



(11) *Número de Publicação:* **PT 781122 E**

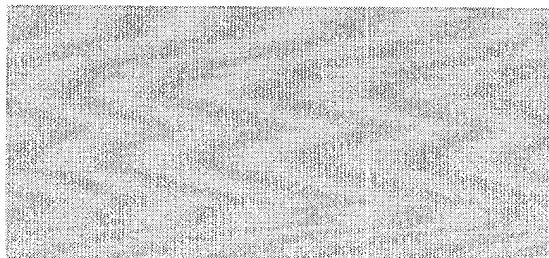
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/00 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.09.12 (30) <i>Prioridade:</i> 1994.09.14 US 305833 (43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.07.02 (45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.07.05	(73) <i>Titular(es):</i> MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY 3M CENTER SAINT PAUL, MINNESOTA 55101 US (72) <i>Inventor(es):</i> JAMIESON C. KEISTER US CHERYL L. MOORE US DANIEL C. DUAN US JAMES E. GARBE US (74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT
--	---

(54) *Epígrafe:* MATRIZ PARA A DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

(57) *Resumo:*





DESCRIÇÃO

"MATRIZ PARA A DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS"

Este invento diz respeito a fármacos que contenham matrizes utilizadas em dispositivos de distribuição transdérmica de fármacos. Outro aspecto deste invento diz respeito a adesivos da pele sensível à pressão. Ainda outro aspecto deste invento diz respeito a formulações farmacêuticas que envolvem uma camada de adesivo da pele sensível à pressão.

Os dispositivos de distribuição transdérmica de fármacos são projectados para transportar uma quantidade terapeuticamente efectiva de fármacos através da pele do paciente. Por exemplo, JP-A-57011916 descreve um dispositivo simples contendo uma fita de suporte com um adesivo e um fármaco à superfície do adesivo. Outros dispositivos conhecidos na arte incluem dispositivos do tipo de reservatórios envolvendo membranas que controlam a velocidade de libertação do fármaco através da pele e dispositivos que envolvem a dispersão do fármaco numa matriz. Certos co-polímeros acrílicos têm sido utilizados como matrizes para a libertação de fármacos específicos. É crítico para tais dispositivos que um contacto íntimo com a pele seja conseguido e mantido entre a pele e a matriz contendo o fármaco. Assim, a gama de co-polímeros que são adequados para utilização como matrizes é limitado pela capacidade do co-polímero para se adaptar à superfície da pele e ainda conseguir libertar o fármaco da pele com eficiência. Para além disso, a pele apresenta uma barreira substancial à penetração de substâncias xenóforas ao corpo, tais como fármacos. É assim muitas vezes desejável ou necessário, incorporar certos materiais que aumentam a velocidade à qual os fármacos passam através da pele.



Certos dispositivos de distribuição transdérmica incorporam matrizes adesivas sensíveis à pressão (ASP). Fundamentalmente, as ASP requerem um balanço entre as propriedades viscosas e elásticas que resulta num equilíbrio de quatro factores, a adesão, coesão, distensão e elasticidade. Fundamentalmente, os produtos de ASP têm uma coesão e elasticidade para, não obstante a sua viscosidade, possam ser manuseados com os dedos e removidos da pele sem deixarem resíduos substanciais.

Este invento proporciona um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos, compreendendo:

- (1) Um suporte;
- (2) Uma matriz aderente a um dos lados do suporte e que compreende:
 - (a) um co-polímero compreendendo
 - (i) um ou mais monómeros A, seleccionados de um grupo consistindo de acrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo e metacrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo; e
 - (ii) opcionalmente, um ou mais monómeros B insaturados nos grupos etilénicos que possam co-polimerizar com um monómero A; e
 - (iii) um macro-monómero, de preferência um macro-monómero substancialmente linear, co-polimerizável com os monómeros A e B, definidos acima, e tendo um peso molecular numa gama de 500-500.000;
 - (b) um amaciador dissolvido no co-polímero; e,
 - (c) se o amaciador não for terapeuticamente efectivo, uma quantidade de fármaco terapeuticamente efectiva,



em que a estrutura e a quantidade dos co-monómeros no co-polímero, a viscosidade inerente do co-polímero e a quantidade e estrutura do fármaco e amaciador são tais que proporcionam à matriz um valor de complacência de $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$ ($2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dines}$) a $4 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$ ($4 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{dines}$).

Descobriu-se que o co-polímero e o amaciador, como são definidos acima, podem ser seleccionados de tal modo que a composição resultante possa aderir à pele. De acordo com isto, este invento proporciona um adesivo da pele sensível à pressão, compreendendo:

- (1) um co-polímero compreendendo:
 - (a) um ou mais monómeros A, seleccionados de um grupo consistindo de acrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo e metacrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo; e
 - (b) opcionalmente, um ou mais monómeros B insaturados nos grupos etilénicos, que possam co-polimerizar com um monómero A; e
 - (c) um macro-monómero substancialmente linear, co-polimerizável com os monómeros A e B, definidos acima, e tendo um peso molecular numa gama de 500-500.000; e
- (2) um amaciador dissolvido no co-polímero, em que a estrutura e a quantidade dos co-monómeros no co-polímero, a viscosidade inerente do co-polímero e a quantidade e estrutura do amaciador são tais que proporcionam ao adesivo da pele sensível à pressão um valor de complacência numa gama de $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$ ($2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dines}$) a $4 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$ ($4 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{dines}$).

Este invento disponibiliza um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos que permite a dissolução do fármaco e uma capacidade



grande de acolhimento de excipientes oleosos, mantendo o contacto com a pele e que pode ser removido da pele sem deixar resíduos. Os adesivos da pele sensíveis à pressão deste invento proporcionam estas vantagens e, para além disso aderem à pele.

O termo "alquilo de baixo peso molecular", como é aqui utilizado, significa um alquilo com uma cadeia linear ou uma cadeia ramificada e possuindo 1 a 4 átomos de carbono.

O presente invento proporciona um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos, contendo um suporte e uma matriz aderente a um dos seus lados. Ela pode estar ligada directamente ao suporte ou pode aderir indirectamente a um suporte, através de uma camada intermediária.

A matriz contém um co-polímero, como definido acima e, um amaciador. A matriz é preferivelmente um adesivo da pele sensível à pressão. Adicionalmente, a matriz (constituída por adesivo ou não) pode ser removida da pele, de forma limpa.

O co-polímero utilizado na prática deste invento deve ser substancialmente inerte quimicamente aos outros componentes utilizados conjuntamente com ele (e.g., os fármacos e/ou amaciadores discutidos em detalhe abaixo). Também a viscosidade inerente do co-polímero é tal que origina uma matriz transdérmica adequada, de preferência um adesivo da pele sensível à pressão. De preferência o co-polímero tem uma viscosidade inerente numa gama de 0,2 dl/g a 2 dl/g, de maior preferência numa gama de 0,4 dl/g a 1,4 dl/g.

Co-polímeros adequados compreendem um ou mais monómeros A, de preferência numa quantidade entre 40 a 95% em peso, de maior preferência entre 50 a 70% em peso, baseado no peso total de todos os monómeros do co-



polímero. O monómero A é seleccionado do grupo consistindo de acrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo e metacrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo. Exemplos de acrilatos e metacrilatos de alquilo adequados, são os acrilatos e metacrilatos de n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isoheptilo, n-nonilo, n-decilo, isohexilo, 2-etiloctilo, iso-octilo e 2-etilhexilo. Os acrilato de alquilo preferidos são os acrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo e acrilato de ciclohexilo. O acrilato de alquilo mais preferidos de todos é o acrilato de isooctilo. Os metacrilatos de alquilo preferidos incluem o metacrilato de butilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de isobornilo e metacrilato de metilo.

O co-polímero compreende ainda opcionalmente um ou mais monómeros B insaturados etilenicamente que são co-polimerizáveis com um monómero A. Os monómeros B adequados incluem aqueles que contêm um grupo funcional seleccionado de um grupo consistindo em ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, hidroxilo, sulfonamida, ureia, carbamato, carboxamida, amina, oxi, oxo e ciano. Os monómeros B são preferivelmente utilizados em quantidade total de 0 a 60% em peso, de preferência mais que 25 até 50% em peso, e o mais preferido de tudo, de maior que 30 até 50% em peso (baseado no peso total de todos os monómeros do co-polímero). Os monómeros B preferidos incluem, mas sem estar limitados a, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, um acrilato de hidroxialquilo contendo 2 a 4 átomos de carbono no grupo hidroxialquilo, um metacrilato de hidroxialquilo contendo 2 a 4 átomos de carbono no grupo hidroxialquilo, acrilamida, metacrilamida, uma acrilamida substituída de alquilo contendo 1 a 8 átomos de carbono no grupo alquilo, acrilamida de diacetona, acrilamida de di-alquilo contendo 1 a 2 átomos de carbono no grupo alquilo, acetamida de vinil-N-metilo, valerolactama de N-vinilo, caprolactama de N-vinilo, N-vinil-2-pirrolidona, metacrilato de glicidilo, acrilato de alcóxietilo, contendo 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcóxilo, metacrilato de alcóxietilo, contendo 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcóxilo,



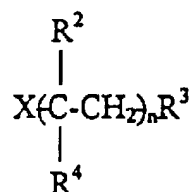
acrilato de 2-etoxietoxietilo, metacrilato de furfurilo, acrilato de furfurilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, metacrilato de tetrahidrofurfurilo, acrilato de propiletilnoglicol, acrilato de éter metílico de polietilenoglicol, acrilato de polietilenoglicol, monoacrilato de polietilenoglicol, acrilato de polietilenoglicol, metoxiacrilato de polietilenoglicol, metacrilato de polietilenoglicol, metoxiacrilato de oxido de polietileno, metacrilato de di-(baixo peso molecular)-alquilaminoetilo, metacrilato de di-(baixo peso molecular)-alquilaminopropilo, acrilonitrilo, metacrilonitrilo e acetato de vinilo.

Os monómeros B particularmente preferidos incluem acrilato de hidroxietilo, acrilamida, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de glicerilo, N,N-dimetilacrilamida, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, acetato de vinilo e ácido acrílico. Os monómeros B mais preferidos incluem o acrilato de hidroxietilo e a N,N-dimetilacrilamida, e uma combinação destes.

Como é descrito detalhadamente abaixo, a composição do invento pode conter uma carga relativamente alta do amaciador. De modo a acondicionar tais cargas o co-polímero incorpora um macro-monómero, de preferência um macro-monómero substancialmente linear, co-polimerizável com os monómeros A e B definidos acima e tendo um peso molecular numa gama de 500-500.000, preferivelmente de 2.000-100.000, e ainda de maior preferência de 5.000-30.000 numa quantidade (e.g., pelo menos de 0,1% em peso, baseado no peso total dos co-monómeros do co-polímero) efectiva ao controle das propriedades reológicas do co-polímero. O macro-monómero está geralmente presente numa quantidade de não mais que 30% em peso baseado no peso total de todos os monómeros no co-polímero, mais preferivelmente não mais de 15%, o mais preferivelmente de não mais de 15% e o mais preferivelmente de tudo de não mais de 5%.

[Handwritten signature]

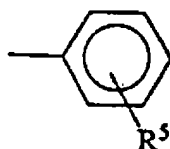
O macro-monómero pode ser um composto da fórmula



em que X é um grupo compreendendo um grupo etilénico insatura

do tal como $H_3C-CH_2C=CH_2$, $H_3C-CH=C(CH_3)(COCH_3)$ vinyl ou 2-propenilo)
 CO_2CH_3

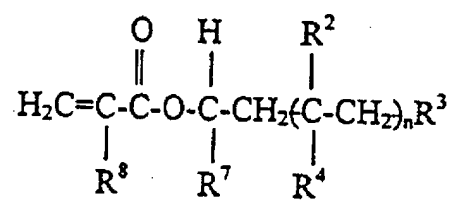
co-polimerizável com os monómeros A e B, R^2 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de baixo peso molecular, R^3 é um grupo alquilo de baixo peso molecular ou um resíduo de um iniciador de um radical livre, n é um número inteiro de 20 a 500 e cada um dos grupos R^4 é um radical monovalente seleccionado independentemente de um grupo consistindo de



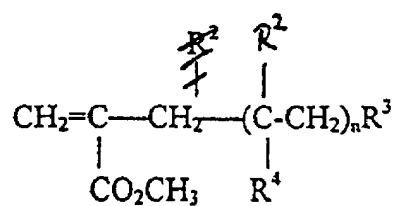
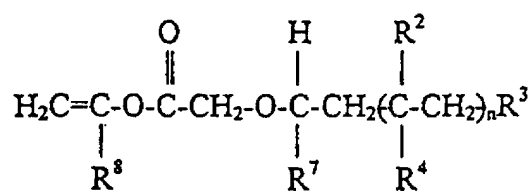
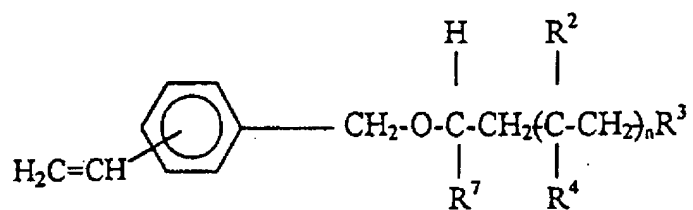
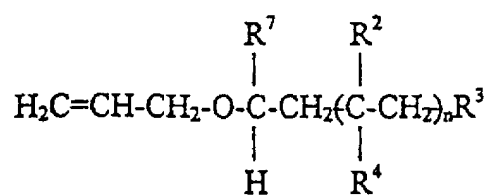
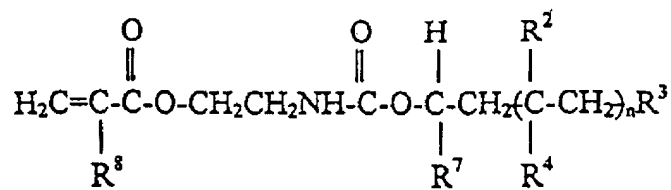
$-CN$, e $-CO_2R^6$ em que R^5 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de baixo peso molecular e R^6 é um grupo alquilo de baixo peso molecular. Macro-monómeros adequados incluem o polimetilmetacrilato, estireno/acrilonitrilo e macro-monómeros de polistireno. Os macro-monómeros de polimetilmetacrilato são os preferidos.

Os macro-monómeros perfeitos incluem aqueles que têm uma fórmula geral seleccionada de um grupo consistindo em

~~Handwritten signature~~



~~_____~~



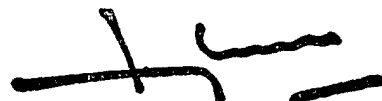


em que R^7 é um átomo de hidrogénio ou um alquilo de baixo peso molecular, R^8 é um hidrogénio ou metilo, e R^2 , R^3 e R^4 são como definido acima.

