

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

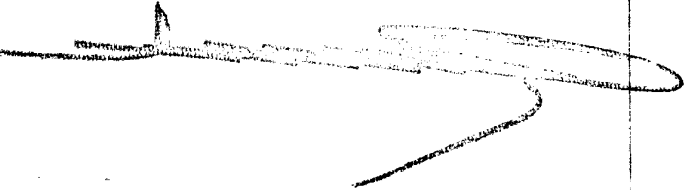
N.º 87 377

REQUERENTE: ELAN TRANSDERMAL LIMITED, irlandesa, com sede em Monksland Industrial Estate, Athlone, County Westmeath, Irlanda.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA CONTENDO NOCOTINA".

INVENTORES: Yvonne Brigid Bannon, John Corish, Owen Ignatius Corrigan, Edward James Geoghegan e Joseph G. Masterson.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Irlanda em 1 de Maio de 1987, e em 17 de Julho de 1987, sob os n.ºs. provisórios 1119/87 e 1946/87, respectivamente.




Memória descritiva referente à patente de invenção de ELAN TRANSDERMAL LIMITED, irlandesa, industrial e comercial, com sede em Monksland Industrial Estate, Athlone, County Westmeath, Irlanda, (inventores: Yvonne Brigid Bannon, John Corish, Owen Ignatius Corrigan, Edward James Geoghegan e Joseph G. Masterson, residentes na Irlanda), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO NICOTINA".

Memória descritiva

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição contendo nicotina utilizada no tratamento dos sintomas de retirada de nicotina associados com o deixar de fumar.

A nicotina é o alcalóide mais importante do tabaco e é o alcalóide mais potente no fumo do cigarro.

Existe actualmente uma forte evidência para considerar o fumo como uma forma de dependência da droga, sendo a droga obviamente a nicotina. As medidas de concentração de nicotina, e do seu metabólito cotinina, no sangue dos fumadores demonstraram a extensão em que o fumo pode ser considerado como uma actividade de tomar uma



droga. A rápida absorção através dos pulmões permite ao fumador obter um choque de nicotina do tipo intravenoso depois de cada inalação de fumo. Variando o número de fumaças, o volume de cada fumaça e a profundidade de inalação, os fumadores regulam a sua absorção de nicotina e tem literalmente um controlo fino sobre as concentrações de nicotina no cérebro. Demonstrou-se que a nicotina actuava como reforço primário nos animais e muitos dos seus efeitos farmacológicos são potencialmente compensadores. Estes incluem tolerância e os fumadores sofrem de efeitos físicos e subjectivos quando a nicotina é retirada.

A nicotina induz alterações no número de receptores colinérgicos nicotínicos e este é um mecanismo possível que comanda a tolerância. Para além da sua acção directa principal nestes locais receptores colinérgicos nicotínicos, através da ligação desses locais com outros sistemas neurotransmissores, a nicotina tem efeitos indirectos na libertação da maior parte dos neurotransmissores conhecidos. Através da sua acção no locus coeruleus ela tem um largo efeito na actividade noradrenérgica no cérebro. Ela também activa as vias dopaminérgicas ascendentes que se pensa estarem envolvidas com os sistemas de compensação do cérebro e hipotalâmico. Os seus efeitos na actividade dopaminérgica podem estar ligados com a baixa incidência da Doença de Parkinson entre os fumadores de cigarros. A nicotina também estimula os neurónios colinérgicos no núcleo basal de Meynert que por seu lado se projecta a todas as regiões do córtex. Estas e acções semelhantes nas células dos nervos no septo, que se projectam ao hipocampo, podem estar envolvidas no efeito da nicotina nos processos da memória e sugerem que a nicotina pode ter valor potencial na melhoria das pessoas com a Doença de Alzheimer. A nicotina também influencia os sistemas serotoninérgicos.

~~CONFIDENTIAL~~

Ao fumar um cigarro, o fumador recebe um choque inicial de nicotina no sangue, que a partir diminui rapidamente. A necessidade de fumar aumenta à medida que o teor de nicotina continua a diminuir abaixo de um dado ponto no nível sanguíneo, ponto que pode variar de fumador para fumador. Contudo, demonstrou-se que o nível de plasma associado com o fumar habitual é aproximadamente de 5 - 15 ng/ml após uma hora da primeira fumaça. Na altura de fumar o nível do plasma está entre 15 ng/ml e 30 ng/ml e a necessidade habitual de fumar é portanto suprimida. Quando os teores de nicotina descem para um valor de 15 ng/ml ou inferior, é necessária absorção de nicotina para suprimir a urgência de fumar. Assim o objectivo de qualquer terapia para parar de fumar envolvendo a administração de nicotina seria a rápida obtenção e manutenção desses níveis no plasma.

Um dos processos actualmente utilizados na terapia para deixar de fumar utilizando a nicotina é a utilizada por uma goma de mascar contendo nicotina vendida com a Marca Registada de NICORETTE. Esta goma contem uma resina permutadora de catiões contendo 2 ou 4 mg de nicotina. A taxa de libertação de nicotina desta goma é dependente da duração e potência da goma. Pode existir uma variação considerável na absorção de nicotina da goma dependendo da forma de mastigar. Para conseguir uma absorção adequada de nicotina é necessária uma mastigação vigorosa. Referiu-se que a mastigação normal resulta em mais de 90% de libertação de nicotina num período de 20 minutos. Deste modo o sistema requer, uma administração frequente pelo fumador para tentar manter os teores eficazes no plasma e cortar assim a urgência de fumar. Os teores no plasma conseguidos pela goma de 2 mg não atingem os valores medidos após cada fumada de cigarros e, portanto, seria necessária ao fumador na maior parte dos casos, a goma de 4mg.


