

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.012

REQUERENTE: SCHERING CORPORATION, norte-americana,
com sede em 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033, Estados
Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PENSO DE NITROGLICERINA TRANSDÉRMICO"

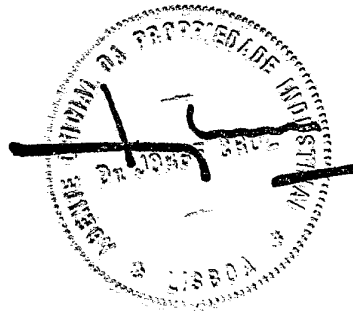
INVENTORES: SHARAD K.GOVIL; EDWARD M.RUDNIC e DALE
G.STERNER

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

17 de Agosto de 1989 sob o No.395,119 nos Estados Unidos
da América do norte

Pa
Substâncias

95.012



SCHERING CORPORATION
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM PENSO DE NITROGLICERINA
TRANSDÉRMICO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um penso de nitroglicerina transdérmica apresentando características superiores de penetração da nitroglicerina na pele compreendendo um favorecedor da penetração percutânea, em que o favorecedor da penetração pode ser um ou mais de entre N-metil-2-pirrolidona, ácido oleico, álcool oleílico, ácido linoleico, linoleato de isopropilo, azone e butanediol.

É também apresentado um desenho de penso transdérmico compreendendo dois anéis concentricos em que as concentrações de nitroglicerina e o favorecedor da permeabilidade são modificados.



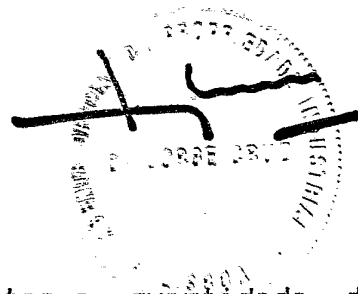
FUNDAMENTOS DO INVENTO

Este invento relaciona-se com a administração transdér- mica de nitroglicerina, em particular com administração transdér- mica através da utilização de favorecedores da penetração.

Muitas drogas são destruídas na sua primeira passagem pelo fígado quando tomadas por via oral. Porque o metabolismo das referidas drogas é rápido, a actividade farmacológica e os efeitos terapêuticos dessas drogas não são constantes. Tomando em consideração essas dificuldades, foi desenvolvido um certo número de diferentes sistemas de administração da droga. Recentemente, a utilização dos sistemas de administração transdermica foi ao encontro do interesse crescente por parte dos investigadores no campo da administração das drogas farmacêuticas.

Contudo, surgem problemas relacionados com a eficácia, quando se utilizam sistemas de administração transdermica. O dispositivo deve fornecer uma quantidade suficiente de ingredien- te farmacêuticamente activo ao doente e uma quantidade suficiente de droga deve penetrar na pele do doente a fim de se obter o efeito farmacológico desejado durante um determinado período de tempo. Foram utilizados diferentes meios para se obter a desejada eficácia durante esse período de tempo.

Um meio para tentar aumentar a quantidade de droga administrada pode consistir em incluir uma concentração mais elevada da droga farmacêuticamente activa no sistema de forneci- mento na esperança de que pelo simples aumento da concentração da droga, a quantidade da droga penetrando na pele do doente possa ser aumentada. Contudo, este conceito é limitado pela quantidade da droga que pode ser administrada através da pele, isto é, a pele actua como um meio de limitação da taxa.



Um outro meio para aumentar a quantidade de droga administrada e desse modo obter o desejado efeito envolve a área da superfície de contacto do sistema de fornecimento com a pele. Embora um aumento na área da superfície vá aumentar a quantidade de droga fornecida ao doente, existem, evidentemente, limitações de ordem prática no que se refere ao aumento desta área superficial. O custo da produção de sistemas de fornecimento muito grandes é proibitivo e não é provável que os doentes aceitem usar um sistema de fornecimento que tenha uma superfície tal que cubra uma grande porção da pele.

Um conceito completamente diferente para aumentar a administração transdermica de uma droga farmacêuticamente activa depende da incorporação de um ou mais facilitadores da penetração na pele no sistema de administração da droga. Contudo, a utilização desses favorecedores está sujeita a certas limitações, por exemplo os favorecedores da penetração devem ser dermatologicamente aceitáveis e compatíveis com a droga farmacêuticamente activa assim como com o sistema de administração nos quais estão incorporados.