Os macro-monómeros descritos nas fórmulas imediatamente acima são polímeros terminados por uma função, contendo um único grupo funcional e que são identificados às vezes como polímeros "semitelequicos" (Vol 27 "Functionally Terminal Polymers via Anionic Methods" D. N. Schultz et al., pag. 427-440, *Anionic Polymerization*, American Chemical Society (1981)). Tais macro-monómeros são conhecidos e podem ser preparados pelos métodos descritos na Patente U.S. N^os 3.786.116, 3.842.059 (as duas de Milkovich et al), e 4.732.808 (Krampe et al). Certos macro-monómeros são disponíveis comercialmente, por exemplo os macro-monómeros de polimetilmetacrilato vendidos sob a designação comercial de "ELVACITETM" por ICI Acrilics (e.g. ELVACITETM 1010, um macro-monómero de polietilmetacrilato tendo uma viscosidade inerente de 0,070-0,080, a T_g de 105°C, um peso molecular médio de peso GPC de 7.000 a 10.000, um peso molecular médio de número GPC de 2500 a 4000 e uma polidispersão de 2,5 a 3,0 e ELVACITETM 1020, um macro-monómero de polimetilmetacrilato tendo uma viscosidade inerente de 0,085-0,10, a T_g de 105°C, um peso molecular médio de peso GPC de 12.000 a 15.000, um número GPC de peso molecular médio de 4.600 a 6.000 e uma polidispersão de 2,5 a 3,0).

Uma matriz do invento compreende ainda um amaciador. O amaciador é dissolvido na matriz. Como utilizado aqui o termo "amaciador" refere-se a material geralmente oleoso que aumenta os valores de complacência ou baixa a temperatura de transição para vidro (T_g) da matriz, quando comparada com o polímero.

Os amaciadores adequados incluem certos materiais que têm sido utilizados como elevadores da penetração na pele ou solubilizantes nos sistemas



de distribuição transdérmica de fármacos.

Os materiais exemplares incluem ácidos gordos de C_8 - C_{22} tais como o ácido isoesteárico, ácido octanoico e ácido oleico, álcoois gordos de C_8 - C_{22} tais como o álcool oleico e álcool laurico, esteres alquílicos de baixo peso molecular de ácidos gordos de C_8 - C_{22} , tais como o oleato de etilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, laurato de metilo, di-ésteres (de baixo peso molecular) alquílicos de ácidos de C_6 - C_8 , tais como o adipato de diisopropilo, monoglicéridos de ácidos gordos de C_8 - C_{22} , tais como o monolaurato de glicerilo, éter de polietilenoglicol de álcool tetrahydrofurfurilo, polietilenoglicol, propilenoglicol, 2-(2-etoxietoxi)-etanol, éter monometílico de dietilenoglicol, N,N-dimetildodecilamino-N-óxido e combinações dos seguintes. Éteres de alquilarilo e óxido de polietilenoglicol, monometileteres de óxido de polietileno, e dimetiléteres de óxido de polietileno são também adequados, assim como os solventes tais como dimetilsulfóxido, glicerol, etanol, acetato de etilo, éster acetoacético, N-metilpirrolidona e álcool isopropílico. Da mesma maneira certos fármacos funcionam como amaciadores, incluindo a nicotina, nitroglicerina, clorofeniramina, éster benzílico do ácido nicotínico, orfenadrina, escopolamina e ácido valproico.

Os amaciadores preferidos incluem o monolaurato de glicerilo, éter monometílico de dietilenoglicol, éter de polietilenoglicol e de álcool tetrahydrofurfurílico, adipato de diisopropilo, polipropilenoglicol, miristato de isopropilo, oleato de etilo, laurato de metilo, 2-(2-etoxietoxi)-etanol, e álcool oleico.

Preferivelmente o amaciador está presente em não mais que a quantidade que causa a matriz a deixar resíduos substanciais do co-polímero na pele, quando é retirado da pele.



Enquanto muitos dos amaciadores enumerados acima são conhecidos por afectarem a velocidade de penetração na pele, certos amaciadores influenciam outros aspectos do desempenho e adicionais à velocidade de penetração na pele. Por exemplo, eles são úteis no amaciamento ou aumento do valor de complacência e/ou no abaixamento da temperatura de transição para vidro de co-polímeros não tolerantes (e deste modo adesivos da pele não sensíveis à pressão), tornando-os adequados para a utilização como adesivos da pele sensíveis à pressão. Contudo, os amaciadores enumerados acima são geralmente substâncias oleosas que funcionam como plastificadores quando incorporados num co-polímero. Tais materiais podem afectar adversamente o comportamento da matriz transdérmica, por exemplo através do seu amaciamento ao ponto da falha coesiva (quando parte substancial do resíduo do co-polímero é deixado na pele aquando da remoção do dispositivo da pele), ou por se separar da fase contínua e formar uma camada oleosa que reduz a adesão de uma matriz, sob outros aspectos, adesiva. Em adição, certos amaciadores (e.g. monolaurato de glicerilo, N-óxido de N,N-dimetildodecilamina) podem cristalizar no co-polímero, fazendo-o ter comportamento instável ((e.g. velocidades de distribuição de fármacos instáveis num dispositivo de libertação de fármacos transdermais).

Possíveis efeitos adversos de amaciadores, não obstante com uma adequada selecção de amaciadores, monómeros e as suas quantidades relativas e viscosidade inerente do co-polímero, os amaciadores poderem ser incluídos em quantidades de até 60% em peso, baseados no peso total da matriz sem falha coesiva ou formação de cristais, e muitas vezes sem a perda de adesão adequada à pele. Quantidades de amaciador maiores de 20% e preferivelmente menores de 45% em peso, baseado no peso total da matriz, foram definidas como as preferidas para se obter velocidades óptimas de fluxo nos dispositivos transdermais contendo a hormona levonorgestrel, e quantidades maiores de 30%



e preferivelmente menores de 45% em peso são ainda mais preferidas.

As propriedades desejáveis numa matriz transdérmica são bem conhecidas pelos especialistas na arte. Por exemplo, é necessário que a matriz permaneça em contacto íntimo com a pele de modo a entregar o fármaco a uma velocidade estável. É desejável que a matriz tenha um baixo fluxo a frio, de tal maneira que dê lugar a fluxos estáveis depois do armazenamento. É também preferível que a sua libertação da pele seja feita dum modo limpo e que adira à pele. De modo a conseguir-se contacto da pele, uma libertação limpa, os níveis de adesão preferidos e resistência ao fluxo a frio, a quantidade e estrutura dos co-monómeros no co-polímero, a viscosidade inerente do co-polímero e a quantidade e a estrutura do amaciador são seleccionadas de modo a que a matriz tenha um valor de complacência (medido de acordo com o método de teste descrito detalhadamente abaixo) numa gama de $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$, ($2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dines}$) a $4 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$, ($4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dines}$), preferivelmente numa gama de $3 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$, ($3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dines}$) a $1 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$, ($1 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dines}$), e ainda de maior preferência numa gama de $1 \text{ cm}^2/\text{N}$, ($1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$) a $5 \times 10 \text{ cm}^2/\text{N}$, ($5 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{dines}$). Os valores de complacência fora desta extensa gama citada acima são obtidos às vezes de materiais que são matrizes adequadas e até para algumas que são adequadas ao uso como adesivos da pele sensíveis à pressão. Contudo, aquelas matrizes tendo valores de complacência substancialmente menores serão geralmente relativamente rígidas, possuindo propriedades de contacto e adesão à pele menores que as óptimas.

Aquelas que possuem valores de complacência substancialmente mais altos terão, em geral, fluxos a frio menores que os óptimos e podem deixar resíduos substanciais ao serem removidos da pele. Também, uma matriz do invento que é projectada para ser utilizada como adesivo da pele sensível à pressão tem, de preferência, uma temperatura de transição para vidro de -10°C ou



mais baixa.

As composições particularmente desejadas podem ser facilmente seleccionadas para um conjunto específico de propriedades desejadas, considerando-se o efeito dos co-monómeros, viscosidade inerente e amaciadores nas propriedades da matriz resultante. Alguns de tais efeitos são bem conhecidos dos especialistas da arte e outros são descritos a seguir:

Descobriu-se que os monómeros B com fortes ligações de hidrogénio, aumentam a quantidade de substâncias polares ou com ligações de hidrogénio que podem ser dissolvidas numa matriz e para diminuir a quantidade de substâncias geralmente não polares que podem ser dissolvidas na matriz. Adicionalmente, um co-polímero com fortes ligações de hidrogénio será um material com relativamente menos complacência. Desta maneira se os monómeros B, tais como ácido acrílico ou acrilamida são utilizados, uma quantidade menor do macro-monómero será requerida para fazer baixar a complacência de maneira a impedir a falha coesiva.

Macro-monómeros também diminuem a complacência. Desta maneira um determinado valor alvo para a complacência pode ser muitas vezes conseguido, utilizando uma viscosidade inerente menor na combinação dos co-polímeros A/B e uma maior quantidade do macro-monómero, ou uma maior viscosidade inerente da combinação A/B e menos macro-monómero.

Uma adesivo da pele sensível à pressão com uma relativamente alta complacência, que envolva um macro-monómero terá geralmente propriedades adesivas melhores que um co-polímero A/B tendo o mesmo valor de complacência. Aumentando o conteúdo em macro-monómeros, aumenta geralmente a quantidade de amaciador que pode ser carregado num adesivo da



pele sensível à pressão sem que haja falha coesiva. O aumento da viscosidade inerente também tenderá a permitir um carregamento maior do amaciador, sem falha coesiva.

Uma mudança que aumentasse a viscosidade inerente de um copolímero (tal como um peso molecular maior, através da selecção das condições de polimerização e/ou razões de solventes) baixará em geral a complacência.

Outros componentes convencionais, tais como estabilizadores e de reforço (e.g. dióxido de sílica coloidal), podem ser incorporados na matriz se tal for necessário ou desejável.

Sem dúvida, níveis tão altos de certos amaciadores específicos (e.g. N-óxido de N,N-dimetildodecilamina) são de evitar de modo a precaver irritação excessiva da pele.

A matriz do dispositivo de libertação transdérmica de fármacos deste invento compreende ainda um fármaco. Fármacos adequados incluem as substâncias activas enumeradas acima, em ligação aos amaciadores, tal como fármacos anti-inflamatórios, quer do tipo esteroideal (e.g. hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona) e não esteroideal (e.g., naproxen, pirocam); antibacterianos (e.g., penicilinas tais como penicilina V, cefalosporinas tais como cefalexina, eritromicina, tetraciclina, gentamicina, sulfatiazole, nitrofurantoina, e quinolonas tais como norfloxacin, flumequina e ibafloxacin); anti-protozoários (e.g. metronidazol); anti-fungais (e.g. nistatina); vasodilatadores coronários (e.g., nitroglicerina); bloqueadores dos canais do cálcio (e.g. nifedipina, diltiazem); broncodilatadores (e.g., teofilina, pirbuterol, salmeterol, isoproterenol); inibidores enzimáticos tais como os inibidores da collagenase, inibidores da protease, inibidores da elastase, inibidores da lipoxigenase (e.g. A64077) e inibidores da



enzima de conversão da angiotensina (e.g. captotril, lisinopril); outros anti-hipertensores (e.g. propanolol); antagonistas do leucotrieno (e.g., ICI204,219); anti-ulcerativos tais como antagonistas do H₂; hormonas esteroides (e.g., progesterona, testosterona, estradiol, levonorgestrel); anti-virais e/ou imunomoduladores (e.g., 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolina-4-amino e outros compostos descritos na Pat. U.S. Nº 4.689.338 aciclovir); anestéticos locais (e.g. benzocaína, propofol); cardiotónicos (e.g., digitalis, digoxina); anti-tússicos (e.g. codeína, dextrometorfano); anti-histamínicos (e.g. difenidramina, clorofeniramina, terfenadrina); analgésicos narcóticos (e.g. morfina, fentanil); hormonas peptídicas (e.g., hormonas de crescimento humanas ou animais, LHRH); produtos cardioactivos tais como atriopéptidos; produtos proteicos (e.g., insulina); enzimas (e.g., enzimas anti-placas, lisozima, dextranase); anti-nauseantes (e.g., escopolamina); anti-convulsivos (e.g., carbamazina); imunossuppressores (e.g. ciclosporina); psicoterapêuticos (e.g., diazepam); sedativos (e.g., fenobarbital); anticoagulantes (e.g., heparina); analgésicos (e.g., acetaminofeno); agentes anti-enxaqueca (e.g., ergotamina, melatonina, sumatriptan); agentes anti-arritmias (e.g., flecainide); antiemetics (e.g., metacloropromide, ondansertron); agentes anti-cancerígenos (e.g. metotrexato); agentes neurológicos tais como fármacos ansiolíticos; hemostáticos; agentes anti-obesidade; e semelhantes, e ainda os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Num dispositivo de distribuição transdérmica do invento, o fármaco está presente numa quantidade terapêuticamente efectiva, i.e., numa quantidade efectiva para se obter um resultado terapêuticamente desejado no tratamento de uma doença. A quantidade que é considerada como obtendo o resultado terapêuticamente desejado varia de acordo com ao fármaco específico incorporado no dispositivo, a condição a ser tratada, quaisquer fármacos a serem coadministrados com o fármaco seleccionado, a duração desejada do tratamento,



a área da superfície da pele por cima da qual o dispositivo seja posto e outros componentes do dispositivo de libertação transdérmica. Deste modo não é prático enumerar quantidades específicas preferidas, mas estas podem ser determinadas pelos especialistas nestas artes tomando em conta estes factores. Contudo, um fármaco está geralmente presente num dispositivo transdérmico do invento numa quantidade de 0,01 a 30% em peso, baseado no peso total da matriz. Num modelo de realização preferido, o fármaco está praticamente todo dissolvido e a matriz está assim substancialmente livre do fármaco sólido não dissolvido.

Um dispositivo de libertação transdérmica ou uma tira de material do invento revestida de um adesivo, compreendem também um suporte. O suporte é flexível de modo ao dispositivo poder aderir à pele. Materiais de suporte adequados compreendem materiais de suporte flexível convencionais usados para fitas sensíveis à pressão, tais como polietileno, polietileno de particularmente baixa densidade, polietileno linear de baixa densidade, polietileno de alta densidade, poliéster, teraftalato de polietileno, fibras de nylon orientadas ao acaso, polipropileno, co-polímero de acetato de etilenovinil, poliuretano, rayon e semelhantes. Os suportes em camadas, tais como os compósitos de polietileno-alumínio-polietileno, são também adequados. O suporte deve ser substancialmente inerte aos ingredientes da camada da matriz.

Os co-polímeros descritos acima para uso num dispositivo do invento podem ser preparados por métodos bem conhecidos dos especialistas na arte e descritos, por exemplo, na Patente U.S. RE 24.906 (Ulrich) e Patente U.S. No 4.732.808 (Krampe et al).