~~CONFIDENTIAL~~

Dado que a absorção bucal é dependente do pH, incorporou-se um tampão na goma numa tentativa para manter o ambiente bucal a um valor constante de pH. Embora se deseje que este tampão mantenha o pH na boca a um valor próximo de 8,5, não existem dados experimentais na literatura que permitam confirmar esta conclusão. Esse controlo do pH tem importância considerável em relação à extensão e variabilidade da absorção de nicotina no sangue a partir deste local de administração. Outra característica dessa administração oral de nicotina é a susceptibilidade do paciente para distúrbios gastrointestinais. O fraco gosto associado com a administração oral de nicotina torna impopular este processo de parar de fumar e leva assim à desobediência, chegando mesmo ao ponto de se voltar a fumar.

Um problema importante na manutenção de teores eficazes contínuos de nicotina no sangue com a goma de nicotina é a incapacidade de autoadministração durante o sono do paciente, levando assim a teores baixos ou mesmo nulos de nicotina na parte da manhã e um retorno a uma urgência de fumar. Mesmo com administração imediata da goma de mascar, pode levar até uma hora antes de serem atingidos os teores eficazes de nicotina.

Além disso, o modo de administração da goma, dado envolver a dosagem e mastigação frequentes, é uma prática que é habitualmente encarada como socialmente inaceitável. Geralmente, a goma deve ser mastigada à mesma frequência do padrão de fumar do fumador e geralmente em cada hora para se conseguirem os teores adequados no plasma. Com a goma não se ajuda a quebrar o hábito de fumar.

Outro aspecto da administração oral de nicotina na forma de goma, é a de haver actualmente uma sugestão de possibilidade de contrair o cancro da boca e garganta como resultado da mastigação frequente de gomas



à base de resina contendo nicotina. Também se observaram úlceras da boca em pessoas que mastigam goma de nicotina.

Outro desenvolvimento foi o aparecimento de cigarros com baixo teor de nicotina. Contudo, também com esses cigarros com baixo teor de nicotina não se quebra o hábito de fumar.

Num estudo do Jed. E. Rose et al. referido em Clin. Pharmacol. Ther. Outubro de 1985, aplicou-se uma solução aquosa a 30% de base de nicotina a pele intacta por baixo de um penso opaco de polietileno. O objectivo do penso era evitar que os pacientes observassem alterações na pele como por exemplo vermelhidão. Com essa solução observou-se uma libertação imediata de nicotina. Contudo, a pintura com uma solução de nicotina como descrito por Jed. E. Rose et al. não seria socialmente aceitável.

Sabe-se que a nicotina apresenta um elevado grau de absorção pela via percutânea. Descreve-se na descrição da Patente U.S. 4 597 761 um processo para a administração percutânea ou transdérmica de nicotina. Contudo a nicotina ainda não foi utilizada até aqui comercialmente pela via percutânea ou transdérmica num método para deixar de fumar. São referidos na Especificação da Patente U.S. Nº 4 597 761 vários dispositivos para a administração percutânea ou transdérmica de nicotina. Contudo, não existem dispositivos comerciais. A Especificação da Patente U.S. Nº 4 597 761 refere uma gama de doses de nicotina de 15 a 25 ng/ml ou 15 a 25 pg/ml. Contudo, como acima indicado os teores críticos de nicotina estão na gama de 5 a 15 ng/ml e os teores na altura de fumar sobem para 15 a 30 ng/ml.

Os dispositivos transcutâneos apresentados na descrição da Patente U.S. Nº 4 597 761 têm espessura substancial viz 2 cm e são assim bastante grandes.

~~CONFIDENTIAL~~

Refere-se que o tempo do estabelecimento da actividade da nicotina é de 1 a 2 minutos com uma duração de acção de 30 a 45 minutos. Assim, o dispositivo deve ser frequentemente aplicado, por exemplo, de hora a hora e mesmo assim é duvidoso se se conseguirão os teores adequados de nicotina em relação à dose especificada de 15 a 25 ng/ml.

Constitui um objecto da presente invenção proporcionar um método de administração de nicotina na terapia deixar de fumar, que por simples aplicação diária reproduz os teores de nicotina no plasma observados nos fumadores habituais num modo que diminui ou elimina a dependência do homem da nicotina, levando consequentemente à eliminação dos efeitos prejudiciais e indesejáveis para a saúde do fumador. Constitui também um objecto da invenção apresentar um processo para a preparação de uma composição que ajuda a parar o hábito de fumar.

De acordo com a invenção proporciona-se uma composição para a administração percutânea diária de nicotina que compreende nicotina uniformemente distribuída num meio sólido, semi-sólido ou mucilagenoso que pode ser obtido adicionando uma dada quantidade de nicotina a uma solução de um agente de solidificação ou formador de gel ou a uma sua mistura num solvente ou mistura de solventes adequados e misturar-se ou aquecer-se a mistura assim obtida para se obter um meio sólido, semi-sólido ou mucilagenoso.

O termo agente de solidificação também engloba agentes espessantes, endurecedores, fixadores e de suspensão.

Os materiais adequados para uso como agentes de solidificação ou de formação de gel de acordo com a invenção incluem, por exemplo, extractos plantas, óleos vegetais, gomas, polissacéridos sintéticos ou naturais, polipéptidos, alginatos, hidrocarbonetos, polí-

meros sintéticos, compostos minerais e de silício e suas misturas.

Os extractos de plantas adequados incluem ágar, ispagula, psílio, cidónia e ceratónia ou suas misturas.

Um óleo vegetal adequado é o óleo de rícino hidrogenado.

Exemplos de gomas adequadas incluem goma de guar, goma de acácia, goma gati, goma caraia e goma de tragacanto ou suas misturas.

Os polissacáridos sintéticos e naturais incluem alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitro celuloses, dextrina, ágar, carragenina, pectina, furcellarano e amido ou derivados de amido e suas misturas. Um exemplo de um derivado preferido de amido é o amido glicolato de sódio. Os polissacáridos especialmente preferidos, incluem ágar e carragenina.