Numerosas patentes e publicações indicaram que os favorecedores da penetração são geralmente úteis na administração transdermica da nitroglicerina. Contudo, os favorecedores da penetração do presente invento são inesperadamente superiores aos previamente conhecidos.

A Patente dos E.U.A. No. 4.291.015 de Keith, et al, revela o estado geral da tecnica de administração transdermica, e em particular, apresenta a utilização de uma matriz de difusão polimérica para a libertação prolongada de drogas farmacêuticamente activas. A matriz é coberta por uma camada de apoio e



aplicada à pele onde a difusão da droga ocorre e a droga é administrada transdermicamente ao doente.

A Patente dos E.U.A. No. 4.409.206 apresenta um sistema de administração transdérmica afim, em que a droga é dispersa no interior de um adesivo (ver também Patente dos E.U.A. No. 4.390.520). De acordo com este sistema, a droga é dispersa num adesivo sensível à pressão o qual adere à pele durante a utilização. A droga simplesmente difunde-se a partir do adesivo e é absorvida através da pele.

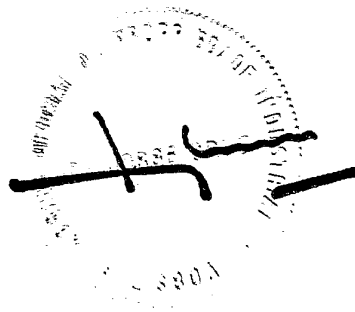
A Patente dos E.U.A. No. 4.751.087 apresenta a utilização de estearato de butilo, oleato de etilo e ésteres de ácido gordo equivalentes contendo 14 a 20 átomos de carbono em combinação com monolaurato de glicerilo como favorecedores da penetração na administração transdérmica da nitroglicerina.

O Requerimento da Patente Europeia 123.948 publicada em 7 de Novembro, 1984 apresenta a utilização de 1-pirolutamiloxi-2,3-dihidroxipropano como um favorecedor da penetração para a administração transdérmica da nitroglicerina.

A Patente dos E.U.A. No. 3.711.602 apresenta a utilização de dimetil sulfóxido (DMSO) como um favorecedor da penetração para numerosos medicamentos, um dos quais é a nitroglicerina.

O Requerimento da Patente Europeia No. 179.277 publicada em 30 de Abril, 1986 apresenta a utilização de fosfatos dialquílicos com favorecedores da penetração para vasodilatadores coronários tais como a nitroglicerina.

O Requerimento da Patente Europeia No. 196.769 publicada em 8 de Outubro, 1986, apresenta pensos transdérmicos

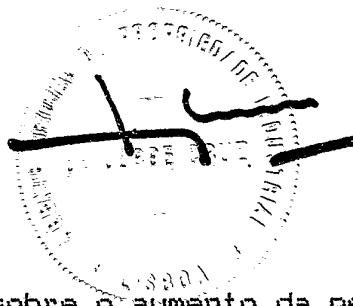


compreendidos por certas matrizes poliméricas de silicone preferidas e por uma camada de adesivo compreendendo um favorecedor da penetração na pele. Certos favorecedores particulares são apresentados como possui no uma ligeira actividade favorecedora da penetração, mas são indicados como sendo inferiores aos numerosos ésteres apresentados. Não é feita qualquer menção a níveis sanguíneos in vivo alcançados pela utilização de favorecedores de penetração seleccionados.

O Requerimento da Patente Britânica No. 2.081.582A publicada em 24 de Fevereiro, 1982, indica a utilização de uma camada de apoio polimérica de silicone em combinação com um sistema solvente hidrofóbico (por exemplo óleo mineral) para favorecer a penetração de nitroglicerina.

O Requerimento PCT No. 86/2052 publicado em 9 de Abril, 1987 (Pub. No. W087/01935) indica a utilização de 1-dodecanoil hexahidro-1H-azepina assim como de compostos afins para favorecimento da penetração transdérmica.