As matrizes do invento podem ser utilizadas na forma de folhas de material revestidas por um adesivo. Tais folhas de material são preparadas, de preferência, pela combinação de um co-polímero, o amaciador, e componentes



adicionais (e.g. um fármaco) com um solvente orgânico (e.g., acetato de etilo, metanol, acetona, 2-butanona, etanol, álcool isopropílico, tolueno, alcanos, ou uma mistura deles) para proporcionar uma formulação de revestimento. O conteúdo total em sólidos da formulação de revestimento é preferivelmente numa gama de 15 a 40 por cento em peso, e mais preferivelmente numa gama de 20 a 35 por cento em peso, baseado no peso total da formulação de revestimento. Os componentes das formulações de revestimento são combinados e misturados (e.g., através de agitação ou movimentos giratórios) até que se obtém uma formulação homogénea, que é depois deixada em repouso para que se dissipem as bolhas de ar. A formulação de revestimento resultante é revestida à faca num forro de libertação adequado para que se obtenha uma espessura predeterminada da formulação de revestimento. Revestimentos de libertação adequados incluem revestimentos de libertação convencionais compreendendo uma folha de material conhecido tal como uma teia de poliéster, uma teia de polietileno, ou uma teia de polistireno, ou papel revestido a polietileno recoberto com um polímero adequado de fluoro ou com um revestimento baseado em silicone. O suporte de libertação revestido é seco e depois laminado num material de suporte utilizando métodos tradicionais. Alternativamente as formulações de revestimento podem ser revestidas directamente no suporte. Um dispositivo de distribuição transdérmica envolvendo uma matriz que não seja aderente à pele pode ser fixada à pele por meios convencionais, tais como um anel periférico de adesivo da pele sensível à pressão.

Folhas de materiais, revestidos com um adesivo da pele sensível à pressão, deste invento podem ser feitos num material em forma de fita, tampão, folha, penso ou qualquer outra forma conhecida dos especialistas na arte. Os dispositivos de libertação de fármacos transdermais são geralmente produzidos na forma de um tampão com um tamanho adequado à distribuição de uma quantidade seleccionada do fármaco através da pele. Geralmente o dispositivo



transdérmico tem uma área de 1 a 40 cm².

Nas seguintes rubricas são sumariados alguns modelos de realização e modelos de realização preferidos deste invento.

1. Um dispositivos de distribuição transdérmica de fármacos, compreendendo:

(1) um suporte;
(2) uma matriz aderente a um dos lados do suporte e compreendendo:

(a) um co-polímero compreendendo:

(i) um ou mais monómeros A, seleccionados de um grupo consistindo de acrilatos de alquilo, contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo e metacrilatos de alquilo, contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo; e

(ii) opcionalmente um ou mais monómeros B insaturados por grupos etilénicos que sejam co-polimerizáveis com o monómero A; e

(iii) um macro-monómero co-polimerizável com os monómeros A e B, definidos acima e tendo um peso molecular numa gama de 500-500.000;

(b) um amaciador dissolvido no co-polímero; e

(c) se o amaciador não for efectivo terapeuticamente, uma quantidade do fármaco efectiva terapeuticamente.

em que a estrutura e quantidade dos co-monómeros no co-polímero, a viscosidade inerente do co-polímero, e a quantidade e estrutura do fármaco e do amaciador são tais que proporcionam à matriz um valor de complacência numa gama de 2×10^{-1} cm²/N (2×10^{-6} cm²/dines) a 4×10^2 cm²/N (4×10^{-3} cm²/dines).



2. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1 em que, o monómero ou monómeros B integram um grupo funcional seleccionado de um grupo consistindo de ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, hidroxilo, sulfonamida, ureia, carbamato, carboxamida, amina, oxi, oxo e ciano.

3. Um dispositivo de distribuição transdérmica de acordo com a rubrica 1, em que o monómero ou monómeros B são seleccionados de grupos consistindo de ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, um acrilato de hidroxialquilo contendo 2 a 4 átomos de carbono no grupo hidroxialquílico, um metacrilato de hidroxialquilo contendo 2 a 4 átomos de carbono no grupo hidroxialquílico, acrilamida, metacrilamida, uma acrilamida substituída no grupo alquilo que contém 1 a 8 átomos de carbono no grupo alquilo, acrilamida de diacetona, acrilamida de dialquilo contendo 1 a 2 átomos de carbono no grupo alquilo, N-metil-N-vinilacetamida, N-vinilvalerolactama, N-vinilcaprolactama, N-vinil-2-pirrolidona, metacrilato de glicidilo, acrilato de alcóxialquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcóxilo, metacrilato de alcóxiletilo contendo 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcóxilo, acrilato de 2-etoxietoxietilo, metacrilato de furfurilo, acrilato de furfurilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, metacrilato de tetrahidrofurfurilo, monometacrilato de propilenoglicol, monoacrilato de propilenoglicol, acrilato de propilenoglicol, metacrilato de propilenoglicol, acrilato do éter de polietilenoglicol e metilo, acrilato do éter de óxido de polietileno e metilo, acrilato de dialquil(C₁-C₄)amino e etilo, metacrilato de dialquil(C₁-C₄)amino e etilo, metacrilamida de dialquil(C₁-C₄)aminopropilo, acrilonitrilo, metacrilonitrilo e acetato de vinilo.

4. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o monómero A está presente numa quantidade de 40 a 95 por cento em peso, baseado no peso total de todos os monómeros do copolímero.



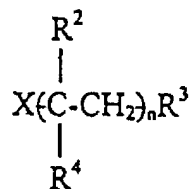
5. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o monómero A está presente numa quantidade de 50 a 70 por cento em peso, baseado no peso total de todos os monómeros do co-polímero.
6. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o monómero A é seleccionado de um grupo consistindo de acrilato de iso-octilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo e acrilato de ciclohexilo.
7. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o monómero B está presente numa quantidade de 0 a 60 por cento em peso, baseado no peso total do co-polímero.
8. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o monómero B está presente numa quantidade maior do que 25 por cento em peso baseado no peso total do co-polímero, a 50 por cento em peso baseado no peso total do co-polímero,
9. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o monómero B é seleccionado de um grupo consistindo de acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de glicerilo, N,N-dimetilacrilamida, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, ácido acrílico, acrilamida e acetato de vinilo.
10. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o macro-monómero tem um peso molecular numa

gama de 5.000-30.000.

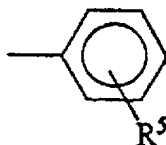
11. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o macro-monómero está presente numa quantidade de não mais que 15% em peso, baseado no peso total de todos os monómeros do co-polímero.

12. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o macro-monómero está presente numa quantidade de não mais que 5% em peso, baseado no peso total de todos os monómeros do co-polímero.

13. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o macro-monómero é um composto da fórmula



em que X é um grupo compreendendo um grupo etilénico insaturado co-polimerizável com os monómeros A e B, R^2 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de C_1-C_4 , R^3 é um grupo alquilo de C_1-C_4 ou o resíduo de um iniciador de radicais livres, n é um número inteiro de 20 a 500 e cada R^4 é um radical monovalente, seleccionado independentemente de um grupo consistindo de





-CN e $-\text{CO}_2\text{R}^6$ em que R^5 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, e R^6 é um grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$.

14. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o macro-monómero é seleccionado de um grupo consistindo de um macro-monómero de polimetilmetacrilato, macro-monómero de estireno/acrilonitrilo e de um macro-monómero de polistireno.

15. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o amaciador está presente numa quantidade excessiva de 20% e menos de 60% em peso, baseado no peso total da matriz.

16. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o amaciador é seleccionado de um grupo consistindo de ácidos gordos de $\text{C}_8\text{-C}_{22}$, álcoois gordos de $\text{C}_8\text{-C}_{22}$, ésteres alquílicos de $\text{C}_1\text{-C}_4$ de ácidos gordos de $\text{C}_8\text{-C}_{22}$, monoglicéridos de ácidos gordos de $\text{C}_8\text{-C}_{22}$, ésteres dialquílicos de $\text{C}_1\text{-C}_4$ de diácidos de $\text{C}_6\text{-C}_8$, éter de polietilenoglicol e álcool tetrahidrofurfúrico, polietilenoglicol, propilenoglicol, etoxietoxietanol, éter de dietilenoglicol e monometilo, N-óxido de N,N-dimetildodecilamina, 2-(2-etoxietoxi)-etanol e combinações dos anteriores.

17. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o amaciador é seleccionado de um grupo consistindo de dimetilsulfóxido, glicerol, etanol, acetato de etilo, éster de ácido acetoacético, N-metilpirrolidona, álcool isopropílico, éteres alquílicos de óxido de polietileno, ésteres monometílicos de óxido de polietileno e ésteres dimetílicos de óxido de polietileno



18. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a rubrica 1, em que o amaciador é seleccionado de um grupo consistindo de nicotina, nitroglicerina, clorofeniramina, éster benzílico do ácido nicotínico, orfenadrina, escopolamina e ácido valproico.

19. Um adesivo da pele sensível à pressão, compreendendo:

(1) um co-polímero compreendendo

(a) um ou mais monómeros A, seleccionados de um grupo consistindo de acrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo e metacrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo; e

(b) opcionalmente, um ou mais monómeros B com grupos etilénicos insaturados e co-polymerizáveis com o monómero A; e

(c) um macro-monómero co-polymerizável com os monómeros A e B, definidos acima e tendo um peso molecular numa gama de 500-500.000; e

(2) um amaciador dissolvido no co-polímero,

em que a estrutura e quantidade dos co-monómeros nos co-polímeros a viscosidade inerente do co-polímero e a quantidade e estrutura do amaciador são tais que originam o adesivo da pele sensível à pressão com um valor de complacência numa gama de $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$ ($2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dine}$) a $4 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$ ($4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dine}$).

20. Um adesivo da pele sensível à pressão de acordo com a rubrica 19, em que o monómero ou monómeros B compreendem um grupo funcional seleccionado de um grupo consistindo de ácido carboxílico, éster de um ácido carboxílico, hidroxilo, sulfonamida, ureia, carbamato, carboxamida, amina, oxi, oxo e ciano.



Método do Teste de Complacência

Os valores de complacência descritos nos exemplos abaixo foram obtidos utilizando uma versão modificada do Procedimento de Complacência de Creep, descrito na Pat. U.S. Nº 4.737.559 (Kellen). A fita de libertação é removida de uma amostra do material a ser testado. A superfície de adesivo exposta é enrolada sobre si mesma, no sentido do comprimento, para produzir uma configuração "em sandwich", i.e., suporte/ adesivo/ suporte. A amostra "ensandwichada" é passada através de um laminador, ou alternativamente passada através de um enrolador operado manualmente e, a seguir, duas amostras do teste de área igual são cortadas utilizando uma prensa de cunhagem rectangular. Uma das amostras do teste é posta no centro da primeira placa estacionária de um reómetro de cisalhamento lento, com o eixo mais longo da amostra de teste coincidindo com o eixo mais curto da placa. A placa não estacionária mais curta do reómetro de cisalhamento lento é centrada sobre a primeira amostra na primeira placa estacionária, de tal modo que o gancho se encontra dirigido para cima e para a parte da frente do reómetro. A segunda amostra de teste é centrada na superfície superior da placa não estacionária mais pequena, acompanhando a orientação axial da primeira amostra do teste. Uma segunda placa estacionária é posta sobre a segunda amostra de teste e o conjunto inteiro é fixado no local adequado. A extremidade da placa não estacionária mais pequena, que está do lado oposto à extremidade com o gancho, é ligada a um registador gráfico. Um fio é ligado ao gancho da placa não estacionária mais pequena e feito passar por um tambor do reómetro. Um peso (e.g., 500 g) é ligado à extremidade livre do fio. O registador gráfico é posto em funcionamento e, ao mesmo tempo, o peso é libertado rapidamente para que fique livremente suspenso. O peso é removido depois de terem decorrido exactamente 3 minutos. O deslocamento é lido no registador gráfico. A complacência é depois calculada, utilizando a equação:



$$J = 2 \frac{AX}{hf}$$

em que A é a área de uma face da amostra de teste, h é a espessura da massa adesiva (i.e., duas vezes a espessura da matriz da amostra sendo testada), X é o deslocamento e f é a força devido à massa ligada á linha, enquanto que A é expressa em cm², h em cm, X em cm e f em N/(dines) e o valor de complacência é dado em cm²/N (cm²/dines).

Determinação do Contéudo em Miristato de Isopropilo

A quantidade de miristato de isopropilo presente num adesivo da pele sensível à pressão foi determinada utilizando o seguinte método de teste. O revestimento interno de libertação é removido de uma amostra do material a ser testado. O revestimento do adesivo é raspado manualmente do filme de revestimento. Uma quantidade de 15 mg do revestimento do adesivo é colocada num fraco de amostragem limpo. Tetrahydrofurano (2 ml contendo 0,10 mg/ml de acrilato de laurilo que serve como padrão interno) é adicionado e a amostra é misturada até que todo o revestimento de adesivo seja dissolvido. Uma porção da solução é posta numa cápsula de um dispensador automático e analisada por cromatografia gasosa, utilizando as seguintes condições: Instrumento: HP5890; Coluna: DB-5, 30 metros, filme: de 0.25 µM, I.D. 0,25 mm; Programa de Temperaturas: Inicial: 100°C, rampa de 10°C/min. até 300°C, manutenção do patamar 2 min.; Injecção: 2 µL, separação 25/1, 300°C; Detecção: FID, 300°C. Os padrões do miristato de isopropilo são preparados utilizando amostras de co-polímeros não contendo qualquer miristato de isopropilo. Para cada padrão, são preparadas curvas padrão autónomas. Cada amostra é analisada em duplicado.

Determinação do Conteúdo em Álcool Oleico



A quantidade do álcool oleico presente na composição de um adesivo da pele sensível à pressão foi determinado utilizando o seguinte método de teste. O forro de libertação é removido de uma amostra de material a ser testada. O revestimento de adesivo é raspado manualmente do filme de revestimento. Uma quantidade de 15 mg do revestimento do adesivo é posta num frasco de amostragem limpo. Tetrahidrofurano (10 ml contendo 0,10 mg/ml de álcool dodecilíco que serve como padrão interno) é adicionado e a amostra é misturada até que todo o revestimento de adesivo seja dissolvido. Uma porção da solução é colocada numa cápsula de um dispensador automático e analisada por cromatografia gasosa, utilizando as seguintes condições: Instrumento: HP5890; Coluna: DB-wax, 15 metros, filme: de 0,25 μ M, I.D. 0,25 mm; Programa de Temperaturas: Inicial: 60°C, rampa de 7°C/min. até 250°C, manutenção do patamar 2 min.; Injecção: 2 μ L, separação 25/1, 250°C; Detecção: FID, 250°C. Os padrões de álcool oleico são preparados utilizando amostras de co-polímeros não contendo qualquer álcool oleico. Para cada co-polímero, são preparadas curvas padrão autónomas. Cada amostra é analisada em duplicado.

Preparação de Co-polímeros

Os co-polímeros utilizados nas amostras que se seguem foram preparados geralmente de acordo com os métodos descritos abaixo. Os valores da viscosidade inerente que são descritos foram medidos por meios convencionais, utilizando um viscosímetro Cannon-Fenske #50 num banho de água controlado a 27°C para medir o tempo de fluxo de uma solução do polímero de 10 mililitros (0,15-0,25 g por decilitro de um polímero em acetato de etilo, a não ser que seja dito o contrário). O procedimento que se segue do teste e os aparelhos utilizados são descritos em detalhe em "Textbook of Polymer Science", F. W. Billmeyer, Wiley Interscience, Second Edition, 1971, Pages 84 e 85.