Os polipéptidos adequados incluem zeína, gelatina, colagénio ou poligelina ou suas misturas.

Os alginatos adequados incluem ácido algínico, alginato de propileno glicol e alginato de sódio ou suas misturas.

Os hidrocarbonetos preferidos incluem parafina macia e parafina dura, especialmente petrolato branco.

Um plímero sintético especialmente preferido é um polímero de carboxivinilo vendido sob a Marca Registrada de CARBOMER.

~~CONFIDENTIAL~~

Os minerais adequados incluem bentonite, hectorite, silicato de alumínio e magnésio e silicato de magnésio ou uma sua mistura.

Os compostos adequados baseados em silício incluem dióxido de silício coloidal, silicones, polissiloxanos e géis de sílica ou suas misturas.

O termo "ágar" é usado na Especificação e é sinónimo de "agár-agár".

O solvente usado é preferivelmente a água. Contudo, o solvente utilizado pode ser adequadamente um álcool como etanol ou álcool estearílico, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol ou silicóne ou uma sua mistura, incluindo uma mistura com água.

A composição quando na forma de um sólido ou semi-sólido tem preferivelmente uma área superficial na gama de 2 a 15 cm², mais especialmente 5 a 10 cm².

A espessura da composição está na gama de 0,5 a 3 mm, mais especialmente na gama de 1 a 2 mm.

A composição de acordo com a invenção contém preferivelmente 5 a 100 mg de nicotina ou mais especialmente 10 a 50 mg de nicotina.

A composição de acordo com a invenção pode incluir um agente antimicrobiano ou um conservante. Os agentes conservantes antimicrobianos incluem cloreto de benzalcónio, cetrimida (brometo de cetiltrimetilamónio, ácido benzóico, álcool benzílico, parábens (para os ésteres de metilo, etilo, propilo e butilo do ácido para-hidroxibenzóico), clorhexidina, clorobutanol, acetato, borato e nitrato fenilmercúrio, sorbato de potássio,

benzoato de sódio, ácido sórbito e tiomersal (tiossalicilato de mercúrio) ou uma sua mistura.

A composição de acordo com a invenção pode também incluir um anti-oxidante. Os anti-oxidantes preferidos incluem metabissulfito de sódio, hidroxianisole butilato e hidroxitolueno butilato ou uma sua mistura.

A composição de acordo com a invenção pode também incluir um agente de controlo do pH. Os agentes do controlo do pH preferidos incluem ácido cítrico e citrato de sódio.

A composição de acordo com a invenção pode também incluir um plastificante. Os plastificantes adequados incluem ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo e citrato de tributilo ou uma sua mistura.

A composição de acordo com a invenção pode também conter um agente tensoactivo. Os agentes tensoactivos adequados incluem lauril sulfato de sódio, monoestearato de dietileno glicol, monoestearato de propileno glicol, polietileno glicóis, comercializador segundo a marca registada **MACROGOL**, polissorbatos e álcool polivinílico ou uma mistura deles.

A composição de acordo com a invenção pode também conter um potenciador da penetração. Os potenciadores da penetração adequados incluem sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona e 1-dodecil azaciclo-heptan-2-ona ou uma mistura deles.

A composição de acordo com a invenção pode também conter um humidificante. Um humidificante particularmente preferido é o glicerol para utilizar num ambiente com muita humidade. Tal como acima indica-

do, o glicerol pode também ser utilizado como solvente na preparação da composição de acordo com a invenção e quando utilizado como tal conferirá propriedades humidificantes à composição.

Além disso a composição de acordo com a invenção pode também incluir um anestésio local. Os anestésios locais adequados incluem lidocaina, benzocaina, linhocaina, metocafina, benzoato de butilamino e procaína ou uma mistura deles. A composição conterá um anestésio local principalmente para suprimir a irritação no local da sua aplicação.

Adicionalmente, a composição de acordo com a invenção pode conter um rubefaciente. Os rubefacientes particularmente preferidos incluem a cânfora e o mentol uma mistura deles e outros vasodilatadores periféricos de actuação local.

A composição de acordo com a invenção é de preferência aplicada à superfície de flexão do braço, incluindo o pulso e também na anca. Esses locais de aplicação apresentam a melhor representatividade de indivíduo para indivíduo em termos de absorção de nicotina em relação a outros locais de administração devido à quantidade de tecido nesses locais. Os vasos sanguíneos são encontrados próximo da superfície da pele nesses locais o que facilita a absorção da nicotina no sistema circulatório.

Ao contacto da composição de acordo com a invenção com a pele, a nicotina começa a migrar rapidamente da composição para a interface húmida no ponto de contacto e em seguida através da pele para o sangue. A taxa e extensão desta absorção percutânea depende de vários factores incluindo:

- a) A quantidade de nicotina na composição.
- b) A área superficial da composição.

~~CONFIDENTIAL~~

Dado que é a própria pele que forma a barreira controladora da taxa e não a forma de dosagem compreendendo a composição, o efeito da carga de nicotina será apenas observada em termos de teores de nicotina sistêmica abaixo de um nível de carga limite.

A baixo deste limite a quantidade de nicotina na forma de dosagem é o factor que determina o gradiente de concentração que por sua vez controla a taxa de absorção. Acima deste limite aumentando a carga de medicamento não tem qualquer efeito na absorção já que a capacidade da pele para absorver a nicotina se encontra saturada. Contudo, essas cargas de medicamento têm o efeito de prolongar o tempo da libertação de medicamento dando um maior depósito de medicamento. Para aumentar a extensão da absorção acima do limite é necessário aumentar a área da absorção aumentando a área da superfície da forma de dosagem de modo a que esteja em contacto com a pele uma área maior de nicotina. O efeito de alterar a área superficial por exemplo para 4, 6, 8 e 12 cm² pode ser vista a seguir nos Exemplos.

