

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713258-1 A2**

(22) Data de Depósito: 11/05/2007
(43) Data da Publicação: 03/04/2012
(RPI 2152)



(51) *Int.Cl.:*
A61M 37/00
A61N 7/00

(54) **Título:** SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDERMAL REFORÇADO POR ULTRA-SOM

(30) **Prioridade Unionista:** 24/06/2006 DE 10 2006 028 987.0

(73) **Titular(es):** Lts Lohmann Therapie-Systeme AG

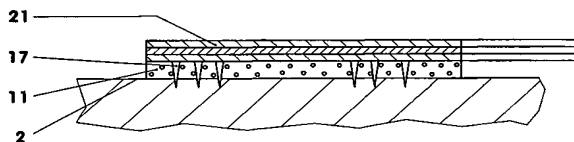
(72) **Inventor(es):** Andreas Koch, Michael Horstmann

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007004173 de 11/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/147461 de 27/12/2007

(57) **Resumo:** SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDERMAL REFORÇADO POR ULTRA-SOM. A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdermal (10) com um preparado farmacêutico de substância ativa (13), com uma camada adesiva (11) abrangendo uma superfície de contato (12) e com, pelo menos, um transmissor de ultra-som, sendo que o transmissor de ultra-som (21) está indireta ou diretamente adjacente ao preparado farmacêutico de substância ativa (13), pelo menos, no lado afastado da superfície de contato (12). Para isso, o sistema terapêutico transdermal é um laminado de várias camadas, sendo que uma camada de laminado compreende o transmissor de ultra-som, uma camada de laminado compreende a camada adesiva, e uma camada de laminado compreende o preparado farmacêutico de substância ativa. Além disso, em uma vista de cima, pelo menos, em uma posição plana do sistema terapêutico transdermal, todas as camadas de laminado (11, 21, 14) são, pelo menos, aproximadamente congruentes, uma em relação à outra, e apresentam, pelo menos, aproximadamente o tamanho da superfície de contato. Com a presente invenção é desenvolvido um sistema terapêutico transdermal reforçado por ultra-som, com um alto aproveitamento de substância ativa, que possibilita uma absorção melhorada da substância ativa pela pele.





PI0713258--1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDERMAL REFORÇADO POR ULTRA-SOM".

Descrição:

5 A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdermal com um preparado farmacêutico de substância ativa, com uma camada adesiva abrangendo uma superfície de contato e com, pelo menos, um transmissor de ultra-som, sendo que, o transmissor de ultra-som está indireta ou diretamente adjacente ao preparado farmacêutico de substância ativa, pelo menos, no lado afastado da superfície de contato.

10 Da Patente US 4,787,888 é conhecido um dispositivo desse tipo. A substância ativa é dissolvida em uma solução altamente viscosa, e é armazenada em um reservatório de substância ativa, que é envolvido por um flange de fixação contendo adesivo. A solução altamente viscosa amortece as oscilações emitidas pelo transmissor de ultra-som. A alimentação de
15 substância ativa está limitada a uma pequena superfície da pele. Deste modo, somente é possível uma difusão lenta da substância ativa na pele e um pequeno aproveitamento da substância ativa. Uma combinação com outras medidas que promovem a reabsorção não é possível.

Por isso, à presente invenção cabe a apresentação do problema
20 de desenvolver um sistema terapêutico transdermal reforçado por ultra-som com um alto aproveitamento de substância ativa, que possibilite uma absorção melhorada da substância ativa pela pele.

Essa apresentação do problema é solucionada com as características da reivindicação principal. Para isso, o sistema terapêutico transdermal é um laminado de várias camadas, sendo que, uma camada de
25 laminado compreende o transmissor de ultra-som, uma camada de laminado compreende a camada adesiva, e uma camada de laminado compreende o preparado farmacêutico de substância ativa. Além disso, em uma vista de cima, pelo menos, em uma posição plana do sistema terapêutico transdermal, todas as camadas de laminado são, pelo menos, aproximadamente
30 congruentes uma em relação à outra, e apresentam, pelo menos, aproximadamente o tamanho da superfície de contato.

Outras particularidades da invenção resultam das reivindicações subordinadas e da descrição a seguir de formas de execução representadas esquematicamente.

figura 1: sistema terapêutico transdermal durante o emprego;

5 figura 2: corte longitudinal parcial através da figura 1;

figura 3: sistema terapêutico com segmentações;

figura 4: sistema terapêutico com uma membrana;

figura 5: sistema terapêutico com microagulhas.