Preparação de Co-polímero de
Acrilato de Isooctilo: Dimetilacrilamida: Acrilato de Hidroxietilo: Macro-
monómero de Polimetilmetacrilato (60/15/15/10)

Acrilato de isooctilo (141,0 g), N,N-dimetilacrilamida (35,25 g), acrilato de hidroxietilo (35,25 g), macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITE™ 1010 (23,50 g, ICI), acetato de etilo (251,75 g), isopropanol (13,25 g) e 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo) (0,47 g, VAZO™ 52 disponível da DuPont) foram introduzidos num vaso de 1 litro. A mistura foi desoxigenada por purga com azoto (1l/min) durante 2 minutos. O vaso foi selado e posto num banho de água rotativo a 45°C, durante 24 horas. O vaso foi removido, aberto, carregado com 0,47 g adicionais de VAZO™ 52, novamente purgado com azoto uma outra vez, selado e posto no launderómetro durante mais 24 horas. A percentagem de sólidos da solução resultante do co-polímero foi de 45,51%. A viscosidade inerente foi de 0,469 decilitros/grama em acetato de etilo a 0,25 g/dl.

Preparação de Co-polímeros de
Acrilato de Isooctilo: Dimetilacrilamida: Macro-monómero de
Polimetilmetacrilato (50/40/10)

Acrilato de isooctilo (117,5 g), N,N-dimetilacrilamida (94,0 g), macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITE™ 1010 (23,5 g), acetato de etilo (251,75 g), isopropanol (13,25 g) e VAZO™ 52 (0,47 g,) foram introduzidos num vaso de um litro. A mistura foi desoxigenada por purga com azoto (1L/min) durante 2 minutos. O vaso foi selado e posto num banho de água rotativo a 45°C, durante 24 horas. O vaso foi removido, aberto, carregado com 0,47 g adicionais de VAZO™ 52, purgado com azoto uma outra vez, selado e posto num launderometer durante mais 24 horas. A percentagem de sólidos da solução resultante do co-polímero foi de 46,19%. A viscosidade inerente foi de



0,532 dl/g em acetato de etilo a 0,25 g/dl.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:
Dimetilacrilamida: Macro-monómero de Polimetilmetacrilato
(63/27/10)

Acrilato de isooctilo (157,5 g), N,N-dimetilacrilamida (67,5 g), macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITETM 1010 (25,0 g), acetato de etilo (261,25 g), isopropanol (13,75 g) e VAZOTM 52 (0,5 g) foram introduzidos num vaso de um litro. A mistura foi desoxigenada por purga com azoto (1L/min) durante 3 minutos. O vaso foi selado e posto num banho de água rotativo a 45°C, durante 24 horas. O vaso foi removido, aberto, carregado com 0,5 g adicionais de VAZOTM 52, purgado com azoto uma outra vez, selado e posto num launderometer durante mais 24 horas. A percentagem de sólidos da solução resultante do co-polímero foi de 47.8%. A viscosidade inerente foi de 0,394 dl/g em acetato de etilo a 0,15 g/dl.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:
Acrilato de Hidroxietilo: Macro-monómero de Polimetilmetacrilato
(55/40/5)

Foram adicionados crivos moleculares (50 g de malha 8-12, 4A, contas de 1,6 mm) a cada um de quatro jarros de quarto de galão (0,95 l) de boca larga. Os jarros foram cheios com acrilato de isooctilo, acrilato de hidroxietilo, acetato de etilo e isopropanol, respectivamente. Os jarros foram tapados apertadamente e deixados em repouso durante pelo menos 24 horas. Os crivos moleculares foram depois removidos por filtração através de papel de filtro Whatman N° 4. Os monómeros assim "secos" e os solventes foram depois armazenados em garrafas bem fechadas até serem utilizados na preparação do



co-polímero. O acrilato de isooctilo (137,5 g), acrilato de hidroxietilo (100,0 g), macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITETM 1010 (12,5 g), acetato de etilo (318,75 g), isopropanol (56,25 g) e VAZOTM 52 (0,5 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1l/min) durante 3 minutos. A garrafa foi selada e colocada num banho de água rotativo a 45°C durante 24 horas. A garrafa foi removida, aberta, e foi introduzido uns adicionais 0,5 g de VAZOTM 52, voltou a ser purgada com azoto como antes, selada e posta num launderometer durante mais 24 horas. A percentagem de sólidos da solução resultante do co-polímero foi de 39,30%. A viscosidade inerente foi de 0,335 dl/g em acetato de etilo a 0,15 g/dl.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:
Acrilato de Hidroxietilo: Macro-monómero de Poliestireno
(54/36/10)

O acrilato de isooctilo (135 g), acrilato de hidroxietilo (90 g), macro-monómero de poliestireno (25,0 g), acetato de etilo (356,25 g), isopropanol (18,75 g) e VAZOTM 52 (0,5 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 3 minutos. A garrafa foi selada e colocada num banho de água rotativo a 45°C durante 24 horas. A garrafa foi removida, aberta, e foram introduzidos uns adicionais 0,5 g de VAZOTM 52, purgado com azoto como antes, selada e posta num launderometer durante mais 24 horas. A percentagem de sólidos da solução resultante do co-polímero foi de 41,2%. A viscosidade inerente foi de 0,75 dl/g em acetato de etilo a 0,15 g/dl.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:
Acrilato de Hidroxietilo: Macro-monómero de Poliestireno
(54/36/10)



O acrilato de isooctilo (135 g), acrilato de hidroxietilo (90 g), macro-monómero de poliestireno (25,0 g), acetato de etilo (318,75 g), isopropanol (56,25 g) e VAZOTM 52 (0,5 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 3 minutos. A garrafa foi selada e colocada num banho de água rotativo a 45°C durante 24 horas. A garrafa foi removida, aberta, e foram introduzidos uns adicionais 0,5 g de VAZOTM 52, purgado com azoto como antes, selada e posta num launderometer durante mais 24 horas. A percentagem de sólidos da solução resultante do co-polímero foi de 39,6%. A viscosidade inerente foi de 0,29 dl/g em acetato de etilo a 0,15 g/dl.

Preparação de Co-polímeros de
Acrilato de Isooctilo: Macro-monómero de Poliestireno
(95/5)

O acrilato de isooctilo (237,5 g), macro-monómero de poliestireno (12,5 g), acetato de etilo (261,25 g), isopropanol (13,75 g) e VAZOTM 52 (0,5 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 3 minutos. A garrafa foi selada e colocada num banho de água rotativo a 45°C durante 24 horas. A garrafa foi removida, aberta, e foram introduzidos uns adicionais 0,5 g de VAZOTM 52, purgado com azoto como antes, selada e colocada num launderometer durante mais 24 horas. A percentagem de sólidos da solução resultante do co-polímero foi de 47,5%. A viscosidade inerente foi de 0,45 dl/g em acetato de etilo a 0,15 g/dl.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:
Acetato de Vinilo: Macro-monómero de Poliestireno
(61/37/2)



O acrilato de isooctilo (134,2 g), acetato de vinilo (81,4 g), macro-monômero de poliestireno (4,4 g), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,55 g), acetato de etilo (126,0 g) e tolueno (54,0 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 2 minutos. A garrafa foi selada e posta num banho de água rotativo a 60°C durante 24 horas. A solução do co-polímero resultante foi diluída com acetato de etilo (150 ml). A viscosidade inerente em acetato de etilo a 0,2 g/dl foi medida a 0,87 dl/g.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:

Acetato de Vinilo: Macro-monômero de Poliestireno

(61/37/2)

O acrilato de isooctilo (134,2 g), acetato de vinilo (81,4 g), macro-monômero de poliestireno (4,4 g), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,55 g), acetato de etilo (144,0 g) e tolueno (36,0 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 2 minutos. A garrafa foi selada e posta num banho de água rotativo a 60°C durante 24 horas. A solução do co-polímero resultante foi diluída com acetato de etilo (150 ml). A viscosidade inerente em acetato de etilo a 0,2 g/dl foi medida a 1,02 dl/g.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:

Acetato de Vinilo: Macro-monômero de Poliestireno

(58/37/5)

O acrilato de isooctilo (127,6 g), acetato de vinilo (81,4 g), macro-monômero de poliestireno (11,0 g), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,55 g), acetato de etilo (126,0 g) e tolueno (54,0 g) foram introduzidos numa garrafa de 1 l. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 2 minutos. A garrafa foi selada e colocada num banho de água rotativo a 60°C durante 24



horas. A solução do co-polímero resultante foi diluída com acetato de etilo (150 ml). A viscosidade inerente em acetato de etilo a 0,2 g/dl foi medida a 0,89 dl/g.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:

Acetato de Vinilo: Macro-monómero de Poliestireno

(58/37/5)

O acrilato de isooctilo (127,6 g), acetato de vinilo (81,4 g), macro-monómero de poliestireno (11,0 g), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,55 g), acetato de etilo (144,0 g) e tolueno (36,0 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 2 minutos. A garrafa foi selada e colocada num banho de água rotativo a 60°C durante 24 horas. A solução do co-polímero resultante foi diluída com acetato de etilo (150 ml). A viscosidade inerente em acetato de etilo a 0,2 g/dl foi medida a 1,02 dl/g.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:

Acetato de Vinilo: Macro-monómero de Polimetilmetacrilato

(58/37/5)

O acrilato de isooctilo (145,0 g), acetato de vinilo (92,5 g), macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITETM 1020 (12,5 g), 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo) (0,5 g) e acetato de etilo (282,0 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 3 minutos. A garrafa foi selada e colocada num banho de água rotativo a 45°C durante 24 horas. A garrafa foi removida do banho, foi aberta e foram introduzidos uns adicionais 0,5 g de 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), voltou a ser purgada com azoto como antes, selada e foi novamente colocada no banho rotativo durante mais 24 horas. A viscosidade inerente em acetato de etilo a 0,15 g/dl foi medida a 1,05 dl/g.



Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:
Acetato de Vinilo: Macro-monómero de Polimetilmetacrilato
(58/37/5)

O acrilato de isooctilo (145,0 g), acetato de vinilo (92,5 g), macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITETM 1020 (12,5 g), 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo) (0,5 g) e acetato de etilo (250,0 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 3 minutos. A garrafa foi selada e posta num banho de água rotativo a 45°C durante 24 horas. A garrafa foi removida do banho, aberta, e foram introduzido uns adicionais 0,5 g de 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), voltou a ser desoxigenada como antes, selada e foi novamente colocada no banho de água rotativo durante mais 24 horas. A viscosidade inerente em acetato de etilo a 0,15 g/dl foi medida a 1,15 dl/g.

Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:
Acetato de Vinilo: Macro-monómero de Polimetilmetacrilato
(53/37/10)

O acrilato de isooctilo (132,5 g), acetato de vinilo (92,5 g), macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITETM 1020 (25,0 g), 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo) (0,5 g) e acetato de etilo (230,8 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 3 minutos. A garrafa foi selada e posta num banho de água rotativo a 45°C durante 24 horas. A garrafa foi removida do banho, aberta, e foram introduzido uns adicionais 0,5 g de 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), voltou a ser desoxigenada como antes, selada e foi novamente colocada no banho de água rotativo durante mais 24 horas. A viscosidade inerente em acetato de etilo a 0,15 g/dl foi medida a 0,815 dl/g.



Preparação de Co-polímeros de Acrilato de Isooctilo:
Acetato de Vinilo: Macro-monómero de Polimetilmetacrilato
(53/37/10)

O acrilato de isooctilo (132,5 g), acetato de vinilo (92,5 g), macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITETM 1020 (25,0 g), 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo) (0,5 g) e acetato de etilo (204,5 g) foram introduzidos numa garrafa de um litro. A mistura foi desoxigenada pela purga com azoto (1 l/min) durante 3 minutos. A garrafa foi selada e colocada num banho de água rotativo a 45°C durante 24 horas. A garrafa foi removida do banho, foi aberta, e foram introduzidos uns adicionais 0,5 g de 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), voltou a ser desoxigenada como antes, selada e foi novamente colocada no banho de água rotativo durante mais 24 horas. A viscosidade inerente em acetato de etilo a 0,15 g/dl foi medida a 0,92 dl/g.

Preparação de Adesivo "Seco"

O adesivo "seco" é preparado por revestimento à faca com uma solução de um co-polímero adesivo contendo 25 a 50% em sólidos, com uma espessura de 20 a 25 ml (500 a 635 µM) num tambor de libertação. O tambor de libertação revestido de adesivo é seco numa estufa (e.g. 4 min. a 110°F (43°C), 2 min. a 185°F (85°C) e 10 min. a 300°F (149°C)) para remover o solvente e reduzir a quantidade residual de monómeros. O co-polímero adesivo seco é libertado do tambor de libertação e armazenado num contentor de vidro.

Nos exemplos que se seguem todas as percentagens são em peso/peso, a não ser que seja dito o contrário. As percentagens em peso das formulações depois de secas são valores calculados, a não ser que seja dito o contrário e assumem que só foi evaporado solvente durante o processo de secagem. As abreviaturas IOA, HEA, DMACM, PSMac, PMMAMac e VoAc são



utilizadas para o acrilato de isooctilo, acrilato de hidroxietilo, dimetilacrilamida, macro-monómero de poliestireno, macro-monómero de polimetilmetacrilato e acetato de vinilo, respectivamente. O macro-monómero de polistireno utilizado nos co-polímeros nos exemplos seguintes é aquele macro-monómero designado como Exemplo M-1 na Pat. U.S. Nº 4.732.808 (Krampe). Note-se que a exceção é a utilização do macro-monómero de polimetilmetacrilato ELVACITETM 1010. As abreviaturas BS, DDAO, DGME, DIPA, EO, GML, IPM, ISA, LG, ML, OA e PG são utilizadas para o estearato de butilo, N-óxido de N,N-dimetildodecilamina, éter de dietilenoglicol e monoetil, adipato de diisopropilo, oleato de etilo, monolaurato de glicerilo, miristato de isopropilo, ácido isosteárico, glicol laurílico, laurato de metilo, álcool oleico e propilenoglicol, respectivamente. A abreviatura LN foi utilizada para o levonorgestrel.

Exemplo 1

O co-polímero (50 g de 54/36/10 IOA/HEA/PSMac, 41% de sólidos em acetato de etilo/isopropanol 95/5, viscosidade inerente ("vi") = 0,75 dl/g) e miristato de isopropilo (1,08 g) foram combinados num frasco de vidro. O frasco foi arrolhado e posto num cilindro de rolamentos durante 24 horas. A formulação resultante foi revestida à faca a uma espessura húmida de 12 ml (305 µM) num suporte de libertação de silicone [5 ml (127 µM) Daubert PESTER]. O suporte de libertação revestido foi seco numa estufa a 110°F (43°C) durante 4 minutos e depois a 180°F (82°C) durante 4 minutos. O revestimento resultante continha 95 por cento de 54/36/10 de co-polímero de IOA/HEA/PSMac e 5 por cento de miristato de isopropilo. O revestimento de cobertura foi laminado num filme de polietileno de 3 ml (76 µM) no lado corona treated. A complacência foi medida utilizando o método de teste descrito acima e que se determinou ser 0,42 cm²/N (0,42 x 10⁻⁵ cm²/dines) (média de três determinações independentes).