A composição de acordo com a invenção pode apresentar-se na forma de vários dispositivos e formas de dosagem para administração per-cutânea da nicotina. Estes dispositivos e formas de dosagem podem conter uma camada impermeável à nicotina de modo a provocar a administração unidirecional da nicotina através da pele a partir da superfície da composição num dispositivo ou forma de dosagem exposto à pele. Esses dispositivos e formas de dosagem incluem mas não se limitam a, um dispositivo conhecido com o nome de PANODERM e que é o tema da nossa patente EP-A-O 117 027, um dispositivo conhecido por DERMAFLEX e que é o tema da nossa patente EP-B-O 113 562, pensos auto adesivos, adesivos e emplastos, cremes, géis, geleias, mucilagens, unguentos e pastas. O termo meio mucilagenoso aqui utilizado engloba cremes, géis, geleias, unguentos e pastas.

A composição de acordo com a invenção pode ser adaptada para recepção num receptáculo de um dispositivo que pode ser mantido em contacto com a pele.

Os meios para fixar adesivos transdérmicos ao corpo incluem, para além de adesivos, tiras, braceletes e outros dispositivos de fixação semelhantes.

A presente invenção também pretende fornecer, através da administração percutânea e através dos referidos dispositivos e formas de dosagem, um processo esteticamente e cosmeticamente muito adequado de administrar facilmente e discretamente nicotina ajudando o fumador a perder o hábito de fumar.

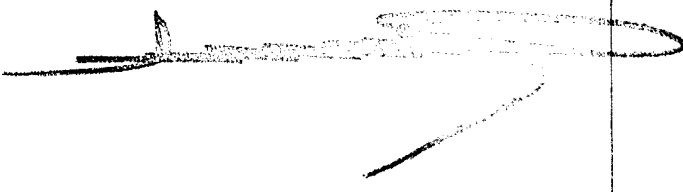
Com a presente invenção, é possível fixar um dos referidos dispositivos ou formas de dosagem à pele, de modo a fornecer uma absorção constante de nicotina através da pele directamente no sangue, mantendo teores regulares de nicotina no sangue. Assim, a necessidade de fumar um cigarro para obter nicotina é eliminada, eliminando portanto a ingestão de fumo e alcatrão e perdendo assim o hábito de fumar. O facto de isto ser conseguido com um dispositivo ou forma de dosagem que é administrada apenas uma vez em cada 24 horas, traduz uma ajuda adicional à terapia para parar de fumar dado que ajuda o fumador a ultrapassar a dependência psicológica associada com o hábito de fumar numa base frequente. Os produtos comercialmente disponíveis como por exemplo uma goma contendo nicotina precisam ser administrados com uma base frequente, (praticamente a todas as horas), ao longo de todos os dias. Isto é uma substituição directa para um regime semelhante de fumar e embora, num certo grau, a goma substitua os níveis de nicotina no plasma, também serve para manter o hábito da administração frequente que pode ele próprio levar a uma dependência psicológica da goma, tornando assim, ainda mais difícil para o fumador ultrapassar a dependência

~~CONFIDENTIAL~~

farmacológica e fisiológica dos efeitos da nicotina. A presente invenção trata assim simultaneamente os parâmetros de dependência fisiológica e psicológica associados com o fumo. Utilizando uma sucessão de potências cada vez menores de nicotina ao longo de várias semanas ou meses, o nível de nicotina no sangue é gradualmente diminuído, reduzindo assim a dependência da nicotina. Como a pele é a membrana controladora da taxa da absorção da nicotina, é também possível de acordo com a invenção, variando a concentração da nicotina nos referidos dispositivos e formas de dosagem, e variando também a área superficial da parte contendo nicotina dos referidos dispositivos e formas de dosagem directamente em contacto com a pele, ajustar a extensão da absorção da nicotina e portanto os níveis sanguíneos mimicos associados com virtualmente qualquer nível de fumo e conseguir esses níveis durante um período de 24 horas com apenas uma administração. Isto permite ao fumador controlar efectivamente a dosagem juntamente com a extensão do hábito de fumar e/ou necessidade de fumar.

Em alguns indivíduos pode ser desejável remover o dispositivo ou forma de dosagem que está fixado na pele, na noite anterior e antes de ir para a cama, e nestes casos conseguem-se quantidades apreciáveis de nicotina no plasma pela manhã na gama de 5 a 12 ng/ml. Esta capacidade para manter níveis residuais, no plasma da nicotina durante 8-10 horas após se ter removido o dispositivo ou forma de dosagem em contacto com a pele é outra característica específica da presente invenção.

Em certos casos como por exemplo: quando o fumador aplica a composição de acordo com a invenção no referido dispositivo ou forma de dosagem pela primeira vez, ou quando o indivíduo aplica outra dose após ter sido retirada a anterior algumas horas antes ou, quando um indivíduo que tem uma necessidade particularmente



elevada de nicotina está a substituir a dose existente, pode ser necessário um choque inicial ou dose primária da nicotina para conseguir rapidamente níveis eficazes no plasma para satisfazer a necessidade de nicotina ou de fumar. Isto pode ser conseguido aplicando um dispositivo ou forma de dosagem na qual se inclui uma quantidade de nicotina numa camada de adesivo que é utilizado para fixar o referido dispositivo ou forma de dosagem à pele. Essa dose primária da nicotina pode ser incluída numa camada de material adesivo definindo a superfície em contacto com a pele da composição e camada que é livremente permeável à nicotina contida no meio de ágar sólido, semi-sólido ou mucilagenoso da referida composição. Alternativamente, a dose primária da nicotina pode ser incluída numa camada periférica da parte que define o adesivo da superfície da composição em contacto com a pele.

A invenção também apresenta a utilização da nicotina para a preparação de um medicamento para utilização uma vez ao dia e administração percutânea de nicotina, num processo para o tratamento dos sintomas de retirada associados com o parar de fumar e em que se administra a nicotina numa quantidade suficiente para manter níveis de nicotina no plasma substancialmente equivalentes aos níveis de plasma resultantes do fumo intermitente.