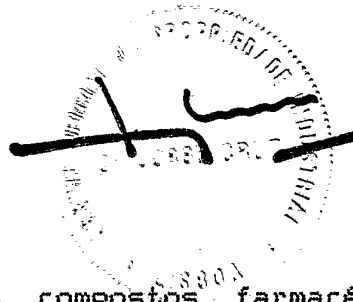
Mais recentemente, houve indicações no que se refere à utilização de ácido oleico como um favorecedor da penetração. (Ver Cooper, Eugene, R., "Increased Skin Permeability for Lipophilic Molecules" Journal of Pharmaceutical Sciences, volume 73, number 8, August 1984.). Cooper apresenta a utilização de ácido oleico em diferentes concentrações na presença de propileno glicol como um sólido. Parece que o ácido oleico favorece a penetração do ingrediente activo ácido salicílico. Cooper também apresenta a utilização de ácido oleico em combinação com 1,2-butanediol. O artigo indica especificamente que "outros dióis também apresentam este sinergismo com os lípidos, mas os efeitos são menos pronunciados à medida que o comprimento da cadeia aumenta". Cooper refere que o tratamento da pele com surfactantes



pode ter uma substancial influência sobre o aumento da penetração de moléculas polares. Contudo, esses surfactantes geralmente não aumentam a penetração transdérmica das moléculas não polares. Consequentemente, Cooper parece indicar apenas a utilização de pequenas quantidades de ácido oleico quer isoladamente quer em combinação com diois com comprimento curto de cadeia e não apresenta indicações no que se refere à utilização de grandes quantidades de ácido oleico isoladamente ou em combinação com diois de cadeia longa e pronuncia-se na realidade contra a utilização desses diois de cadeia longa.

A Patente dos E.U.A. No. 4.305.936 apresenta uma solução para aplicação tópica ou local consistindo num corticosteroide num veículo. O veículo é compreendido por 1 a 4% em peso de agentes de solubilização de um éster glicerol de um ácido gordo contendo 6 a 22 átomos de carbono, 10 a 50% em peso de um cosolvente alcanol e de 20 a 50% em peso de água. A patente também indica que o veículo pode incluir outros "ingredientes não essenciais" tais como adjuvante auxiliar apropriado numa quantidade de até 10% em peso. O ácido oleico é mencionado como um adjuvante auxiliar apropriado. A patente não parece conter qualquer ensinamento no que se refere ao efeito que o ácido oleico possa ter no favorecimento da penetração e não parece conter quaisquer ensinamentos no que se refere à utilização de grandes quantidades de ácido oleico isoladamente ou em combinação com um diol de cadeia longa.

O ácido oleico tem sido usado como um veículo em que o ácido salicílico e a carbinoxamina têm sido incorporados. Ver "Percutaneous Absorption of Drugs From Oily Vehicles" Washitake, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 64, No. 3, pag. 397-401. Washitake et al. demonstram que o efeito do ácido oleico varia dependendo do ingrediente activo. Assim, não é possível



predizer com exactidão quais os compostos farmacêuticamente activos que podem ter a sua penetração pela pele favorecida pela utilização de ácido oleico.

A Patente dos E.U.A. No. 4.455.146 apresenta um emplastro compreendendo um elastómero termoplástico dissolvido num óleo ou ácido gordo superior, uma resina que proporciona fixação e um ingrediente activo. O "ácido gordo superior" pode estar presente com variações de 25 a 370 partes em peso por 100 partes em peso do elastómero termoplástico. O ingrediente activo pode estar presente numa quantidade variando de 0,09 a 110 partes em peso por 100 partes em peso do elastómero termoplástico (ver coluna 4, linhas 3-35). O ácido oleico é mencionado como "um dos preferidos" ácidos gordos superiores, (ver coluna 3, linhas 16-17).

O Requerimento da Patente Europeia No. 43.738, publicado em 13 de Janeiro, 1982, apresenta penetração na pele favorecida de compostos lipofílicos usando veículos binários contendo um C_3-C_4 diol, éster diólico ou éter diólico (incluindo butanediol) e um composto que desfaça o envólucro celular, por exemplo, um composto R^3-X em que R^3 pode ser um alquenilo não terminal de 7-22 carbonos e $X=OH$ (tal como ácido oleico, linoleico ou linolenico).

A Publicação PCT No. 87/03490, publicada em 18 de Junho, 1987, apresenta administração transdérmica de drogas usando como um favorecedor da penetração 2-etil-1,3-hexanediol e/ou ácido oleico, em que a concentração preferida de ácido oleico é 5%.

A Patentes dos E.U.A. No. 4.537.776 apresenta a administração transdérmica de drogas usando uma combinação de a) N-metil-pirrolidona, pirrolidona ou N-(2-hidroxietil)pirrolidona,



- 8 -

de preferência esta última, e b) um composto desorganizador do envólucro celular tal como ácido oleico ou álcool oleílico, em que a relação entre a e b vai de 1:5 a 500:1.