Exemplos 2 – 33



Utilizando o método geral do Exemplo 1, foi preparada uma série de materiais de folhas revestidas em que o co-polímero, amaciador e quantidade de amaciador foram variados. O co-polímero, natureza e quantidade do amaciador, espessura do revestimento húmido e os valores de complacência são apresentados na Tabela 1. A não ser que seja indicado o contrário, cada valor J é a média de três determinações independentes. Quando está descrito Complacência "não efectuada" foi porque a formulação era demasiadamente mole para ser testada.

Tabela 1

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J (cm ² /N (x 10 ⁻⁵ cm ² /dines))
	Tipo	vi (dl/g)			
2	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,75	10% IPM	12/305	0,57
3	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,75	13% IPM	12/305	0,57
4	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,75	17% IPM	10/254	0,80
5	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,75	20% IPM	10/254	1,12
6	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,75	25% IPM	8/203	2,26
7	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,29	5% IPM	12/305	1,09
8	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,29	10% IPM	12/305	1,65
9	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,29	13% IPM	12/305	1,83
10	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,29	17% IPM	10/254	2,13 ¹

11

Tabela 1

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J (cm ² /N (x 10 ⁻⁵ cm ² /dines))
	Tipo	vi (dl/g)			
11	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,29	20% IPM	10/254	3,87 ²
12	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,29	25% IPM	8/203	14,2
13	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac	0,38	10% IPM	12/305	0,28
14	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac	0,38	20% IPM	10/254	0,46
15	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,42	10% IPM	12/305	0,28
16	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,42	20% IPM	10/254	0,38
17	72/13/15 IOA/HEA/PMMAMac	0,36	10% IPM	12/305	0,38
18	72/13/15 IOA/HEA/PMMAMac	0,36	20% IPM	10/254	0,53
19	85/15 IOA/PMMAMac	0,48	10%IPM	12/305	Não ensaiado

11

Tabela 1

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
	Tipo	vi (dl/g)			
20	85/15 IOA/PMMAMac	0,48	20% IPM	10/254	Fora de escala
CI	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,32	nenhum	6/152	1,29
21	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,29	30% IPM	6/152	66,8
22	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,28	30% IPM	6/152	18,2
23	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,28	15% IPM	10/254	0,76
C2	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,65	nenhum	6/152	0,57
24	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,75	35% IPM	6/152	11,2
25	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	50%IPM	6/152	155
26	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	40%IPM	6/152	27,8

11

Tabela 1

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Espessura do revestimento húmido (ml/μM)	Valor J (cm ² /N (x 10 ⁻⁵ cm ² /dines))
	Tipo	vi (dl/g)			
27	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	30% IPM	6/152	2,36
28	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	50% OA	10/254	não ensaiado
29	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	40% OA	10/254	3,59
30	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	30% OA	10/254	0,64
31	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	20% OA	10/254	0,42
32	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	40% ISA	10/254	0,79
33	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,73	40% BS	10/254	não ensaiado

¹ média de 2 determinações

² média de 4 determinações

PMAMac* ELVACITE™ 1020

11



Exemplos 34-38

Utilizando o método geral do Exemplo 1, foram preparados vários materiais de folhas revestidas em que o co-polímero foi variado mas a quantidade de IPM foi teoricamente mantida constante. O co-polímero e quantidade (quer calculada quer determinada utilizando uma modificação do método descrito acima) do IPM, espessura do revestimento húmido e os valores de complacência são apresentados na Tabela 2. No processo modificado de análise, a preparação da amostra envolveu a combinação de 2ml de acetato de etilo contendo 0,05 mg/ml de acrilato laurico com 25 mg de polímero. No processo modificado de análise, os padrões de miristato de isopropilo não incluíram o polímero. A não ser que seja indicado o contrário, cada Valor J é uma média de três determinações independentes.

Tabela 2

Número do Exemplo	Copolímero		% de IPM em peso		Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
			Calc.	Real		
		Tipo	vi (dl/g)			
34		78/14/8 IOA/HEA/PSMac	1,60 ¹	20	10/254	1,68 ²
35		78/14/8 IOA/HEA/PSMac	1,07 ¹	20	10/254	3,86
36		95/5 IOA/PSMac	0,47	20	10/254	12,8
37		55/40/5 IOA/HEA/PSMac	0,38	20	10/254	19,7
38		51/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,34	20	10/254	10,3

¹Realizado em tetrahydrofurano.

²Média de 4 determinações.

11



Exemplo 39

O co-polímero (50 g de 51/34/15 IOA/HEA/PSMac, 39,2% de sólidos em 95/5 de acetato de etilo / isopropanol, $iv=0,73$ dl/g) e álcool oleico (8,4 g) foram combinados num vaso de vidro. O vaso foi arrolhado e posto num tambor de rolar durante 24 horas. A formulação resultante foi revestida à faca com uma espessura húmida de 15 ml (381 μ M) num forro de libertação de silicone [5 ml (127 μ M), Dauber PESTER]. O forro de libertação revestido foi seco numa estufa a 110°F (43°C) durante 20 minutos. O revestimento resultante contém teoricamente 70 por cento de co-polímero 51/34/15 IOA/HEA/PSMac, e 30% de álcool oleico. O forro de revestimento foi laminado num suporte (cor 1109 SCOTCHPAK™, laminado de filme de poliéster, comercializado pela 3M Company). A complacência foi medida utilizando o método de teste descrito acima e foi encontrado ser de 0,74 cm²/N (0,74 x 10⁻⁵ cm²/dines) (média de três determinações independentes). Uma porção do revestimento foi removida do suporte e analisado para o álcool oleico, utilizando o método de teste descrito acima. O conteúdo em álcool oleico encontrado foi de 28 por cento.

Exemplos 40 – 106

Utilizando o método geral do Exemplo 39, foram preparados uma série materiais de folha revestida nas quais o co-polímero, amaciador e quantidade de amaciador foram feitos variar. O co-polímero, composição e quantidade (percentagem em peso, ambas calculadas e determinadas utilizando os métodos descritos acima) do amaciador, espessura do revestimento húmido, e os valores de complacência são mostrados na Tabela 3. A não ser que o contrário seja indicado, cada valor de J é uma média de três determinações independentes.

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador			Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
	Tipo	vi (dl/g)	ID	Calc.	Real		
C3	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,65	Nenhum	0	0	15/381	0,92 ¹
40	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,65	OA	10	8,9	15/381	2,05
41	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,65	OA	20	19,9	15/381	3,39
42	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,65	OA	30	29,7	15/381	4,29
C4	95/5 IOA/PSMac	0,45	Nenhum	0	0	15/381	3,22
43	95/5 IOA/PSMac	0,45	OA	20	18,9	15/381	5,00
44	95/5 IOA/PSMac	0,45	OA	40	37,1	15/381	8,16
C5	90/10 IOA/PSMac	0,65	Nenhum	0	0	15/381	1,07

11

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero	Amaciador			Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
		vi (dl/g)	ID	Calc.		
	Tipo					
45	90/10 IOA/PSMac	0,65	OA	20	15/381	1,63
46	90/10 IOA/PSMac	0,65	OA	40	15/381	2,72
C6	85/15 IOA/PSMac	0,55	Nenhum	0	15/381	0,56
47	85/15 IOA/PSMac	0,55	OA	20	15/381	0,85
48	85/15 IOA/PSMac	0,55	OA	40	15/381	1,74
49	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,65	OA	40	15/381	4,99
50	57/38/5 IOA HEA/PSMac	0,65	OA	60	15/381	221 ²
51	57/38/5 IOA HEA/PSMac	0,65	OA	60	4/102	1300 ²
52	95/5 IOA/PSMac	0,45	OA	40	15/381	9,88

11

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero	Amaciador			Espessura do revestimento húmido (ml/μM)	Valor J (cm ² /N (x 10 ⁻⁵ cm ² /dines))
		vi (dl/g)	ID	Calc.		
	Tipo					
53	95/5 IOA/PSMac	0,45	OA	60	15/381	Não realizado
54	95/5 IOA/PSMac	0,45	OA	60	4/102	Não realizado
55	90/10 IOA/PSMac	0,65	OA	40	15/381	2,95
56	90/10 IOA/PSMac	0,65	OA	60	15/381	Não realizado
57	90/10 IOA/PSMac	0,65	OA	60	4/102	4,12 ¹
58	85/15 IOA/PSMac	0,55	OA	40	15/381	1,99
59	85/15 IOA/PSMac	0,55	OA	60	15/381	48,2 ²
60	85/15 IOA/PSMac	0,55	OA	60	4/102	2,82 ³
C7	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,54	nenhum	0	15/381	0,51

11

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador			Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
	Tipo	vi (dl/g)	ID	Calc.	Real		
61	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,54	OA	10	9,1	15/381	0,83
62	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,54	OA	20	18,3	15/381	1,18
63	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,54	OA	30	28,1	15/381	1,63
64	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,54	OA	40	37,6	15/381	2,32
65	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,54	OA	60	56,9	15/381	190 ²
66	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,54	OA	60	-	4/102	230 ²
67	95/5 IOA/PSMac	0,45	OA	47	45,5	15/381	40,5 ²
68	90/10 IOA/PSMac	0,65	OA	47	48	15/381	3,34
69	90/10 IOA/PSMac	0,65	OA	53	53,5	15/381	6,26 ²

11

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador			Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
	Tipo	vi (dl/g)	ID	Calc.	Real		
70	90/10 IOA/PSMac	0,65	OA	53	-	4/102	4,43 ²
71	85/15 IOA/PSMac	0,55	OA	47	42,2	15/381	15,1 ³
72	85/15 IOA/PSMac	0,55	OA	53	50,7	15/381	27,0 ³
73	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,53	IPM	20	19,2	15/381	2,34 ³
74	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,53	IPM	40	39,3	15/381	34,4
75	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,46	IPM	20	19,6	15/381	0,79
76	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,46	IPM	40	38,5	15/381	93,3 ²
C8	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	Nenhum	0	0	15/381	0,42
77	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	IPM	10	9,6	15/381	0,83 ³

11

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador			Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
	Tipo	vi (dl/g)	ID	Calc.	Real		
78	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	IPM	20	18,7	15/381	1,18 ³
79	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	IPM	30	27,2	15/381	1,52 ³
80	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	IPM	40	36,6	15/381	334 ²
81	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	IPM	50	42,1	4/102	4,46 ³
82	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	IPM	60	45,2	4/102	4,26 ³
83	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	OA	10	9,7	15/381	0,61 ³
84	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	OA	20	19,3	15/381	0,94 ³
85	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	OA	30	30,5	15/381	1,22 ³
86	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	OA	40	40,3	15/381	1,77 ³

11

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador			Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
	Tipo	vi (dl/g)	ID	Calc.	Real		
87	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	OA	50	48,7	15/381	2,43 ³
88	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	OA	60	58,6	15/381	3,69 ³
89	51/34/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,35	OA	60	60,1	4/102	4,03 ²
90	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,65	OA	47	46,3	15/381	9,86
91	57/38/15 IOA/HEA/PSMac	0,65	OA	47	-	4/102	36,3 ³
92	57/38/15 IOA/HEA/PSMac	0,65	OA	53	52,3	15/381	47,2
93	57/38/15 IOA/HEA/PSMac	0,65	OA	53	-	4/102	2,87 ²
94	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,56	OA	47	46	15/381	2,99
95	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,56	OA	47	-	4/102	3,62 ³

11

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero	Amaciador				Espessura do revestimento húmido (ml/μM)	Valor J (cm ² /N (x 10 ⁻⁵ cm ² /dines))
		vi (dl/g)	ID	Calc.	Real		
	Tipo						
96	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,56	OA	53	51	15/381	19,1
97	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0,56	OA	53	-	4/102	125 ³
C9	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	Nenhum	0	0	15/381	0,36
98	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	10	10	15/381	0,50
99	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	20	19,7	15/381	0,56
100	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	30	30,4	15/381	0,77 ³
101	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	40	40,5	15/381	1,16
102	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	47	48,1	15/381	1,56
103	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	47	-	4/102	1,81 ³

11

Tabela 3

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador			Espessura do revestimento húmido (ml/μM)	Valor J (cm ² /N (x 10 ⁻⁵ cm ² /dines))
	Tipo	vi (dl/g)	ID	Calc.	Real		
104	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	53	53,9	15/381	33.7
105	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	53	-	4/102	4,04 ²
106	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0,52	OA	60	61	15/381	147 ²

¹Média de quarto determinações

²Uma única determinação

³Média de duas determinações

PMMAMac* é ELVACITE™ 1020

11



Exemplos 107 - 129

Utilizando o método geral do Exemplo 39, foram preparados variados materiais de folha revestida nas quais o co-polímero, amaciador e quantidade de amaciador foram feitos variar. O co-polímero, composição e quantidade (percentagem em peso) do amaciador, espessura do revestimento húmido, e os valores de complacência são mostrados na Tabela 4. A não ser que o contrário seja indicado, cada valor de J é uma média de duas determinações independentes. Quando está descrito Complacência "não efectuada" foi porque a formulação era demasiadamente mole para ser testada.

Tabela 4						
Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J (cm^2/N ($\times 10^{-5}$ cm^2/dines))	
	Tipo	vi (dl/g)				
C10	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	nenhum	15/381		0,80 ¹
107	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	10% IPM ⁴	15/381		1,50
108	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	20% IPM ⁴	15/381		2,62
109	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	30% IPM ⁴	15/381		4,58
110	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	40% IPM ⁴	4/102		64,2 ²
111	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	50% IPM	4/102		Não realizado
112	57/38/15 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	60% IPM	4/102		Não realizado
C11	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	nenhum	15/381		0,44

11

11

Tabela 4						
Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J (cm^2/N ($\times 10^{-5}$ cm^2/dines))	
	Tipo	v_i (dl/g)				
113	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	10% IPM ⁴	15/381		0,69
114	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	20% IPM ⁴	15/381		0,94 ³
115	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	30% IPM ⁴	15/381		1,46
116	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	40% IPM	4/102		Não realizado
117	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	50% IPM	4/102		Não realizado
118	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	10% OA	15/381		1,63
119	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	20% OA	15/381		2,70
120	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	30% OA	15/381		4,19
121	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	40% OA	4/102		6,01

11

Tabela 4					
Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Espessura do revestimento húmido (ml/ μ M)	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
	Tipo	v_i (dl/g)			
122	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	50% OA	4/102	8,27
123	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0,54	60% OA	4/102	11,8
124	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	10% OA	15/381	0,60
125	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	20% OA	15/381	0,89
126	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	30% OA	15/381	1,19
127	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	40% OA	4/102	1,56
128	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	50% OA	4/102	2,65
129	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,50	60% OA	4/102	3,99

PMMAMac* é ELVACITE™ 1020

¹Média de quatro determinações

²Uma única determinação

³Média de três determinações

⁴Contéudo em IPM confirmado utilizando o método do teste descrito acima.