A figura 1 mostra um sistema terapêutico transdermal 10 durante o emprego, por exemplo, em um braço 1 de um paciente. O sistema terapêutico transdermal 10 é uma forma de medicamento contendo substância ativa 10 colada no braço 1 com um transmissor de ultra-som 21 integrado. Neste caso, o transmissor de ultra-som 21 está conectado, por meio de condutores 6, a um oscilador 5 que está ligado eletricamente com uma fonte de corrente.

A figura 2 mostra um corte longitudinal parcial através da figura 1. O sistema terapêutico transdermal 10 é formado com laminado de várias camadas. Neste caso, como camada de laminado inferior ele abrange uma camada de laminado 11, adesiva que adere com uma superfície de contato 12 sobre a pele 2 do paciente, em cuja camada de laminado está colocado um preparado farmacêutico de substância ativa 13. Com esta primeira camada de laminado 11 está ligado, como outra camada de laminado 21, com toda superfície, o transmissor de ultra-som 21. Com isto, pelo menos, em uma vista de cima sobre o sistema terapêutico transdermal 10, situado plano, o transmissor de ultra-som 21 é, pelo menos, aproximadamente congruente à camada adesiva 11. Neste exemplo de execução, ambas as camadas 11, 21 têm o tamanho da superfície de contato. Eventualmente, entre a camada adesiva 11 e o transmissor de ultra-som 21 está colocado, por exemplo, um filme de separação inerte que impede reações químicas entre a camada adesiva 11 e o transmissor de ultra-som 21.

Neste exemplo de execução, o sistema terapêutico transdermal 10 possui uma superfície de base quadrada com um comprimento de canto

de 80 milímetros. Contudo, a superfície de base também pode ser retangular, redonda, etc. A espessura do sistema 10 tem neste caso, por exemplo, o valor entre 500 e 600 micrômetros.

5 A camada adesiva 11 com o preparado farmacêutico de substância ativa 13 colocado entre as camadas é, por exemplo, uma massa adesiva lipofílica semi-sólida. Nela podem existir os componentes individuais em matrizes separadas ou em uma matriz de reservatório e de adesão monolítica. Em uma matriz de reservatório e de adesão monolítica o preparado farmacêutico de substância ativa 13 pode ser, por exemplo, dissolvido ou disperso.

10 Neste caso, a camada adesiva 11 tem 200 micrômetros de espessura, contudo ela pode ser executada mais fina. A matriz da camada adesiva pode incluir copolímeros com éster de ácido acrílico, misturas de borracha, polibutileno, poliisobutileno e resinas, acetato de polivinil, polímeros de silicone, etc. Estes materiais são inofensivos para o emprego sobre a pele 2 do paciente. A matriz pode conter até 40% de material de enchimento, por exemplo, óxido de titânio, óxido de zinco, giz, carvão ativo, dióxido de silício finamente distribuído, etc. A camada adesiva 11 é, por exemplo, sensível à pressão. Isto significa que, o efeito de adesão da camada 11 sobre a

20 pele 2 é reforçado mediante a atuação de uma pressão externa.

O transmissor de ultra-som 21 é, por exemplo, um oscilador de espessura com um elemento piezelétrico 22. O elemento piezelétrico 22 abrange, por exemplo, um filme piezelétrico 25 e dois eletrodos 23, 24. O filme piezelétrico 25 é constituído, por exemplo, de um material dielétrico ou de um material que manteve suas propriedades piezelétricas através de tratamento mecânico ou elétrico. Por exemplo, através da aplicação de uma tensão contínua, com uma temperatura abaixo da temperatura de Curie, pode ser obtida uma polarização remanente espontânea. O filme empregado neste exemplo de execução é um filme de polímero, por exemplo, de fluoreto de polivinilideno (PVDF), cloreto de polivinilideno (PVDC), etc. Ele

25

30 possui, por exemplo, uma espessura entre 5 micrômetros e 25 micrômetros.