A invenção também refere um processo para tratar os sintomas de retirada de nicotina associadas com o parar de fumar que compreende administrar-se uma vez ao dia, percutaneamente a uma pessoa uma quantidade de nicotina suficiente para manter na referida pessoa níveis de nicotina no plasma substancialmente equivalentes aos níveis no plasma resultantes do fumar intermitente.

De preferência, a quantidade de nicotina administrada é suficiente para conseguir uma con-

~~SECRET~~

centração de nicotina no plasma acima de 2 ng/ml mais especialmente 5 ng/ml, no espaço de 1 hora após administração.

Também a quantidade de nicotina administrada é preferivelmente suficiente para conseguir uma concentração de nicotina no plasma na gama de 2 a 100 ng/ml, mas especialmente a 5 a 30 ng/ml durante um período de, 1 a 24 horas.

Além disso a quantidade de nicotina administrada é de preferência progressivamente diminuída durante um período de tempo tal que o nível de nicotina no plasma seja gradualmente diminuído, reduzindo assim a dependência à nicotina.

A invenção também se refere a utilização da nicotina para a preparação de um medicamento para utilizar uma vez ao dia, sob a forma de administração percutânea de nicotina num processo para combater a dependência psicológica que ocorre através do fumo frequente e em que a nicotina é administrada numa quantidade suficiente para manter os níveis de nicotina no plasma substancialmente equivalentes aos níveis no plasma resultantes do fumo intermitente.

A invenção também refere um processo para combater a dependência psicológica que ocorre pelo fumo frequente, que compreende administrar-se uma vez ao dia, percutaneamente a uma pessoa uma quantidade de nicotina suficiente para manter na referida pessoa os níveis de nicotina no plasma substancialmente equivalentes aos níveis no plasma resultantes do fumo intermitente.

De preferência, a quantidade de nicotina administrada é suficiente para atingir uma concentração de nicotina no plasma acima de 2 ng/ml, mais especialmente 5 ng/ml, no período de 1 hora após a administração.

tração.

Também a quantidade de nicotina administrada é de preferência suficiente para atingir uma concentração de nicotina no plasma na gama de 2 a 100 ng/ml, mais especialmente 5 a 30 ng/ml, durante um período de 1 a 24 horas.

Além disso, de preferência, a quantidade de nicotina administrada é progressivamente diminuída durante um período de tempo tal que o nível de nicotina no plasma é gradualmente diminuído reduzindo assim a dependência à nicotina.

Para se obter a composição de acordo com a invenção, o agente espessante, endurecedor, fixador, gelificante, de suspensão ou de solidificação ou mistura desses agentes é adicionado ao(s) solvente(s) a uma concentração que resulte numa massa mucilgenosa, semi-sólida ou sólida adequada. Mistura-se o conjunto e/ou aquece-se, dependendo do agente utilizado de modo a obter-se um meio uniforme. A nicotina é adicionada para se obter uma concentração adequada na gama de 0,5% a 25%, e preferivelmente na gama de 15% a 10%. Adicionam-se em seguida outros ingredientes inactivos e ingredientes adicionais como anteriormente especificado e mistura-se o conjunto para atingir a uniformidade. Utiliza-se então a mistura para se obter a forma de dosagem final que pode ser qualquer uma das seguintes:

- a) um disco ou adesivo sólido ou semi sólido, obtido por moldagem, corte, perfuração ou laminação da mistura.
- b) um creme.
- c) uma mucilagem.
- d) um gel.
- e) uma pasta.
- f) uma geleia.

g) um unguento.

A forma de dosagem pode agora ser incorporada em qualquer dispositivo adequado para ligação à pele como acima indicado.

A invenção será ainda ilustrada com os seguintes Exemplos:

Exemplo 1

Adicionaram-se 0,5 g de caragena a 20 g de água. Aqueceu-se esta mistura à ebulição e em seguida deixou-se arrefecer gradualmente. Ainda no estado líquido adicionaram-se 1,04 g de nicotina e agitou-se a mistura para se assegurar a homogeneidade. Vasou-se em seguida a mistura em várias placas de vidro de 20 cm x 20 cm equipadas com divisórias de TEFLON (TEFLON é uma Marca Registada), com aproximadamente 0,75 mm de altura. Colocou-se uma segunda placa de vidro semelhante sobre o líquido suportado pelas divisórias de TEFLON. Deixou-se o líquido arrefecer para a temperatura ambiente e solidificar obtendo-se uma folha de espessura uniforme (aproximadamente 0,75 mm). Cortou-se em seguida a folha em pensos quadrados de 2 cm x 2 cm, pesando aproximadamente cada um 0,3 g com uma área superficial de 4 cm² e contendo cada um 15 mg de nicotina. Os pensos foram envolvidos em folha de alumínio para evitar a desidratação.

Estudos in-vivo estabeleceram que os teores de nicotina no plasma num período de 24 horas após a aplicação de um único penso preparado de acordo com o Exemplo acima citado estavam na gama de cerca de 7 ng/ml a cerca de 15 ng/ml.

Exemplo 2

Prepararam-se pensos como no Exemplo 1, com a excepção de se terem adicionado 0,693 g de ni

cotina à mistura de água/carregenina e a folha ter sido cortada em discos circulares (0,75 mm de espessura) e diâmetro de 3,2 cm, pesando cada um aproximadamente 0,6 g, com uma área superficial de 8 cm² e contendo cada um 20 mg de nicotina.

Os teores de nicotina no plasma para o disco acima preparado variavam de cerca de 12 ng/ml a cerca de 24 ng/ml num período de 24 horas.