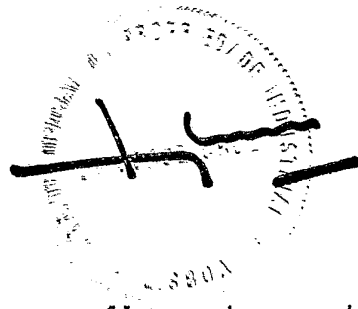
A Patente dos E.U.A. No. 4.557.934 apresenta um veículo que favorece a penetração compreendendo uma 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona (isto é, Azone^R, distribuído comercialmente por Nelson Research and Development, Co., Irvine, CA) em combinação com um C₃-C₄ diol ou com uma azacicloalquil-2-ona substituída em N tal como N-metil-2-pirrolidona.

O Requerimento da Patente Europeia No. 267.617, publicado em 18 de Maio, 1988, apresenta veículos favorecedores da penetração compreendendo uma combinação de um álcool inferior, por exemplo etanol, e um composto desorganizador do envólucro celular tal como ácido oleico ou álcool oleílico.

A Patente dos E.U.A. No. 4.322.433 apresenta um veículo cremoso bifásico de libertação prolongada apropriado para a nitroglicerina. Os componentes incluem um álcool C₈-C₁₈ alifático e um componente hidrofílico, por exemplo água ou propileno glicol, numa relação que proporciona um valor específico de equilíbrio hidrofílico/lipofílico.

Embora alguns favorecedores da penetração percutânea sejam conhecidos, mantém-se a necessidade de encontrar um favorecedor que aumente significativamente a taxa de administração transdérmica de uma droga farmacologicamente activa a um doente.

Doutros tipos de sistemas de administração transdérmica são conhecidos e cada um deles apresenta as suas vantagens e desvantagens no que se refere à administração transdérmica de diferentes tipos de drogas farmacêuticamente activas. Nenhuma das

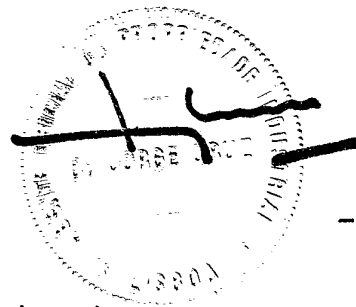


formulações convencionais proporciona o fluxo observado com o presente invento, em que os resultados in vitro revelam um aumento de cerca de duas vezes e os resultados in vivo revelam um aumento de cerca de quatro vezes na penetração em comparação com formulações de nitroglicerina transdermica comercializadas.

SUMARIO DO INVENTO

O presente invento relaciona-se com um penso de nitroglicerina transdermica compreendendo uma quantidade vasodilatadoramente eficaz de nitroglicerina em combinação com um veículo, compreendendo o referido veículo N-metil-2-pirrolidona, isoladamente ou em combinação com pelo menos um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em ácido oleico, ácido linoleico, linoleato de isopropilo (por exemplo, Ceraphyl^M IPL, de Van Dyck Division of Mallinckrodt, Inc., Belleville, N.J.), alcool oleilico, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona e butanediol. Quando a N-metil-2-pirrolidona é combinada com outro favorecedor da penetração na pele, é preferida a combinação de N-metil-2-pirrolidona e ácido oleico.

Um outro aspecto do invento inclui um penso de nitroglicerina transdérmica compreendendo uma quantidade vasodilatadoramente eficaz de nitroglicerina em combinação com um veículo, compreendendo o referido veículo pelo menos um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em alcool oleilico, ácido linoleico, linoleato de isopropilo, butanediol, 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona e ácido oleico, contanto que quando está presente 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona ou ácido oleico, deve estar presente um segundo favorecedor da penetração. É preferido um veículo compreendendo alcool oleilico como o único favorecedor da penetração.



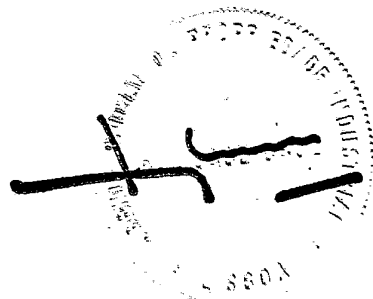
Ainda outro aspecto do invento é um novo penso de nitroglicerina transdermica compreendendo duas ou mais regiões, por exemplo duas regiões, em que uma região é compreendida por uma combinação de uma quantidade vasodilatadoramente eficaz de nitroglicerina, um adesivo sensível à pressão e pelo menos um favorecedor da penetração seleccionado de entre o grupo consistindo em N-metil-2-pirrolidona, ácido oleico e 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona, e a outra região é compreendida por uma quantidade vasodilatadoramente eficaz de nitroglicerina e um facilitador da penetração seleccionado de entre N-metil-2-pirrolidona e álcool oleílico.