Os eletrodos 23, 24 estão dispostos em ambos os lados do filme

25. Por exemplo, para a produção dos eletrodos 23, 24 o filme 25 é revestido em ambos os lados, por meio de um processo de vaporização metálica, com uma camada de metal condutora de eletricidade. O material dos eletrodos 23, 24 é um material tolerado pela pele. Ele pode ser, por exemplo, alumínio, prata, cobre, zinco, ouro, um preparado de polímero condutor feito de carbono, etc. Neste caso, a espessura do elemento piezelétrico 22 tem o valor entre 10 micrômetros e 100 micrômetros, contudo a espessura pode ter o valor de até 300 micrômetros.

10 Ao invés de abranger o oscilador de espessura descrito aqui, o transmissor de ultra-som pode abranger um oscilador de composto que possui, por exemplo, massas de adição para o ajuste de sua frequência de ressonância.

15 Para a fabricação do sistema terapêutico transdermal 10, por exemplo, a camada adesiva 11 é produzida, com o preparado de substância ativa 13 inserido, por meio de processos de revestimento, de vaporização e de secagem. Devido à pequena espessura de camada a massa, por exemplo, em forma de gel, produzida deste modo possui uma composição consideravelmente homogênea. Por exemplo, a camada adesiva 11 é aplicada em um filme de proteção 16, compare com a figura 4. O filme de proteção 20 16 somente é retirado desse sistema imediatamente antes do emprego do sistema terapêutico transdermal 10.

25 Por exemplo, mediante intercalação de um filme de separação, é feita uma laminação do transmissor de ultra-som 21 sobre a camada adesiva 11. Então o transmissor de ultra-som 21 está colocado com toda a superfície sobre a camada adesiva 11 ou sobre o filme de separação.

30 Após a laminação sobre a camada adesiva 11 o transmissor de ultra-som 21 fica adjacente ao transmissor de ultra-som 21, pelo menos, indiretamente ao preparado de substância ativa 13. Por exemplo, no caso de uma alta concentração de substância ativa o eletrodo 24 inferior do transmissor de ultra-som 21 pode contatar diretamente o preparado de substância ativa 13.

A fim de empregar o sistema terapêutico transdermal 10, este

sistema é colado sobre a pele 2, por exemplo, do braço 1, após a retirada do filme de proteção 16.

O preparado de substância ativa 13 penetra no braço 1 através da camada adesiva 11 e da pele 2. A taxa de difusão é, em princípio, pequena, uma vez que, a epiderme, a camada externa da pele 2, deixa passar
5 somente uma pequena corrente de substância ativa.

O transmissor de ultra-som 21 é conectado eletricamente ao oscilador 5 e depois disso a fonte de corrente é ligada. Neste caso, a tensão aplicada no transmissor de ultra-som 21 tem, por exemplo, o valor entre 10
10 volts e 40 volts. O transmissor de ultra-som 21 pode ser operado com tensões entre 2 volts e 1000 volts. Neste exemplo de execução a frequência da corrente alternada aplicada tem o valor entre 20 kHz e 100 kHz.

Devido à tensão elétrica aplicada entre os eletrodos 23, 24 o filme piezelétrico 25 é deformado. Por meio deste efeito piezelétrico inverso
15 a tensão alternada gerada através do oscilador 5 excita o filme a oscilar em uma direção normal em relação ao braço 1.

O elemento piezelétrico 22 oscilante transmite uma parte de sua energia de oscilação para a camada adesiva 11 contendo substância ativa e para a pele 2. Na camada adesiva 11 atua a energia conduzida, por exemplo, um acréscimo da energia cinética do preparado farmacêutico de substância ativa 13. Em virtude da camada adesiva 11 fina em forma de gel, as
20 oscilações transmitidas para a pele 2 experimentam, em seu trajeto, somente um amortecimento pequeno. Devido à condução da energia de ultra-som a epiderme é ativada e fica permeável à substância ativa. O efeito de bloqueio da epiderme é efetivamente rompido. A difusão do preparado de
25 substância ativa 13 através da camada adesiva 11 e da pele 2 é reforçada. Neste caso, a difusão para a pele 2 ocorre através de toda a superfície de contato 12 do sistema terapêutico transdermal 10 com a pele 2. Além disso, a grande superfície de contato 12 possibilita uma considerável transmissão
30 sem dor das substâncias ativas através da pele 2. Devido à espessura da camada pequena da camada adesiva 11 contendo substância ativa, os trajetos de difusão são curtos. Deste modo é obtido um alto aproveitamento da

substância ativa.