Exemplo 3

Adicionaram-se a 50 g de Gel de Silicone (Dow Corning Q7-2218) Parte A, 25 g de uma solução a 20% de nicotina em água, 5 g de cânfora, 2,5 g de sulfóxido de dimetilo e 2,5 g de glicerol. Misturaram-se os ingredientes para se obter a homogeneidade. Adicionaram-se em seguida 65 g de Gel Silicone (Dow Corning Q7-2218) Parte B e agitou-se em seguida a mistura para se obter a homogeneidade. Curou-se a mistura durante a noite para assegurar uma formação adequada de gel. Pesaram-se em seguida partes de 0,6 g do gel, equivalentes a 20 mg de nicotina, num dispositivo circular préformado, vendido com a Marca Registrada de PANODERM com o diâmetro interno de 3,2 cm dando uma área superficial de 8 cm².

Os níveis de nicotina no plasma para o Exemplo acima citado variavam de cerca de 12 ng/ml a cerca de 22 ng/ml num período de 24 horas.

Exemplo 4

Adicionaram-se a 100 g de água 10 g de gelatina em pó e 10 g de dextrina. Aqueceu-se a mistura à ebulição. Durante a mistura, adicionaram-se também 0,01 g de cloreto de benzalcônio, 0,1 g de metabissulfito de sódio e 4,8 g de nicotina. Vasou-se o líquido quente em placas de vidro como descrito no Exemplo 1.

Após solidificação cortou-se o gel em discos com a espessura de 0,95 mm e com o diâmetro de 3,2 cm, pesando cada um 0,65 g com uma área superficial de 8 cm² e contendo cada um 25 mg de nicotina.

Os discos acima preparados davam teores de nicotina no masma que variavam de 15 ng/ml a cerca de 25 ng/ml num período de 24 horas.

Exemplo 5

Preparou-se um produto como no Exemplo 1 com 0,05 g de metilparaben adicionado à mistura de água quente/carragenina.

Exemplo 6

Fundiram-se por aquecimento a 75 °C 50 g de álcool estearílico e 50 g de petrolato branco. Dissolveram-se em 84 g de água 0,05 g de metilparaben, 0,3 g de propilparaben, 2 g de lauril sulfato de sódio, 24 g de propileno glicol e 8 g de nicotina. Aqueceu-se a solução aquosa a 75 °C e adicionaou-se à mistura fundida de álcool estearílico/petrolato. Deixou-se a mistura global arrefecer com agitação constante e congelou-se para se obter um creme uniforme. Pesaram-se porções de 0,5 g do creme equivalentes a 20 mg de nicotina, em dispositivos circulares de aplicação transdérmica vendidos com a Marca Registrada de PANOBERM com um diâmetro interno de 2,75 cm dando uma área superficial de 6 cm².

Os teores de nicotina no plasma para este creme variavam de cerca de 21 ng/ml a cerca de 33 ng/ml durante 24 horas.

Exemplo 7

Preparou-se um produto como no Ex

emplo 1 com a excepção de se terem adicionado 1,4 g de nicotina à mistura de água/carragenina e cortou-se o adesivo em pedaços adesivos rectangulares medindo 3 x 4 cm², pesando cada um 0,9 g com uma área superficial de 12 cm².

Os teores de nicotina no plasma para este adesivo variavam de cerca de 8 ng/ml a cerca de 16 ng/ml durante 24 horas.

Exemplo 8

Adicionaram-se 0,8 g de ágar a 20 g de água. Aqueceu-se esta mistura e deixou-se arrefecer gradualmente, e ainda no seu estado líquido foram adicionados 0,6664 ml de nicotina e agitou-se a mistura para se obter a homogeneidade. Vasou-se em seguida a mistura líquida em várias placas de vidro de 20 cm x 20 cm equipadas com divisórias de TEFLON (TEFLON é uma Marca Registada) com aproximadamente 1,31 mm de altura. Colocou-se uma segunda placa de vidro semelhante sobre o líquido suportado pelas divisórias de TEFLON. Deixou-se arrefecer o líquido para a temperatura ambiente e solidificar para se obter uma folha de espessura uniforme (aproximadamente 1,31 mm de espessura). Cortou-se em seguida a folha em discos, pesando cada um aproximadamente 0,76 g com uma área superficial de 5,3 cm e contendo cada um 25 mg de nicotina. Os adesivos foram envolvidos por folha de alumínio para evitar a desidratação.

Num período de 24 horas, o disco acima preparado produziu teores de nicotina no plasma que variavam de cerca de 8 ng/ml a cerca de 26 ng/ml.

Exemplo 9

Adicionaram-se 0,8 g de ágar a 20 g de água. Aqueceu-se esta mistura e deixou-se arrefecer gradualmente, e ainda no seu estado líquido adicio-

~~CONFIDENTIAL~~

naram-se 0,6661 ml de nicotina e agitou-se o líquido para se assegurar a homogeneidade. A mistura, ainda no seu estado líquido, foi em seguida, vasada num molde de alumínio revestido de forma a obter-se um disco de gel com 1,31 mm de espessura e área superficial de 5,3 cm² após solidificação e rodeou-se de 1 cm de folha de alumínio. O disco assim obtido foi em seguida selado por um selo de folha circular rodeado por 1 cm de adesivo. Ao remover o selo o disco aderiu selectivamente ao lado adesivo do dispositivo, e desprezou-se o molde de alumínio em que se tinha obtido o disco. O dispositivo assim obtido tinha um excelente contacto com a pele, durante a sua utilização.