O invento inclui ainda um novo penso de nitroglicerina transdermica tal como foi descrito anteriormente, em que as regiões são separadas uma da outra por uma zona de material de apoio impermeável. Um penso preferido compreende duas regiões, uma região central e uma região externa.

O invento ainda noutro aspecto relaciona-se com o tratamento de um mamífero tal como o ser humano compreendendo a administração de uma quantidade vasodilatadoramente eficaz de nitroglicerina a um ser humano que necessite desse tratamento, em que o tratamento compreende a aplicação à pele do referido ser humano de um penso transdermico tal como foi descrito anteriormente.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Tal como é aqui usada, a expressão "transdermica" é usada no seu sentido convencional, e significa a introdução e administração de um composto medicinal farmacológico através da pele de um doente que necessite desse tratamento para desencadear um efeito sistémico. Assim, a administração transdermica de uma



droga é eficaz para o tratamento de doença, condições ou perturbações para além da mera aplicação tópica de um agente medicinal. O sistema transdermico aqui descrito é útil para a administração de nitroglicerina a fim de desencadear um efeito dilatador vascular.

A quantidade de nitroglicerina que pode ser administrada transdermicamente pode ser aumentada através da utilização de favorecedores da penetração. Para que um composto seja útil como favorecedor da penetração percutânea, o composto deve obedecer a vários diferentes requisitos. Em primeiro lugar, o composto deve ser dermatologicamente aceitável, de tal modo que quando usado tópicamente, não origine reacções prejudiciais inaceitáveis, por exemplo irritação local ou tumefacção. Em segundo lugar, o favorecedor da penetração deve ser compatível com a nitroglicerina e com os outros componentes (por exemplo adesivos ou matrizes poliméricas) do sistema de administração transdermica. Se o favorecedor da penetração e a nitroglicerina forem incompatíveis, pode ter lugar a separação dos ingredientes ou uma reacção química, tornando a nitroglicerina inactiva ou não-absorvível. Em terceiro lugar, é preferível que o favorecedor da penetração tenha sido aprovado para utilização medicinal humana.

O penso transdermico aqui descrito é qualquer penso convencional de entre, por exemplo, matriz adesiva, matriz polimérica ou penso reservatório, consistindo geralmente numa ou mais camadas de apoio, adesivo, nitroglicerina, um ou mais favorecedores da penetração, uma membrana facultativa de controlo da taxa e um revestimento que se separa que é removido para expor o adesivo antes da aplicação. Os pensos de matriz polimérica também compreendem um material formador de matriz polimérica.



A camada de apoio aqui usada pode ser qualquer material de apoio transdermico convencional que não reaja prejudicialmente com a nitroglicerina ou com os outros componentes no penso. Exemplos são espuma, folha metálica, poliéster, polietileno de baixa densidade, copolímeros de cloreto de vinilo e cloreto de polivinilidina e seus laminados. É preferido um polietileno ou vinilo resistente à água.

O adesivo usado no penso aqui descrito pode ser qualquer adesivo polimérico sensível à pressão farmacêuticamente aceitável, tal como um adesivo acrílico, de acetato de vinilo, silicone ou borracha sintética ou natural. Por exemplo, são apropriados adesivos acrílicos tais como Ra 1484, RA 2333, RA 2397, R 363 e R 362 de Monsanto Co. Podem ser utilizados outros adesivos acrílicos tais como Durotak^R, produzido por Morton Thiokol, Inc., e Neocryl^M XA5210 produzido por Polyvinil Chemicals, Ltd.

Podem ser utilizados numerosos adesivos à base de silicone, tais como Q72929, Q27406, X72920 e 355, cada um deles produzido por Dow-Corning.

Os adesivos de acetato de vinilo incluem Flexcryl 1614, 1617, 1618 e 1625 de Air Products. Os adesivos de borracha natural e sintética incluem poliisobutilenos, neoprenos, polibutadienos e poliisoprenos.

Os adesivos podem ser utilizados simplesmente ou combinados no penso.