11



Exemplo 130

O co-polímero (6,7306 g de 63/27/10 IOA/DMACM/PMMAMac, 47,8% em sólidos em acetato de etilo / isopropanol 95/5 w/w, $\eta_v=0,39$ dl/g), levonorgesterol (0,0502) e laurato de metilo (1,7606 g) foram combinados num frasco de vidro de 11 cavidades (40,7 ml). O frasco foi arrolhado e depois agitado durante a noite numa plataforma de agitação. A formulação resultante foi revestida à faca com uma espessura de 16 ml (406 μm) num forro de libertação [Daubert 164Z 5 ml (127 μM), PESTER]. O forro de libertação revestido foi seco numa estufa durante 4 minutos a 225 °F (52°C), durante 2 minutos a 1285 °F (85°C) e durante 2 minutos a 225 °F (107°C). O revestimento adesivo resultante contém 64,0 por cento de co-polímero 63/27/10 IOA/HEA/PMMAMac, 1% de levonorgesterol e 35,0 por cento de laurato de metilo. O forro de revestimento foi laminado num suporte de polietileno com a superfície corona treated de 3 ml (76,2 μm). A complacência foi medida utilizando o método de teste descrito acima que foi de 4,4 cm^2/N ($4,4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$).

Exemplos 131-178

Utilizando o método geral do Exemplo 130, foram preparados vários materiais de folha revestida para analisar o efeito de aumento da quantidade dos optimizadores da penetração na pele na complacência de algumas das formulações contendo levonorgesterol. A complacência foi medida utilizando o método de teste descrito acima. As formulações e os valores J são mostrados na Tabela 5, em que as quantidades são em percentagem por peso. Excepto quando tal for dito, o macro-monómero de polimetilmetacrilato foi o ELVACITETM 1010. PMMAMac* indica que o polimetilmetacrilato é ELVACITETM 1020.

Tabela 5

Ex. Nº	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)
	Quantidade	Tipo					
131	68,7	63/27/10 IOA/DMACM/PMMAMac	1,0	0	0	30,3 ML	[2,4 x 10 ⁻⁵] 2,4
132	74,2	63/27/10 IOA/DMACM/PMMAMac	1,0	0	0	24,8 ML	[2,4 x 10 ⁻⁵] 2,1
133	64,5	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	0	0	17,1 DGME 17,4 LG	Fora de Escala
134	68,7	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	0	0	15,2 DGME 15,1 LG	[15,4 x 10 ⁻⁵] 15,4
135	74,0	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	0	0	12,6 DGME 12,4 LG	[5,2 x 10 ⁻⁵] 5,2

11

Tabela 5

Ex. Nº	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)
	Quantidade	Tipo					
			vi				
136	78,9	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	0	0	10,1 DGME 10,0 LG	[5,0 x 10 ⁻⁵] 5,0
137	65,7	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	5,0	3,0	12,8 DGME 12,5 LG	[2,6 x 10 ⁻⁵] 2,6
138	60,9	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	5,0	3,0	15,0 DGME 15,1 LG	[2,9 x 10 ⁻⁵] 2,9
139	55,8	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	5,0	3,0	17,6 DGME 17,6 LG	[3,4 x 10 ⁻⁵] 3,4
140	51,1	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	5,0	3,0	20,0 DGME 19,9 LG	[8,1 x 10 ⁻⁵] 8,1
141	65,4	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	1,0	4,9	3,1	12,7 DGME 12,9 LG	[2,2 x 10 ⁻⁵] 2,2

11

Tabela 5

Ex. Nº	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)
	Quantidade	Tipo					
142	60,5	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	0,42	1,0	4,9	3,0	15,4 DGME 15,2 LG [1,9 x 10 ⁻⁵] 1,9
143	55,7	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	0,42	1,0	5,2	3,0	17,6 DGME 17,5 LG [2,2 x 10 ⁻⁵] 2,2
144	50,7	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	0,42	1,1	5,0	2,9	20,0 DGME 20,3 LG [2,8 x 10 ⁻⁵] 2,8
145	65,4	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,46	1,0	4,9	3,0	13,1 DGME 12,6 LG [1,5 x 10 ⁻⁵] 1,5
146	60,7	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,46	1,1	5,4	3,0	15,0 DGME 14,8 LG [1,8 x 10 ⁻⁵] 1,8
147	56,0	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,46	1,0	5,0	3,0	17,5 DGME 17,5 LG [2,2 x 10 ⁻⁵] 2,2

11

Tabela 5

Ex. N°	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)
	Quantidade	Tipo					
148	50,7	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0,46	1,1	5,0	3,0	[2,4 x 10 ⁻⁵] 2,4
149	52,9	63/27/10 IOA/DMACM/PMMAMac	0,48	1,0	5,1	1,0	[17,4 x 10 ⁻⁵] [17,4
150	58,0	63/27/10 IOA/DMACM/PMMAMac	0,48	1,0	5,1	1,0	[9,5 x 10 ⁻⁵] 9,5
151	63,1	63/27/10 IOA/DMACM/PMMAMac	0,48	1,0	5,0	1,0	[4,0 x 10 ⁻⁵] 4,0
152	67,8	63/27/10 IOA/DMACM/PMMAMac	0,48	1,0	5,1	1,1	[3,7 x 10 ⁻⁵] 3,7
153	72,9	63/27/10 IOA/DMACM/PMMAMac	0,48	1,0	5,0	1,0	[2,2 x 10 ⁻⁵] 2,2

11

Tabela 5

Ex. Nº	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)
	Quantidade	Tipo					
			vi				
154	70,6	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,51	1,0	5,0	3,0	[3,3 x 10 ⁻⁵] 3,3
155	65,0	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,51	1,0	5,1	3,0	[3,1 x 10 ⁻⁵] 3,1
156	60,5	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,51	1,0	5,0	3,1	[4,9 x 10 ⁻⁵] 4,9
157	55,7	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,51	1,0	5,1	3,0	[5,3 x 10 ⁻⁵] 5,3
158	51,0	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,51	1,0	5,0	3,0	[3,4 x 10 ⁻⁵] 3,4
159	69,8	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	0,42	1,0	5,2	3,0	[1,4 x 10 ⁻⁵] 1,4

11

Tabela 5

Ex. N°	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)
	Quantidade	Tipo					
160	66,1	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	0,42	1,0	4,9	3,0	12,3 PG 12,7 ML [1,4 x 10 ⁻⁵] 1,4
161	60,7	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	0,42	1,0	5,0	3,0	15,3 PG 15,0 ML [2,0 x 10 ⁻⁵] 2,0
162	55,8	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	0,42	1,0	5,0	3,0	17,7 PG 17,5 ML [2,3 x 10 ⁻⁵] 2,3
163	50,7	55/35/10 IOA/HEA/PMMAMac	0,42	1,0	5,3	3,0	20,2 PG 19,8 ML [2,7 x 10 ⁻⁵] 2,7
164	72,0	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMAMac	0,47	1,0	5,0	2,0	14,3 ML 5,7 DIPA [2,0 x 10 ⁻⁵] 2,0
165	67,3	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMAMac	0,47	1,0	5,0	2,1	17,8 ML 6,8 DIPA [2,4 x 10 ⁻⁵] 2,4

11

Tabela 5

Ex. Nº	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)
	Quantidade	Tipo					
166	61,7	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMAMac	0,47	5,0	2,1	21,8 ML 8,4 DIPA	[5,0 x 10 ⁻⁵] 5,0
167	56,9	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMAMac	0,47	5,1	2,0	25,4 ML 9,6 DIPA	[7,8 x 10 ⁻⁵] 7,8
168	52,0	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMAMac	0,47	5,2	2,0	28,8 ML 11,0 DIPA	[16,6 x 10 ⁻⁵] 16,6
169	72,7	68/27/5 IOA/DMACM/PMMAMac	0,47	5,0	1,0	20,3 ML	[15,4 x 10 ⁻⁵] 15,4
170	68,0	68/27/5 IOA/DMACM/PMMAMac	0,47	5,0	1,1	24,9 ML	[24,8 x 10 ⁻⁵] 24,8
171	72,2	50/40/10 IOA/DMACM/PMMAMac	0,53	4,9	1,0	20,9 ML	[1,8 x 10 ⁻⁵] 1,8

11

Tabela 5

Ex. Nº	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)
	Quantidade	Tipo					
172	67,7	50/40/10 IOA/DMACM/PMMA ^{Mac}	0,53 1,0	5,0	1,0	25,3 ML	[2,7 x 10 ⁻⁵] 2,7
173	63,5	50/40/10 IOA/DMACM/PMMA ^{Mac}	0,53 1,0	4,9	1,0	29,6 ML	[5,2 x 10 ⁻⁵] 5,2
174	58,3	50/40/10 IOA/DMACM/ PMMA ^{Mac}	0,53 1,1	5,0	1,1	34,5 ML	[10,7 x 10 ⁻⁵] 10,7
175	53,0	50/40/10 IOA/DMACM/PMMA ^{Mac}	0,53 1,0	5,1	1,1	39,8 ML	[21,5 x 10 ⁻⁵] 21,5
176	71,0	65/15/15/5 IOA/DMACM/ HEA/PMMA ^{Mac}	0,47 1,0	5,0	2,0	13,7 ML 7,3 DIPA	[8,8 x 10 ⁻⁵] 8,8
177	66,7	65/15/15/5 IOA/DMACM/ HEA/PMMA ^{Mac}	0,47 1,0	5,1	2,0	17,5 ML 7,7 DIPA	[13,2 x 10 ⁻⁵] 13,2

11

Tabela 5									
Ex. Nº	Adesivo		LN	GML	DDAO	Aumentador (es) adicional(ais)	Valor J [(cm ² /dines)] (cm ² /N)		
	Quantidade	Tipo							
178	62,6	65/15/15/5 IOA/DMACM/HEA/PMMAMac	0,47	1,0	5,1	2,0	20,3 ML 9,0 DIPA	[22,9 x 10 ⁻⁵]	22,9

11



Método de Teste da Penetração na Pele *in vitro*

Os dados de penetração na pele registados nos exemplos que se seguem foram obtidos utilizando o seguinte método de teste. Uma célula de difusão foi utilizada. Foi utilizada pele de cadáver humano (pele Dermatomed de cerca de 500 mM de espessura, obtida de um banco de pele). A pele foi montada com o lado da parte epidermial para cima entre uma parte superior e uma parte inferior da célula, que são mantidas juntas através dum grampo de junta esférica.

A parte da célula por baixo da pele montada é completamente cheia com um fluido receptor (30% N-metil-2-pirrolidona em água) de tal maneira que o fluido receptor fica em contacto com a pele. O fluido receptor é agitado utilizando um agitador magnético (não é ilustrado). A abertura para amostragem está tapada, excepto quando em utilização.

Quando o dispositivo de distribuição transdérmica é avaliado, a pele é posta por cima do orifício da parte inferior da célula de difusão, o forro de libertação é removido de um emplastro de 2,0 cm² e o emplastro é aplicado à pele e pressionado de forma a causar um contacto uniforme com a pele. A célula de difusão é montada e a parte inferior é cheia com 10 ml do fluido receptor morno (32° C).

A célula é colocada numa câmara de temperatura (32± 2 °C) e humidade constantes (50 ± 10% de humidade relativa). O fluido receptor é agitado através dum agitador magnético ao longo da experiência para assegurar uma amostra uniforme e uma reduzida barreira de difusão na parte dermal da pele. O volume total do fluido receptor é retirado a intervalos de tempo específicos (6, 12, 24, 48 e 72 horas) e imediatamente repostado novo fluido. O líquido retirado é filtrado através de um filtro de 0,45 µM. Uma porção de 1 ml do filtrado é depois analisada para a levonorgestrel utilizando cromatografia



líquida de alta eficiência (Coluna: 15 cm X 4,6 mm I.D. ZORBAX™ RX-C18 da DuPont, 5 µM de tamanho de partícula; fase movél: 60/40 v/v água / acetonitrilo; velocidade de fluxo: 1,5 ml/min; Tempo de corrida: 11,0 min.; Detecção: uv a 230 nm). A quantidade total de levonorgestrel que penetrou na pele é calculada. O maior declive do gráfico da penetração cumulativa versus tempo é registrado como um estado em patamar do fluxo de levonorgestrel medido em µg/cm²/hora.

Exemplo 179

Levonorgestrel (19,85), laurato de metilo (330,8 g), propilenoglicol (198,5 g), monolaurato de glicerilo (33,08 g), N-óxido de N,N-dimetildodecilamina (19,85 g) e o co-polímero (1803 g de co-polímero de 55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac, 40% de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 em p/p, que tinha sido seco e depois repostado em solução, iv = 0,59 dl/g depois de seco) foram postos num garrafão de polietileno de alta densidade de capacidade de 1 galão (3,8 l). O garrafão foi bem arrolhado e posto depois num agitador de rolamentos durante 19 horas. O garrafão foi deixado em repouso até que todas as bolhas de ar existentes se dissiparam. A formulação resultante foi revestida à faca a uma espessura húmida de 16 ml (406 µM) num filme de poliéster revestido a silicone (5 ml, 127 µM). O forro de libertação revestido foi seco numa estufa a 127 °F (53°C) durante 30 minutos. O revestimento de adesivo resultante continha 1,5% de Levonorgestrel, 15,0 % de propilenoglicol, 25,0 % de laurato de metilo, 2,5 % de monolaurato de glicerilo, 1,5 % de N-óxido de N,N-dimetildodecilamina e 54,5 % de co-polímero 55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac. O forro de revestimento foi deixado arrefecer durante 10 minutos e depois laminado num filme de polipropileno de 2 ml (51 µM) com a superfície corona treated. A complacência foi medida utilizando o método de teste descrito acima e foi determinada como 6,57 cm²/N (6,57 x 10⁻⁵ cm²/dines). A penetração na pele através de pele de cadáver humano foi medida utilizando o método de teste descrito acima; observou-se que o fluxo do estado de patamar foi de 0,166



$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr.}$

Exemplo 180

Levonorgestrel (18,29 g), laurato de metilo (457,2 g), monolaurato de glicerilo (65,31 g), N-óxido de N,N-dimetildodecilamina (13,06 g) e o co-polímero (1401 g de co-polímero de 50/40/10 IOA/DMACM/PMMAMac, contendo 53,7 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 em p/p, que tinha sido seco e depois repostado em solução, $\text{iv} = 0,55 \text{ dl/g}$ antes de seco; $\text{iv} = 0,52 \text{ dl/g}$ depois de seco) foram postos num garrafão de polietileno de alta densidade de capacidade de 1 galão (3,8 l). O garrafão foi bem arrolhado e posto depois num agitador de rolamentos durante 19 horas. O garrafão foi deixado em repouso até que todas as bolhas de ar existentes se dissiparam. A formulação resultante foi revestida à faca a uma espessura húmida de 12 ml (305 μM) num filme de poliéster revestido a silicone (5 ml, 127 μM). O forro de libertação revestido foi seco numa estufa a 127 °F (53°C) durante 80 minutos. O revestimento de adesivo resultante continha 1,4 % de levonorgestrel, 35,0 % de laurato de metilo, 5,0 % de monolaurato de glicerilo, 1,0 % de N-óxido de N,N-dimetildodecilamina e 57,6 % de co-polímero 50/40/10 IOA/DMACM/PMMAMac. O forro de revestimento foi deixado arrefecer durante 10 minutos e depois laminado num filme de polipropileno de 2 ml (51 μM) com a superfície corona treated. A complacência foi medida utilizando o método de teste descrito acima e foi de 5,74 cm^2/N ($5,74 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$). A penetração na pele através de pele de cadáver humano foi medida utilizando o método de teste descrito acima; observou-se que o fluxo do estado de patamar foi de 0,148 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr.}$

Exemplo 181

Levonorgestrel (18,04 g), laurato de metilo (264,6 g), tetraglicol



(96,23 g), monolaurato de glicerilo (60,14 g), N-óxido de N,N-dimetildodecilamina (12,03 g) e o co-polímero (1400 g de co-polímero de 50/40/10 IOA/DMACM/PMMAMac, contendo 53,7 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 em p/p, que tinha sido seco e depois repostado em solução, $iv = 0,55$ dl/g antes de seco; $iv = 0,52$ dl/g depois de seco) foram postos num garrafão de polietileno de alta densidade com a capacidade de 1 galão (3,8 l). O garrafão foi bem arrolhado e posto depois num agitador de rolamentos durante 19 horas. O garrafão foi deixado em repouso até que todas as bolhas de ar existentes se dissiparam. A formulação resultante foi revestida à faca a uma espessura húmida de 13 ml (330 μ M) num filme de poliéster revestido a silicone (5 ml, 127 μ M). O forro de libertação revestido foi seco numa estufa a 127 °F (53°C) durante 75 minutos. O revestimento de adesivo resultante continha 1,5 % de levonorgestrel, 22,0 % de laurato de metilo, 8,0 % de tetraglicol, 5,0 % de monolaurato de glicerilo, 1,0 % de N-óxido de N,N-dimetildodecilamina e 62,5 % de co-polímero 50/40/10 IOA/DMACM/PMMAMac. O forro de revestimento foi deixado arrefecer durante 10 minutos e depois laminado num filme de polipropileno de 2 ml (51 μ M) com a superfície corona treated. A complacência foi medida utilizando o método de teste descrito acima e foi de 8,72 cm²/N (8,72 x 10⁻⁵ cm²/dines). A penetração na pele através de pele de cadáver humano foi medida utilizando o método de teste descrito acima; observou-se que o fluxo no estado de patamar foi de 0,131 μ g/cm²/hr.