Exemplo 10

Adicionaram-se 0,8 g de ágar a 20 g de uma mistura 15:5 (p/p) de água e glicerol. Aqueceu-se esta mistura e deixou-se arrefecer gradualmente. Ainda no seu estado líquido adicionaram-se 0,6661 ml de nicotina e agitou-se o líquido para se assegurar a homogeneidade. A mistura, ainda no seu estado líquido, foi em seguida vasada num molde de alumínio revestido de forma a obter-se um disco de gel com 1,31 mm de espessura e área superficial de 5,3 cm² após solidificação e rodeou-se de 1 cm de folha de alumínio. O disco assim obtido foi em seguida selado por um selo de folha circular rodeado por 1 cm de adesivo. Ao remover o selo o disco aderiu selectivamente ao lado adesivo do dispositivo, e desprezou-se o molde de alumínio em que se tinha obtido o disco. O dispositivo assim obtido proporciona um excelente contacto com a pele durante a sua utilização, e produz teores de nicotina no plasma que variam de cerca de 11 ng/ml a cerca de 34 ng/ml durante 24 horas.

Exemplo 11

Adicionaram-se 0,8 g de ágar a 20

~~CONFIDENTIAL~~

g de uma mistura de 90:10 (p/p) de água:etanol. Aqueceu-se esta mistura e deixou-se arrefecer gradualmente, e ainda no seu estado líquido adicionaram-se 0,6661 ml de nicotina e agitou-se a mistura para se assegurar a homogeneidade. A mistura, ainda no seu estado líquido, foi em seguida vasada num molde de alumínio revestido de forma a obter-se um disco de gel com 1,31 mm de espessura e área superficial de 5,3 cm² após solidificação e rodeou-se de 1 cm de folha de alumínio. O disco assim obtido foi em seguida selado com uma folha de selagem circular revestida rodeada por 1 cm de adesivo. Ao remover a selagem o disco aderiu selectivamente ao lado adesivo do dispositivo e desprezou-se o molde de alumínio em que foi obtido o disco. O dispositivo assim preparado tem um excelente contacto com a pele durante a sua utilização.

Exemplo 12

Preparou-se um dispositivo como no Exemplo 9 com 0,05 g de metilparaben adicionados à mistura de água quente:ágar.

Exemplo 13

Preparou-se um dispositivo como no Exemplo 10 com uma mistura 15:5 (p/p) de água:PEG (polietileno glicol) 400 em vez de água e glicerol.

Exemplo 14

Preparou-se um dispositivo como no Exemplo 9 com uma concentração de nicotina de 25 mg/g com área superficial de 7,64 cm² e espessura de 1,31 mm.

Exemplo 15

Aqueceram-se 500 g de água à ebuli

ção. Adicionaram-se 25 g de carragenina e submeteu-se a mistura à ebulição durante aproximadamente 5-10 minutos. Deixou-se a solução arrefecer para 50 a 60°C. Adicionaram-se 33 g de nicotina e deixou-se dissolver. Diluiu-se a solução para 1000 g com água.

Vasou-se a mistura ainda líquida (0,9091 g) num molde de alumínio revestido. O disco solidificado obtido tinha uma espessura de 1,30 mm, uma área superficial de 7,0 cm² e continha 30 mg de nicotina. O disco obtido foi selado com um círculo de alumínio revestido com uma membrana impermeável e um revestimento de gelatina. Ao remover a selagem, o disco aderiu selectivamente ao lado da gelatina da selagem de alumínio. Utilizou-se fita adesiva para prender o disco à pele. O disco assim preparado produz teores de nicotina no plasma que variam entre cerca de 3 ng/ml e cerca de 10 ng/ml num período de 24 horas.

Estudos In-Vivo

Todos os estudos in-vivo acima referidos foram efectuados em voluntários saudáveis que eram fumadores habituais e que se tinham absterido de fumar durante 36 horas antes do estudo e durante a duração do próprio estudo. O local do estudo foi um ambiente sem fumo livre de nicotina. Não se permitiu que as pessoas tomassem chá, café ou Cola durante o estudo. O número médio de voluntários para os vários estudos foi de seis. Os exames físicos e electrocardiogramas (ECG) pré-estudo eram normais e a hematologia, bioquímica do sangue e análise de urina antes e depois do estudo eram também normais em todas as pessoas. Recolheram-se amostras de sangue (10 ml) às 0 horas imediatamente antes de aplicar a forma de dosagem na pele e em tempos específicos posteriores. Obteve-se o plasma por centrifugação das amostras de sangue a 2°C e mediram-se os teores de nicotina por um método de cromatografia gasosa capilar.

Os Exemplos acima ensaiados demonstram que se obtinham teores de nicotina no plasma que simulavam os obtidos com o fumar habitual.

Os discos preparados de acordo com o Exemplo 15 foram avaliados num estudo rápido. Quando comparada com as pessoas que receberam adesivos placebo, a aplicação de adesivos contendo nicotina resultava numa redução positiva no fumar de cigarros.

É uma característica única da presente invenção o desenvolvimento e avaliação do comportamento in-vivo do sistema ou sistemas com base apenas em estudos de voluntários humanos. Este facto contrasta com a utilização de modelos animais normalmente utilizados por outros investigadores na área da transferência transdérmica de medicamentos, particularmente à luz das marcadas diferenças na absorção dérmica e transdérmica e características farmacocinéticas entre modelos humanos e animais.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de administração percutânea diária, de nicotina contendo a referida composição nicotina uniformemente distribuída num meio sólido, semi-sólido ou mucilaginoso que pode ser colocada em contacto íntimo com a pele, caracterizado por compreender adicionar-se uma dada quantidade de nicotina a uma solução de um agente de solidificação ou formador de gel ou uma sua mistura num solvente ou mistura de solventes adequados e misturar-se ou aquecer-se a mistura assim obtida para se obter o referido meio sólido, semi-sólido ou mucilaginoso.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solvente utilizado ser escolhido entre água, um álcool, glicerol, etileno, glicol, propileno glicol, silicone ou uma mistura deles.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição ser obtida na forma de um sólido ou semi-sólido e ter uma área superficial na gama de 2 a 15 cm².

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a composição obtida ter uma área superficial na gama de 5 a 10 cm².