Na figura 3 está representado um outro sistema terapêutico transdermal 10. Neste sistema 10 os eletrodos 23, 24 apresentam segmentações 26, por exemplo, interrupções. Durante a operação do sistema terapêutico transdermal 10 as áreas das segmentações 26 são excitadas somente um pouco. Deste modo, por exemplo, a entrega de substância ativa através da pele 2 pode ser limitada em certas áreas, enquanto que em outras áreas é efetuada uma entrega de substância ativa reforçada através do transmissor de ultra-som 21.

Na figura 4 está representado um sistema terapêutico transdermal 10, no qual o preparado farmacêutico de substância ativa 13 está depositado em uma camada contendo substância ativa 14. Essa camada 14 tem uma consistência, por exemplo, do tipo de gel. Ela tem, por exemplo, 300 micrômetros de espessura, e neste caso, é separada da camada adesiva 11 por meio de uma membrana 15 permeável, pelo menos, parcialmente para o preparado de substância ativa 13. A espessura da membrana está entre 10 micrômetros e 50 micrômetros. No lado afastado da superfície de contato 12, o transmissor de ultra-som 21 está adjacente à camada contendo substância ativa 14. O transmissor de ultra-som 21 é formado de tal modo, por exemplo, como descrito no contexto com a figura 2 ou com a figura 3. Eventualmente, entre o transmissor de ultra-som 21 e a camada de laminado contendo substância ativa 14 pode estar disposto um filme de separação. Neste caso, o sistema terapêutico transdermal 10 - antes do emprego - está protegido por meio de um filme de proteção 16.

Durante o emprego do sistema terapêutico transdermal 10 o preparado farmacêutico de substância ativa 13 penetra, por exemplo, a membrana 15 semipermeável e se difunde através da pele 2. Sob a influência do transmissor de ultra-som 21, a difusão é reforçada, como descrito acima. A grande superfície de contato 12 possibilita também nesse exemplo de execução um emprego em geral isento de dor, e uma boa utilização da substância ativa.

Em todos os exemplos de execução descritos, o elemento pie-

zelétrico 22 pode apresentar eletrodos 23, 24 separados, que encostam no filme piezelétrico 25. O eletrodo 23 longe da superfície de contato também pode ser executado rígido, e o outro eletrodo 24 pode ser capaz de oscilar. Todo o sistema terapêutico transdermal 10 pode ser protegido por meio de uma tira, por exemplo, de uma tira têxtil. Essa tira, então, está disposta de tal modo que, ela não impede as oscilações do elemento piezelétrico 22.

O oscilador 5 pode ser disposto no sistema terapêutico transdermal 10. Durante o emprego do sistema 10 desse tipo, o oscilador 5 é ligado a uma fonte de corrente contínua ou alternada. Também é possível executar o transmissor de ultra-som 21 com elementos que atuam de modo capacitivo.

Na figura 5 está representado um sistema terapêutico transdermal 10 reforçado por ultra-som, que apresenta um reforço adicional de reabsorção. A fim de aperfeiçoar a alimentação de substância ativa pela pele 2, o sistema terapêutico transdermal 10 compreende, por exemplo, microagulhas 17 dispostas em grupos. Essas microagulhas 17 estão fixadas, por exemplo, no eletrodo inferior 24 do transmissor de ultra-som 21 e, pelo menos, durante o emprego do sistema terapêutico transdermal 10 se projetam alguns décimos de milímetros para fora da superfície de contato 12. Neste caso, o sistema terapêutico transdermal 10 pode ser formado de tal modo, como descrito no contexto com as figuras de 2 a 4 mencionadas anteriormente.

Durante o emprego do sistema terapêutico transdermal 10 representado na figura 5, as microagulhas penetram na epiderme. Neste caso, elas fixam o sistema terapêutico transdermal 10 e apertam, por exemplo, a epiderme entre as agulhas 17, pelo que a epiderme é permeável à substância ativa parcial ou pontualmente. O transmissor de ultra-som 21 oscilante causa um curso de trabalho das microagulhas 17. Deste modo, a energia fornecida pelo transmissor de ultra-som 21 é transmitida para a pele 2 adicionalmente de modo puntiforme. Isso produz uma difusão melhorada da substância ativa pela pele 2.