Exemplo 182

O co-polímero (50,13 g de 57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac, contendo 39,5 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 97/3, $iv = 0,69$ dl/g) e nicotina (5,04 g) foram misturados num vaso de vidro. O vaso foi arrolhado e agitado durante 15 minutos. A formulação resultante foi posta a revestir à faca, com uma espessura húmida de 8 ml (203 μ M), um forro de



libertação de poliéster revestido a silicone (5 ml (127 μ M) Daubert). O forro de libertação revestido foi seco numa estufa a 110 °F (43 °C) durante 30 minutos. O revestimento resultante continha teoricamente 79,71 % de co-polímero 57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac e 20,29 % de nicotina. O forro revestido foi laminado num suporte (cor 1109 SCOTCHPAK™, com filme laminado de poliéster, comercializado pela 3M Company). A complacência foi medida 4 horas depois do laminado ter sido preparado utilizando o método de teste descrito acima e foi descoberto ser de 1,79 cm²/N (1,79 x 10⁻⁵ cm²/dines). A complacência foi analisada outra vez depois do laminado ter repousado durante a noite e foi encontrado ser de 1,5 cm²/N (1,5 x 10⁻⁵ cm²/dines) (média de duas determinações independentes).

Exemplo 183

A formulação preparada no Exemplo 182 foi posta a revestir à faca, com uma espessura húmida de 6 mil (152 μ M), num forro de libertação de poliéster revestido a silicone (5 ml (127 μ M) Daubert). O forro de libertação revestido foi permitido secar à temperatura ambiente (22 °C) durante 100 minutos. O revestimento resultante continha teoricamente 79,71% de co-polímero 57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac e 20,29 % de nicotina. O forro revestido foi laminado num suporte (cor 1109 SCOTCHPAK™, com filme laminado de poliéster, comercializado pela 3M Company). A complacência foi medida depois do laminado ter sido deixado em repouso durante um fim de semana e foi descoberto ser de 2,4 cm²/N (2,4 x 10⁻⁵ cm²/dines) (média de duas determinações).

Exemplo 184

O co-polímero (10,0 g de 55/9/28/8 2-etilhexilacrilato / acetato de



vinilo / acrilato de tetrahidrofurfurilo / ELVACITE™ 1020 PMMAMac, contendo 37,28 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 90/10 p/p, iv = 0,706 dl/g) e miristato de isopropilo (0,93 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de 15 ml (381 μ M) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo sensível à pressão proporcionando uma boa libertação da pele.

Exemplo 185

O co-polímero (10,0 g de 55/9/28/8 2-etilhexilacrilato / acetato de vinilo / acrilato de tetrahidrofurfurilo / ELVACITE™ 1020 PMMAMac, contendo 37,28 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 90/10 p/p, iv = 0,706 dl/g) e miristato de isopropilo (1,60 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de 15 ml (381 μ M) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo da pele sensível à pressão proporcionando uma boa libertação da pele.

Exemplo 186

O co-polímero (10,0 g de 82/10/8 IOA/2-hidroxietilmetacrilato / ELVACITE™ 1020 PMMAMac, contendo 38,7 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 p/p, iv = 0,378 dl/g) e álcool oleico (0,97 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de 15 ml (381 μ M) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo da pele sensível à pressão proporcionando uma boa libertação da pele.



Exemplo 187

O co-polímero (10,0 g de 77/4/15/4 IOA / acrilamida / DMACM / ELVACITE™ 1020 PMMAMac, contendo 39,5 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 p/p, iv = 0,443 dl/g) e miristato de isopropilo (0,99 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de 15 ml (381 µM) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo da pele, agressivo e sensível à pressão, proporcionando uma boa libertação da pele.

Exemplo 188

O co-polímero (10,0 g de 74/9/9/8 acrilato de 2-etilhexilo / N-vinil-pirrolidona / acrilato de 2-hidroxietilo / ELVACITE™ 1020 PMMAMac, contendo 39,4 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 p/p, iv = 0,365 dl/g) e miristato de isopropilo (0,99 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de 15 ml (381 µM) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo, agressivo sensível à pressão proporcionando uma boa libertação da pele.

Exemplo 189

O co-polímero (10,0 g de 55/9/28/8 IOA / metacrilato de butilo / acrilato de etoxi-etoxi-etilo / ELVACITE™ 1020 PMMAMac, contendo 38,3 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 p/p, iv = 0,78 dl/g) e álcool oleico (0,96 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de



15 ml (381 μ M) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo sensível à pressão proporcionando uma boa libertação da pele.

Exemplo 190

O co-polímero (10,0 g de 55/9/28/8 IOA / metacrilato de butilo / acrilato de etoxi-etoxi-etilo / ELVACITETM 1020 PMMAMac, contendo 38,3 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 p/p, iv = 0,78 dl/g) e álcool oleico (1,64 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de 15 ml (381 μ M) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo da pele sensível à pressão, exercendo uma pressão limitada, proporcionando uma boa libertação da pele.

Exemplo 191

O co-polímero (10,0 g de 55/9/28/8 IOA /acrilato de butilo / acrilato de etoxi-etoxi-etilo / ELVACITETM 1020 PMMAMac, contendo 38,5 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 p/p, iv = 0,78 dl/g) e álcool oleico (0,96 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de 15 ml (381 μ M) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo da pele sensível à pressão proporcionando uma boa libertação da pele.

Exemplo 192



O co-polímero (10,0 g de 55/9/28/8 IOA /acrilato de butilo / acrilato de etoxi-etoxi-etilo / ELVACITETM 1020 PMMAMac, contendo 38,5 % de sólidos em acetato de etilo / isopropanol a 95/5 p/p, iv = 0,78 dl/g) e álcool oleico (1,65 g) foram combinados e depois misturados para se obter uma formulação homogênea. A formulação foi revestida a uma espessura húmida de 15 ml (381 μ M) num filme de teraftalato de polietileno e depois foi seca pelo ar para se obter um adesivo da pele sensível à pressão, exercendo uma pressão limitada, proporcionando uma boa libertação da pele.

Exemplo 193

O co-polímero (100 g de 61/37/2 IOA / VoAc / PSMac, contendo 34 % de sólidos em acetato de etilo / tolueno a 84/16, iv = 0,87 dl/g) e álcool oleico (14,57 g) foram combinados num vaso de vidro. O vaso foi colocado num misturador de rolamentos durante a noite. A formulação resultante foi revestida à faca a uma espessura húmida de 7 ml (178 μ M) num filme de teraftalato de polietileno de 2 ml (51 μ M). O revestimento resultante foi seco numa estufa a 110 °F (43 °C) durante 20 minutos. O revestimento resultante continha teoricamente 70 % de co-polímero 61/37/2 IOA / VoAc / PSMac e 30% de álcool oleico. O filme revestido foi dobrado sobre si próprio para formar uma "sandwich" e a complacência foi medida utilizando o método do teste descrito acima. A complacência observada foi de 6,8 cm²/N (6,8 x 10⁻⁵ cm²/dines) (média de três determinações independentes).

Exemplos 194 - 218

Utilizando o método geral do Exemplo 193, foram preparados variados materiais de folha revestida nas quais o co-polímero, amaciador e quantidade de amaciador foram feitos variar. O co-polímero, composição e



quantidade (percentagem em peso) do amaciador e os valores de complacência são mostrados na Tabela 6, em que cada valor de J é uma média de três determinações independentes. o macro-monómero de polimetilmetacrilato utilizado foi o ELVACITETM 1020.

Tabela 6				
Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)
	Tipo	vi (dl/g)		
C12	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	0,87	nenum	1
194	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	0,87	20% IPM	15,7
195	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	0,87	30% IPM	>20
196	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	0,87	40% IPM	>20
197	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	0,87	40% OA	>20
C13	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	1,02	nenum	0,65
198	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	1,02	20% IPM	8,3
199	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	1,02	30% IPM	17,6
200	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	1,02	40% IPM	>20
201	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	1,02	30% OA	3,2
202	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac	1,02	40% OA	>20
C14	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	0,89	Nenum	0,46
203	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	0,89	20% IPM	2,3
204	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	0,89	30% IPM	17,7

11

Tabela 6					
Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$))	
	Tipo	vi (dl/g)			
205	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	0,89	40 % IPM	>20	
206	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	0,89	30 % OA	1,1	
207	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	0,89	40 % OA	>20	
C15	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	1,02	Nenhum	0,44	
208	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	1,02	20 % IPM	3,9	
209	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	1,02	30 % IPM	11,2	
210	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	1,02	40 % IPM	>20	
211	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	1,02	30 % OA	1,6	
212	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac	1,02	40 % OA	>20	
C16	53/37/10 IOA/VoAc/PMMAMac	0,815	Nenhum	0,15	
213	53/37/10 IOA/VoAc/PMMAMac	0,815	30 % OA	0,32	
C17	53/37/10 IOA/VoAc/PMMAMac	0,92	Nenhum	0,16	
214	53/37/10 IOA/VoAc/PMMAMac	0,92	30 % OA	0,36	
C18	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1,05	Nenhum	0,4	

11

Tabela 6					
Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Valor J ($\text{cm}^2/\text{N} \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dines}$)	
	Tipo	vi (dl/g)			
215	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1,05	30 % OA	0,67	
216	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1,05	30 % IPM	0,71	
C19	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1,15	Nenhum	0,37	
217	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1,15	30 % OA	0,7	
218	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1,15	30 % IPM	0,8	

11



Exemplo 219

O co-polímero (58/37/5 IOA/VoAc/PSMac, de 34 por cento em sólidos, em acetato de etilo / tolueno, 84/16, $iv = 0,89$ dl/g) foi posto a revestir à faca, com uma espessura húmida de 7 ml (178 μ M) em filme de teraftalato de polietileno de 2 ml (51 μ M). O filme revestido foi seco numa estufa a 160 °F (71 °C) durante 20 minutos e depois a 210 °F (99 °C) durante 10 minutos. Do filme revestido de adesivo, foram cortados pedaços (círculos de 5 cm²), cada um dos quais contendo 0,044 g de adesivo seco. Foi colocada nicotina (0,011 g) em cima do adesivo em cada um dos emplastos, utilizando uma micropipeta para originar um emplastro contendo uma camada de adesivo de com 20 por cento em peso de nicotina. A camada de adesivo foi coberta com um forro de libertação (SCOTCHPAKTM 1022) e foi deixada equilibrar durante a noite. A velocidade de libertação da nicotina do emplastro de adesivo foi determinado utilizando o método de teste descrito abaixo. Os resultados são mostrados em baixo, na Tabela 7 em que cada entrada corresponde à média de três determinações independentes.

Exemplo 220

O método do Exemplo 219 foi repetido utilizando 58/37/5 IOA/VoAc/PSMac com um $iv = 1,02$ dl/g. A velocidade de libertação da nicotina do emplastro de adesivo foi determinado utilizando o método de teste descrito abaixo. Os resultados são mostrados em baixo, na Tabela 7 em que cada entrada corresponde a uma média de três determinações independentes.

Libertação In-vitro da Nicotina

Este método descreve o procedimento do teste de dissolução utilizado para examinar as características de libertação *in-vitro* da nicotina dos emplastos de adesivo de libertação transdérmica.



O método utiliza um Aparelho de Dissolução de Hanson com uma temperatura média de dissolução posta a 32 °C; a velocidade da pá foi posta a 50 rpm; e a distância da pá acima da amostra foi posta a 25 mm.

Cada um dos emplastos adesivos (5 cm²) contendo uma fita adesiva de face dupla foi fixado a uma placa de aço inoxidável para que o forro de libertação ficasse virado para cima (o suporte ficou em contacto directo com a fita de face dupla). Cada frasco de dissolução foi cheio com 500 ml de tampão fosfato 0,1 M (pH 6,0) e a temperatura do tampão foi deixada a equilibrar a 32 ± 0,5 °C.

O forro de libertação foi removido do emplastro de adesivo e este emplastro de adesivo assim montado é introduzido no frasco de dissolução. Aos 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 240, 480 e 720 minutos são retiradas amostras de 4 ml e o seu conteúdo em nicotina é analisado por Espectrofotometria de U.V. com um comprimento de onda de 262 nm, utilizando um fluxo de 1 cm através da célula do espectrofotómetro. Os resultados são apresentados como percentagem acumulada de libertação de nicotina.

Tabela 7		
Libertação <i>in-vitro</i> de Nicotina		
Tempo (minutos)	Percentagem Acumulada de Libertação de Nicotina	
	Exemplo 219	Exemplo 220
0	0	0
5	36,7	38,4
10	44,2	46,6
20	55,8	60,3
30	65,9	68,7
60	77,5	80,0
90	80,5	84,6
120	84,9	87,2
240	87,6	89,3
480	88,5	90,4
720	89,8	90,9



Exemplo 221

Utilizando o método do Exemplo 219, os emplastros contendo uma camada de adesivo com 25% em peso de nicotina foram preparados utilizando um co-polímero de 53/37/10 IOA/VoAc/ELVACITE™ 1020 com um $iv = 0,92$ dl/g. A camada de adesivo do emplastro continha muitas bolhas de ar. A complacência que se encontrou foi de $1,5 \text{ cm}^2/\text{N}$ ($1,5 \times 10^{-5}/\text{dines}$) (média de três determinações independentes).