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer

- 25 -

das reivindicações anteriores, caracterizado por a composição obtida ter uma espessura na gama de 0,5 a 3 mm.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a composição obtida ter uma espessura na gama de 1 a 2 mm.

- 7ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por a composição obtida ter a forma de um creme, gel, geleia, mucilagem, unguento ou pasta.

- 8ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser escolhido entre extractos de plantas, óleos vegetais, gomas, polissacáridos sintéticos ou naturais, polipéptidos, alginatos, hidrocarbonetos, polímeros sintéticos, compostos minerais e de silício ou uma mistura deles.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser um extracto de plantas escolhido entre ágar, ispagula, psílio, cidónia e ceratónia ou uma mistura deles.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser óleo de castor hidrogenado.

- 26 -

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser uma goma escolhida entre goma de guar, goma de acácia, goma de gati, goma de carais e goma de tragacanto ou uma mistura delas.

- 12ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser um polissacárido sintético ou natural escolhido entre alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitro celuloses, dextrina, ágar, carrageninas, pectina, furcellarano e amido ou derivados de amido e misturas deles.

- 13ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser um polipéptido escolhido entre zeína, gelatina, colagénio e poligenina ou uma mistura deles.

- 14ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser um alginato escolhido entre ácido algínico, alginato de propileno glicol e alginato de sódio ou uma mistura deles.

- 15ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser um hidrocarboneto escolhido entre parafina macia e parafina dura ou uma mistura delas.

- 27 -

- 16ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser um polímero de carboxivinilo.

- 17ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser um mineral escolhido entre bentonite, hectonite, silicato de alumínio e magnésio e silicato de magnésio ou uma mistura deles.

- 18ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o agente de solidificação ou formador de gel ser um composto de silício escolhido entre dióxido de silício coloidal, silicones, polissiloxanos e geis de sílica ou uma mistura deles.

- 19ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por a quantidade de nicotina adicionada ser suficiente para se obter uma composição contendo 5 a 100 mg de nicotina.

- 20ª -

Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por a quantidade de nicotina adicionada ser de 10 a 50 mg de nicotina.

- 21ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se adicionar

- 28 -

ainda um agente antimicrobiano ou conservante.

- 22ª -

Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por o agente antimicrobiano ou conservante ser escolhido entre cloreto de benzalcônio, brometo de cetiltrimetilamônio, ácido benzóico, álcool benzílico, ésteres de metilo, etilo, propilo ou butilo do ácido para-hidroxibenzóico ou uma mistura deles, clorohexidina, clorobutanol, acetato, borato ou nitrato fenilmercurário, sorbato de potássio, benzoato de sódio, ácido sórbico ou tiossalicilato de mercúrio ou uma mistura deles.

- 23ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por se adicionar ainda um antioxidante.

- 24ª -

Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por o antioxidante ser escolhido entre metabissulfito de sódio, hidroxianisole butilato e hidroxitolueno butilato ou uma mistura deles.

- 25ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por se adicionar ainda um agente de controle do pH.

- 26ª -

Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por o agente de controle do pH ser o ácido cítrico ou o citrato de sódio.

- 29 -

~~_____~~
- 27ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por se adicionar ainda um plastificante.

- 28ª -

Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por o plastificante ser escolhido entre ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo e citrato de tributilo ou uma mistura deles.

- 29ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se adicionar ainda um agente tensoactivo.

- 30ª -

Processo de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por o agente tensoactivo ser escolhido entre lauril sulfato de sódio, monoestearato de dietileno glicol, monoestearato de propileno glicol, polietileno, glicóis, polissorbatos e álcool polivinílico e mistura deles.

- 31ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se adicionar ainda um potenciador da penetração.

- 32ª -

Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado por o potenciador da penetração

- 30 -

ser escolhido entre sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona e 1-dodecil azaciclo-heptan-2-ona ou uma mistura deles.

- 33ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por se adicionar ainda um humidificante.

- 34ª -

Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o humidificante ser o glicerol.

- 35ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se adicionar ainda um anestésio local.

- 36ª -

Processo de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por o anestésio local ser escolhido entre lidocaina, benzocaina, linhocaina, metocaina, benzoato de metilamino e procaina ou uma mistura deles.

- 37ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se adicionar ainda um rubefaciente.

- 38ª -

Processo de acordo com a reivindicação

- 31 -

cação 37, caracterizado por o rubefaciente ser cânfora ou mentol ou uma mistura deles.

- 39ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se obter uma composição adaptada para ser recebida num receptáculo de um dispositivo que pode ser mantido em contacto com a pele.

- 40ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-38, caracterizado por se obter uma composição que é incorporada numa compressa, penso ou emplastro auto-adesivos.

- 41ª -

Processo de acordo com as reivindicações 39 ou 40, caracterizado por se incorporar uma dose de cobertura de nicotina numa camada de material adesivo definindo a superfície da composição em contacto com a pele, camada que é livremente permeável à nicotina contida no meio sólido, semi-sólido ou mucilagénoso.

- 42ª -

Processo de acordo com as reivindicações 39 ou 40, caracterizado por se incorporar uma dose de cobertura de nicotina numa camada periférica de material adesivo definindo parte da superfície da composição em contacto com a pele.

A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados na Irlanda em

1 de Maio de 1987, e em 17 de Julho de 1987, sob os números provisórios 1119/87 e 1946/87, respectivamente.

Lisboa, 29 de Abril de 1988

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a stylized, somewhat abstract shape.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO NI
COTINA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica de administração percutânea diária, de nicotina contendo a referida composição nicotina uniformemente distribuída num meio sólido, semi-sólido ou mucilagenoso que pode ser colocada em contacto íntimo com a pele, que compreende adicionar-se uma dada quantidade de nicotina a uma solução de um agente de solidificação ou formador de gel ou uma sua mistura num solvente ou mistura de solventes adequados e misturar-se ou aquecer-se a mistura assim obtida para se obter o referido meio sólido, semi-sólido ou mucilagenoso.