As microagulhas 17 apresentam, por exemplo, cortes traseiros.

Esses cortes atuam durante o emprego do sistema terapêutico transdermal 10 como contraganchos. Também é possível executar as microagulhas 17 com um contorno de forma helicoidal. Essas microagulhas 17 estão apoiadas, então, no eletrodo inferior 24 na direção axial e na direção radial. Com
5 isso, elas estão apoiadas podendo girar livremente. O eletrodo 24 oscilante do transmissor de ultra-som 21 produz, então, uma rotação das microagulhas 17 no tipo de um movimento de perfuração durante a penetração na epiderme. Nesse sistema terapêutico transdermal 10 as microagulhas 17 também podem ser dispostas de tal modo que, antes do emprego do sistema
10 ma 10, elas não se projetem para fora da superfície de contato 12.

Também é possível o emprego dos reforçadores químicos de permeação na camada adesiva 11. Esses reforçadores podem ser aditivos líquidos como, por exemplo, álcoois, ácidos graxos, ácidos carbonos, ésteres, etc. Eles podem atuar sobre toda a superfície de contato 12 sobre a
15 pele 2. A permeação da substância ativa pela pele 2, deste modo, é reforçada adicionalmente.

Listagem de Referência

- 1 braço
- 2 pele
- 5 oscilador
- 5 6 condutores
- 10 sistema terapêutico transdermal, forma de medicamento contendo substância ativa
- 11 camada adesiva, camada de laminado
- 12 superfície de contato
- 10 13 preparado farmacêutico de substância ativa
- 14 camada contendo substância ativa, camada de laminado
- 15 membrana
- 16 filme de proteção
- 17 microagulhas
- 15 21 transmissor de ultra-som, camada de laminado
- 22 elemento piezolétrico
- 23 eletrodos, distante de (3)
- 24 eletrodo, limítrofe diretamente ou indiretamente à (13)
- 25 filme
- 20 26 segmentações

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema terapêutico transdermal (10) com um preparado farmacêutico de substância ativa (13), com uma camada adesiva (11) abrangendo uma superfície de contato (12) e com, pelo menos, um transmissor de ultra-som (21), sendo que, o transmissor de ultra-som (21) está indireta ou diretamente adjacente ao preparado farmacêutico de substância ativa (13), pelo menos, no lado afastado da superfície de contato (12) caracterizado pelo fato de que
- o sistema terapêutico transdermal (10) é um laminado de várias camadas, sendo que, uma camada de laminado compreende o transmissor de ultra-som (21), uma camada de laminado compreende a camada adesiva (11), e uma camada de laminado (11; 14) compreende o preparado farmacêutico de substância ativa (13) e
 - em uma vista de cima, pelo menos, em uma posição plana do sistema terapêutico transdermal (10), todas as camadas de laminado (11, 21; 11, 14, 21) são pelo menos, aproximadamente congruentes uma em relação à outra, e apresentam, pelo menos, aproximadamente o tamanho da superfície de contato (12).
2. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o preparado de substância ativa (13) está depositado na camada adesiva (11).
3. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a espessura de uma camada (11, 14) individual é menor que 300 micrômetros.
4. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a espessura total do sistema terapêutico transdermal (10) é menor que 600 micrômetros.
5. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, entre a camada adesiva (11) e uma camada (14), que compreendem o preparado de substância ativa (13), está disposta uma membrana (15), pelo menos, permeável à substância ativa.
6. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindica-

ção 1, caracterizado pelo fato de que a camada adesiva (11) compreende uma massa lipofílica, sensível à pressão.

5 7. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o transmissor de ultra-som (21) compreende um elemento piezelétrico (22).

8. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o elemento piezelétrico (22) compreende um filme de polímero piezelétrico (25).

10 9. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ele compreende microagulhas (17), que estão fixadas no transmissor de ultra-som (21), ou estão apoiadas nesse transmissor.

15 10. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que, pelo menos, durante o emprego do sistema terapêutico transdermal (10) as microagulhas (17) se projetam para fora da superfície de contato (12).

11. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que, as microagulhas (17) apresentam contraganchos.

20 12. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que as microagulhas (17) apresentam um contorno de forma helicoidal, e estão apoiadas no transmissor de ultra-som (21) na direção axial e na direção radial.