Exemplo 222

Utilizando o método do Exemplo 219, os emplastros contendo uma camada de adesivo com 25% em peso de nicotina foram preparados utilizando um co-polímero de 58/37/5 IOA/VoAc/ELVACITE™ 1020 com um $iv = 1,15$ dl/g. A complacência que se encontrou foi de $0,9 \text{ cm}^2/\text{N}$ ($0,9 \times 10^{-5}/\text{dines}$) (média de três determinações independentes).

Exemplo 223

Propilenoglicol (1,52 g), laurato de metilo (2,54 g), monolaurato de glicerilo (0,25 g), N-óxido de N,N-dimetildodecilamina (0,15 g), co-polímero seco (5,53 g de 55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac, $iv = 0,45$ dl/g antes da secagem) e solvente (15 g de acetato de etilo / isopropanol a 95/5 em p/p) foram combinados e misturados para proporcionar uma formulação de revestimento homogênea. A formulação foi posta a revestir, com uma espessura húmida de 20 ml ($508 \mu\text{M}$), um forro de libertação de poliéster recoberto de silicone (Daubert PESTER). O forro de libertação revestido foi seco numa estufa durante 4 minutos a 43°C , durante 3 minutos a 85°C e durante 2 minutos a 107°C . O revestimento



de cobertura foi laminado num filme de polipropileno limpo de 2 ml (51 μ M) do lado corona treated. Do laminado resultante, foram cortados por moldagem emplastos circulares (5 cm²). Um destes emplastos foi aplicado no antebraço esquerdo de um paciente humano. Um segundo emplastro foi aplicado ao antebraço direito do mesmo paciente. A percentagem da superfície do emplastro que aderiu à pele foi analisada de modo aproximado por uma análise visual feita através do suporte transparente. Os resultados são mostrados em baixo na Tabela 8.

Exemplos 224 - 261

Utilizando o método geral do Exemplo 223, foram preparados vários emplastos e foi avaliada a sua adesão à pele de modo a serem analisados os efeitos de adesão à pele da: composição do co-polímero, viscosidade inerente do co-polímero, espessura do revestimento húmido, composição do amaciador e quantidade de amaciador foram variados. As formulações (as quantidades são expressas por percentagem em peso) e as avaliações de adesão são mostradas na Tabela 8 abaixo, em que a ausência de um registo indica que a adesão não foi avaliada no momento preciso, "Sem" significa que o emplastro caiu por si próprio, e "R" significa que o emplastro foi removido pelo paciente. Todos os testes de adesão foram conduzidos pelo mesmo sujeito e o emplastro foi colocado sempre no antebraço esquerdo, a não ser que seja indicada outra coisa.

Tabela 8

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Revestimento Húmido (ml / μ M)	Adesão (%)				
	Tipo	Iv (dl/g)			Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
223 ¹	55/40/5 IOA/HEA/PMMA Mac	0,45	15,2 PG; 25,4 ML; 2,5 GML	20/508	100		85	65	20
224 ^{1,2}	55/40/5 IOA/HEA/PMMA Mac	0,45	15,2 PG; 25,4 ML; 2,5 GML	20/508	100		95	85	50
225 ¹	55/40/5 IOA/HEA/PMMA Mac	0,45	10,1 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	20/508	100		90	75	60
226 ^{1,2}	55/40/5 IOA/HEA/PMMA Mac	0,45	10,1 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	20/508	100		95	85	50
227 ¹	55/40/5 IOA/HEA/PMMA Mac	0,45	5,1 PG; 35,5 ML; 2,5 GML	20/508	100		90	85	45

11

Tabela 8

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Revestimento Húmido (ml / µM)	Adesão (%)				
	Tipo	Iv (dl/g)			Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
228 ^{1,2}	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,45	5,1 PG; 35,5 ML; 2,5 GML	20/508	100		90	75	25
229 ¹	60/35/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,75	15,2 PG; 25,4 ML; 2,5 GML	20/508	100	95	65	sem	
230 ^{1,2}	60/35/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,75	15,2 PG; 25,4 ML; 2,5 GML	20/508	100	100	98	60	R
231 ¹	60/35/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,75	10,1 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	20/508	100	95	85	10	R
232 ^{1,2}	60/35/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,75	10,1 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	20/508	100	100	100	~98	R

11

Tabela 8

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Revestimento Húmido (ml / µM)	Adesão (%)				
	Tipo	Iv (dl/g)			Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
233 ¹	60/35/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,75	5,1 PG; 35,5 ML; 2,5 GML	20/508	100	95	10	R	
234 ^{1,2}	60/35/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,75	5,1 PG; 35,5 ML; 2,5 GML	20/508	100	100	100	~95	R
235	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,45	30 OA	15/381	100	95	80	60	50
236	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,45	44 OA	15/381	100	85	70	65	sem
237	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,45	30 ML	15/381	100	50	sem		
238	55/40/5 IOA/HEA/PMMAMac	0,45	44 ML	15/381	100	90	65	sem	
239 ¹	59/40/1 IOA/HEA/PMMAMac*	0,68	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	15/381	100	80	80	78	75

11

Tabela 8									
Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Revestimento Húmido (ml / μ M)	Adesão (%)				
	Tipo	vi (dl/g)			Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
240 ¹	59/39/2 IOA/HEA/PMMAMac*	0,63	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	15/381	100	95	~93	90	80
241 ¹	58/39/3 IOA/HEA/PMMAMac*	0,62	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	15/381	100	~92	~88	40	R
242 ¹	58/38/4 IOA/HEA/PMMAMac*	0,69	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	15/381	100	85	75	40	R
243 ¹	59/40/1 IOA/HEA/PMMAMac*	0,68	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	25/635	100	90	80	75	70
244 ¹	59/39/2 IOA/HEA/PMMAMac*	0,62	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	25/635	100	100	100	100	95

11

Tabela 8

Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Revestimento Húmido (ml / µM)	Adesão (%)				
	Tipo	Iv (dl/g)			Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
245 ¹	58/39/3 IOA/HEA/PMMAMac*	0,62	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	25/635	100	100	90	~88	80
246 ¹	58/38/4 IOA/HEA/PMMAMac*	0,69	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	25/635	100	~98	~96	95	60
247 ¹	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	15/381	80	65	65	sem	
248 ¹	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,32	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	15/381	95	85	80	75	R
249	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	44 EO	15/381	100	85	70	60	R
250	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	44 OA	15/381	95	70	20	SEM	
251	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	44 ML	15/381	95	75	55	50	R

11

Tabela 8										
Número do Exemplo	Copolímero	Amaciador	Revestimento Húmido (ml / μM)	Adesão (%)						
				Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4		
	Tipo	Iv (dl/g)								
252	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	30 EO	20/508	100	95	80	75		R
253	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	30 OA	20/508	100	OFF				
254	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	30 ML	20/508	100	30	R			
255	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	30 IPM	20/508	100	~98	~95	~93	OFF	
256	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	44 EO	20/508	100	OFF				
257	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	44 OA	20/508	100	OFF				
258	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	44 ML	20/508	100	50	35	35	OFF	
259	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	44 IPM	20/508	100	80	70	50	OFF	
260 ¹	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,32	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	20/508	100					

11

Tabela 8									
Número do Exemplo	Copolímero		Amaciador	Revestimento Húmido (ml / µM)	Adesão (%)				
	Tipo	Iv (dl/g)			Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
261 ¹	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0,55	10,2 PG; 30,5 ML; 2,5 GML	20/508	100	80	80	OFF	OFF

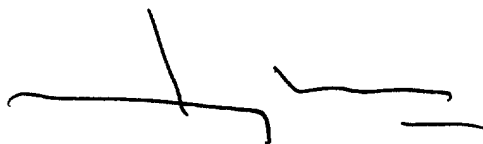
*PMMAMac é ELVACITETM 1020

¹ A formulação também continha DDAO a 1,5%

² O teste de adesão foi efectuado no braço direito do paciente.

11

Lisboa, 30 de Agosto de 2000

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of connected loops and strokes, positioned above the printed name.

JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA



REIVINDICAÇÕES

1. Um dispositivos de distribuição transdérmica de fármacos, compreendendo:

(1) um suporte;

(2) uma matriz aderente a um dos lados do suporte e compreendendo:

(a) um co-polímero compreendendo:

(i) um ou mais monómeros A, seleccionados de um grupo consistindo de acrilatos de alquilo, contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo e metacrilatos de alquilo, contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo; e

(ii) opcionalmente um ou mais monómeros B insaturados por grupos etilénicos que sejam co-polimerizáveis com o monómero A; e

(iii) um macro-monómero co-polimerizável com os monómeros A e B, definidos acima e tendo um peso molecular numa gama de 500-500.000;

(b) um amaciador dissolvido no co-polímero; e

(c) se o amaciador não for efectivo terapeuticamente, uma quantidade do fármaco efectiva terapeuticamente.

em que a estrutura e quantidade dos co-monómeros no co-polímero, a viscosidade inerente do co-polímero, e a quantidade e estrutura do fármaco e do amaciador são tais que proporcionam à matriz um valor de complacência numa gama de $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$ ($2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dines}$) a $4 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$ ($4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dines}$).

2. Um dispositivo de distribuição transdérmica de acordo com a Reivindicação 1, em que o monómero ou monómeros B são seleccionados de



grupos consistindo de ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, um acrilato de hidroxialquilo contendo 2 a 4 átomos de carbono no grupo hidroxialquílico, um metacrilato de hidroxialquilo contendo 2 a 4 átomos de carbono no grupo hidroxialquílico, acrilamida, metacrilamida, uma acrilamida substituída no grupo alquilo que contém 1 a 8 átomos de carbono no grupo alquilo, acrilamida de diacetona, acrilamida de dialquilo contendo 1 a 2 átomos de carbono no grupo alquilo, N-metil-N-vinilacetamida, N-vinilvalerolactama, N-vinilcaprolactama, N-vinil-2-pirrolidona, metacrilato de glicidilo, acrilato de alcóxialquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcóxilo, metacrilato de alcóxiletilo contendo 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcóxilo, acrilato de 2-etoxietoxietilo, metacrilato de furfurilo, acrilato de furfurilo, acrilato de tetrahydrofurfurilo, metacrilato de tetrahydrofurfurilo, monometacrilato de propilenoglicol, monoacrilato de propilenoglicol, acrilato de propilenoglicol, metacrilato de propilenoglicol, acrilato do éter de polietilenoglicol e metilo, acrilato do éter de óxido de polietileno e metilo, acrilato de dialquil(C₁-C₄)amino e etilo, metacrilato de dialquil(C₁-C₄)amino e etilo, metacrilamida de dialquil(C₁-C₄)aminopropilo, acrilonitrilo, metacrilonitrilo e acetato de vinilo.

3. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a Reivindicação 1, em que o monómero A está presente numa quantidade de 40 a 95 por cento em peso, baseado no peso total de todos os monómeros do co-polímero.

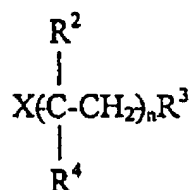
4. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a Reivindicação 1, em que o monómero A é seleccionado de um grupo consistindo de acrilato de iso-octilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo e acrilato de ciclohexilo.

5. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de

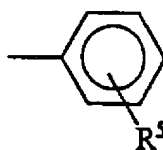
[Handwritten signature]

acordo com a Reivindicação 1, em que o monómero B é seleccionado de um grupo consistindo de acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de glicerilo, N,N-dimetilacrilamida, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, ácido acrílico, acrilamida e acetato de vinilo.

6. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a Reivindicação 1, em que o macro-monómero é um composto da fórmula



em que X é um grupo compreendendo um grupo etilénico insaturado copolimerizável com os monómeros A e B, R^2 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de C_1-C_4 , R^3 é um grupo alquilo de C_1-C_4 ou o resíduo de um iniciador de radicais livres, n é um número inteiro de 20 a 500 e cada R^4 é um radical monovalente, seleccionado independentemente de um grupo consistindo de



$-CN$ e $-CO_2R^6$ em que R^5 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de C_1-C_4 , e R^6 é um grupo alquilo de C_1-C_4 .

7. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a Reivindicação 1, em que o macro-monómero é seleccionado de um grupo consistindo de um macro-monómero de polimetilmetacrilato, macro-



monómero de estireno/acrilonitrilo e de um macro-monómero de polistireno.

8. Um dispositivo de distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a reivindicação 1, em que o amaciador é seleccionado de um grupo consistindo de ácidos gordos de C_8-C_{22} , álcoois gordos de C_8-C_{22} , ésteres alquílicos de C_1-C_4 de ácidos gordos de C_8-C_{22} , monoglicéridos de ácidos gordos de C_8-C_{22} , ésteres dialquílicos de C_1-C_4 de diácidos de C_6-C_8 , éter de polietilenoglicol e álcool tetrahidrofurfúrico, polietilenoglicol, propilenoglicol, etoxietoxietanol, éter de dietilenoglicol e monometilo, N-óxido de N,N-dimetildodecilamina, 2-(2-etoxietoxi)-etanol e combinações dos anteriores ou de um grupo consistindo de dimetilsulfóxido, glicerol, etanol, acetato de etilo, éster de ácido acetoacético, N-metilpirrolidona, álcool isopropílico, éteres alquiarílicos de óxido de polietileno, éteres monometílicos de óxido de polietileno e éteres dimetílicos de óxido de polietileno, ou de um grupo consistindo de nicotina, nitroglicerina, clorofeniramina, éster benzílico do ácido nicotínico, orfenadrina, escopolamina e ácido valproico.

9. Um adesivo da pele sensível à pressão, compreendendo:

(1) um co-polímero compreendendo

(a) um ou mais monómeros A, seleccionados de um grupo consistindo de acrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo e metacrilatos de alquilo contendo 4 a 10 átomos de carbono no grupo alquilo; e

(b) opcionalmente, um ou mais monómeros B com grupos etilénicos insaturados e co-polimerizáveis com o monómero A; e

(c) um macro-monómero co-polimerizável com os monómeros A e B, definidos acima e tendo um peso molecular numa gama de 500-500.000; e

(2) um amaciador dissolvido no co-polímero,

em que a estrutura e quantidade dos co-monómeros nos co-polímeros a viscosidade inerente do co-polímero e a quantidade e estrutura do amaciador são tais que originam o adesivo da pele sensível à pressão com um valor de complacência numa gama de $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$ ($2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dine}$) a $4 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$ ($4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dine}$).

10. Um adesivo da pele sensível à pressão de acordo com a Reivindicação 9 ou um dispositivo para a distribuição transdérmica de fármacos de acordo com a Reivindicação 1, em que o monómero ou monómeros B compreendem um grupo funcional seleccionado de um grupo consistindo de ácido carboxílico, éster de um ácido carboxílico, hidroxilo, sulfonamida, ureia, carbamato, carboxamida, amina, oxi, oxo e ciano.

Lisboa, 30 de Agosto de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA