveis de testosterona, no plasma sanguíneo, durante 8 horas; 370 ng/dl às 0 horas, 725 ng/dl após 2 horas, 901 ng/dl após 4 horas e 665 ng/dl após 8 horas. O nível da di-hidrotestosterona no plasma situou-se entre 54 ng/dl e 93 ng/dl, durante este período.

A presente invenção foi descrita, em pormenor, com referência particular a certas variantes preferidas, mas deverá compreender-se que se podem efectuar variações e modificações sem afastamento do espírito e do âmbito da presente invenção.

# R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Composições farmacêuticas de material para aplicação transdérmica em uma zona da superfície do corpo ou em uma membrana de, pelo menos, um fármaco com uma velocidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, caracterizadas pelo facto de conterem, em associação, uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de, pelo menos, um fármaco e uma quantidade de monolinoleato de glicerol capaz de aumentar a capacidade de penetração na pele.

2.- Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo facto de conterem ainda um veículo com o fármaco e o monolinoleato de glicerol dispersos.

3.- Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo facto de se aplicarem em uma zona da superfície do corpo ou em uma membrana intactas.

4.- Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo facto de incluirem ainda etanol

em uma quantidade capaz de aumentar a capacidade de permeação na pele.

5.- Sistemas de libertação para aplicação transdérmica em uma zona da superfície do corpo ou em uma membrana de, pelo menos, um fármaco com uma velocidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, caracterizados pelo facto de conterem uma composição que inclui uma quantidade de monolinoleato de glicerol capaz de aumentar a capacidade de permeação na pele e uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um fármaco em uma matriz ou um fármaco.

6.- Sistemas de libertação de acordo com a reivindicação 5, caracterizados pelo facto de incluirem ainda:
um reforço na parte posterior da superfície da composição mais afastada da pele; e
meios para a manutenção da transferência do monolinoleato de glicerol e do fármaco para uma determinada zona da superfície do corpo ou da membrana.

7.- Sistemas de libertação de acordo com as reivindicações 5 ou 6, caracterizados pelo facto de incluirem ainda uma quantidade de etanol capaz de aumentar a capacidade de permeação na pele.

...

8.- Sistemas de libertação de acordo com as reivindicações 5 ou 6, caracterizados pelo facto de se aplicarem na zona do corpo ou membrana designada por pele.

9.- Sistemas de libertação de acordo com as reivindicações 5, 6 ou 7, caracterizados pelo facto de a matriz incluir um copolímero de acetato de vinilo-etileno com aproximadamente 9 a 60% de acetato de vinilo.

10.- Sistemas de libertação de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo facto de os meios que permitem manter a composição em contacto com a pele incluirem uma camada adesiva como revestimento sobre a superfície do reservatório próxima da pele.

Lisboa, 19 de Maio de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

FIG. 1

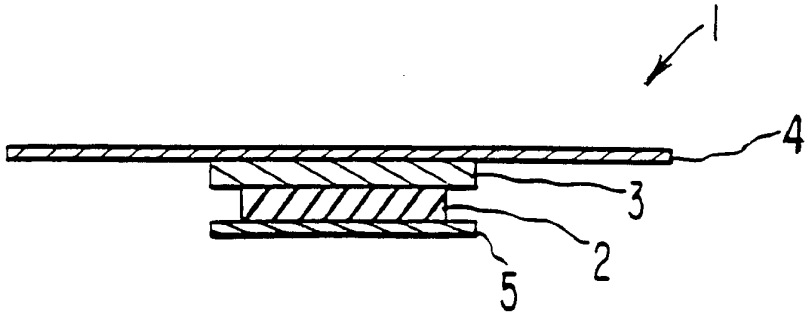



FIG. 2

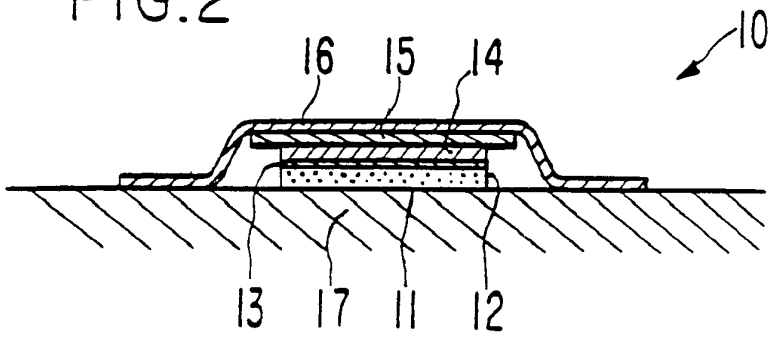



FIG. 3