25 13. Sistema terapêutico transdermal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a camada adesiva (11) compreende permeadores químicos.

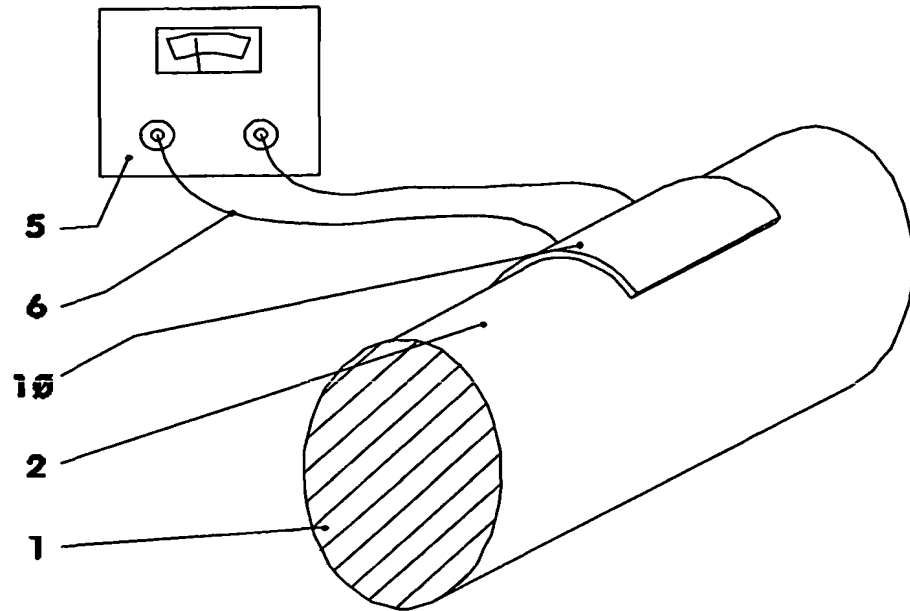


Fig. 1

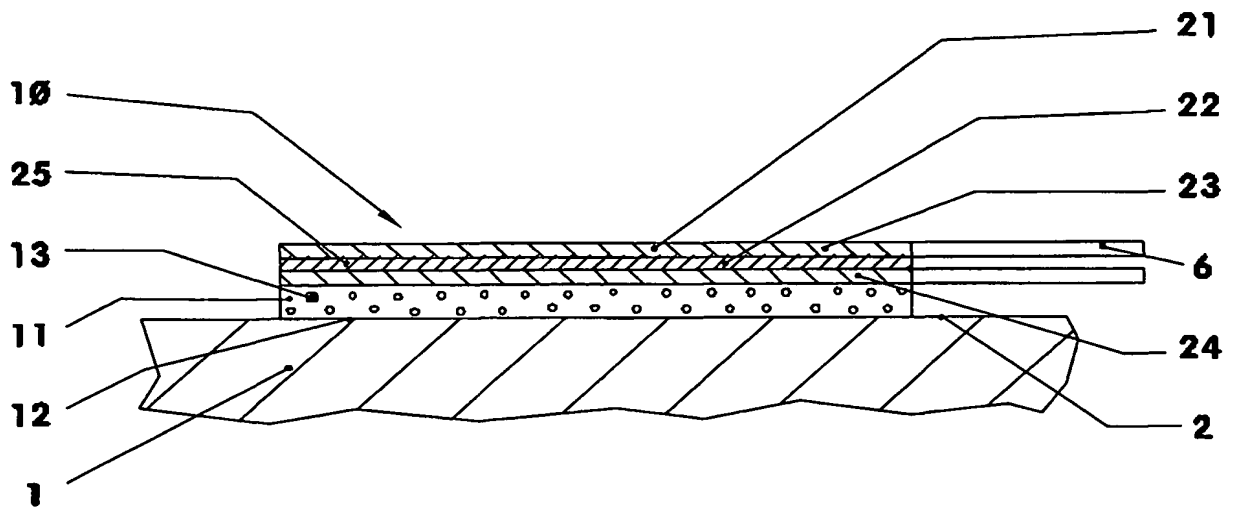


Fig. 2

~~2/2~~

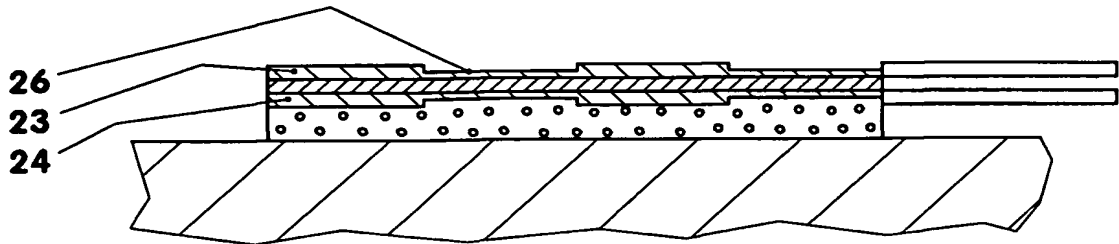


Fig. 3

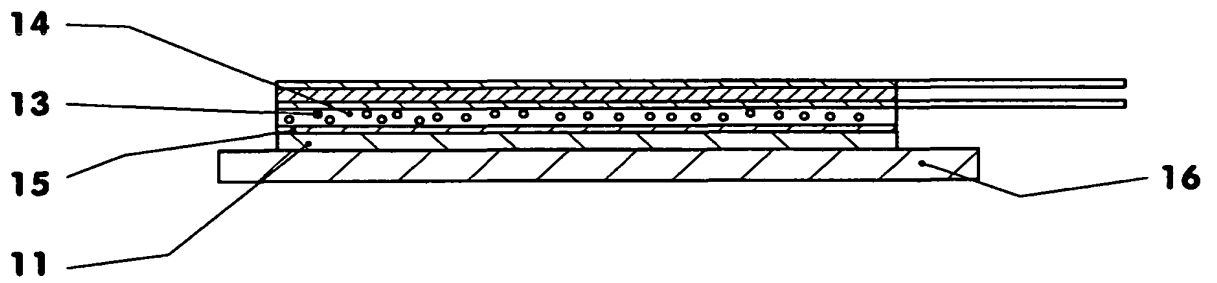


Fig. 4

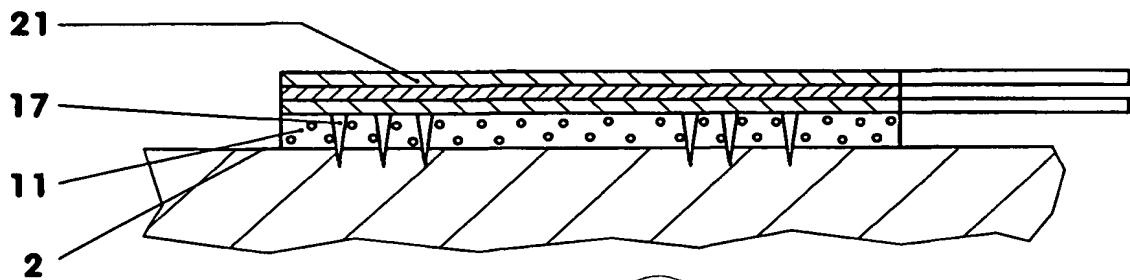


Fig. 5

RESUMO

Patente de Invenção: **"SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDERMAL REFORÇADO POR ULTRA-SOM".**

A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdermal (10) com um preparado farmacêutico de substância ativa (13), com uma camada adesiva (11) abrangendo uma superfície de contato (12) e com, pelo menos, um transmissor de ultra-som, sendo que o transmissor de ultra-som (21) está indireta ou diretamente adjacente ao preparado farmacêutico de substância ativa (13), pelo menos, no lado afastado da superfície de contato (12). Para isso, o sistema terapêutico transdermal é um laminado de várias camadas, sendo que uma camada de laminado compreende o transmissor de ultra-som, uma camada de laminado compreende a camada adesiva, e uma camada de laminado compreende o preparado farmacêutico de substância ativa. Além disso, em uma vista de cima, pelo menos, em uma posição plana do sistema terapêutico transdermal, todas as camadas de laminado (11, 21, 14) são, pelo menos, aproximadamente congruentes, uma em relação à outra, e apresentam, pelo menos, aproximadamente o tamanho da superfície de contato. Com a presente invenção é desenvolvido um sistema terapêutico transdermal reforçado por ultra-som, com um alto aproveitamento de substância ativa, que possibilita uma absorção melhorada da substância ativa pela pele.