O material adesivo pode também ser modificado através da utilização de diluentes ou de agentes de espessamento, se necessário. Os diluentes preferidos são solventes orgânicos ou



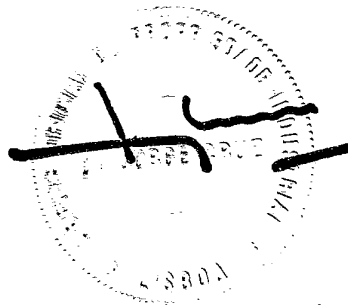
inorgânicos tais como etanol ou água. Os agentes de espessamento preferidos incluem agentes de espessamento poliméricos acrílicos tais como Union Amsco RES 6038 produzido por Unocal. Os agentes de espessamento são usados para ajustar a viscosidade das misturas adesivas em cerca de 5.000 - 10.000 cps para revestimento no material de apoio. Pode ser adicionado para facilitar a cura um agente de ligação cruzada tal como Aerotex Resin 3730 (American Cyanamid).

Exemplos de materiais de matrizes poliméricas são alcoois polivinílicos, pirrolidonas polivinílicas, gelatina e alcoois polivinílicos parcialmente hidrolisados. Podem ser incorporados no material da matriz outros agentes, tais como agentes de gelificação, por exemplo, Klucel^M, povidona ou gelatina, ou agentes higroscópicos, por exemplo, glicerina, sorbitol ou glicóis. Esses agentes tornam o material da matriz de mais fácil manejo e afectam a taxa de administração da nitroglicerina.

Os materiais apropriados para membranas de controlo da taxa incluem membranas de copolímero acetato etileno-vinílico (EVA) (por exemplo acetato vinílico a 1-20%), geles de álcool polivinílico (PVA) e películas de silicone.

Os revestimentos para remoção, protectores, usados para evitar que a sujidade adira ao penso durante o envio e o armazenamento são feitos de materiais tais como papel revestido de polietileno e de polietileno, polistireno e policarbonatos, de preferência revestidos com silicone a fim de facilitar a remoção.

Os favorecedores da penetração na pele aqui usados incluem um ou mais de entre os que se seguem: N-metil-2-pirrolidona, 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona, ácido oleico, álcool oleílico, ácido linoleico, linoleato isopropílico e butanediol;



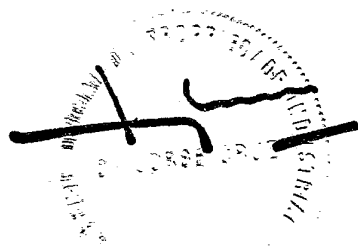
cada um deles com concentrações seleccionadas quando usados isoladamente ou em combinação para aumentar o fluxo.

Tal como é aqui usada, a expressão "% concentração" relaciona-se com a taxa de peso de um ingrediente particular em relação ao peso total do penso. Peso total do penso refere-se ao peso da matriz adesiva, da matriz polimérica ou dos conteúdos do reservatório, mas não inclui o peso do material de apoio, do revestimento para remoção ou da membrana de controlo da taxa.

Quando se utiliza a N-metil-2-pirrolidona como um favorecedor da penetração, ela pode estar presente numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 30 por cento de concentração. A concentração preferida da N-metil-2-pirrolidona quando usada como o único favorecedor da penetração é de 10 a 20 por cento. A concentração preferida de N-metil-2-pirrolidona quando usada em combinação com outros favorecedores da penetração é de 10 por cento.

Quando o ácido oleico é aqui usado como um favorecedor da penetração, ele é usado com uma concentração de 2,5 a 10 por cento em combinação com N-metil-2-pirrolidona, 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona, ácido linoleico ou linoleato de isopropilo. A concentração preferida do ácido oleico quando aqui usado é de 10 por cento.

Quando 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona é usada como favorecedor da penetração no invento, a sua concentração varia geralmente entre 5 e 20 por cento, e é usada em combinação com N-metil-2-pirrolidona, ácido oleico ou álcool oleico. A concentração preferida de 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona quando aqui usada é de 10 por cento.



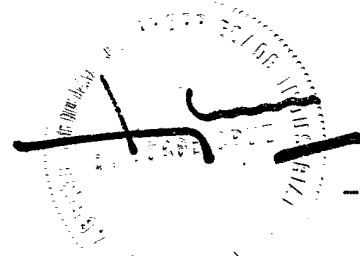
Quando alcool oleilico é aqui usado como um favorecedor da penetração, ele é usado com uma concentração de 5 a 20%, de preferencia uma concentração de 10%, isoladamente ou em combinação com outros favorecedores da penetração.

De um modo semelhante, o ácido linoleico, quando presente, é usado com uma concentração de 5 a 15%, sendo 10% preferido, e o butanediol, quando presente, é usado com uma concentração de 2-10%, sendo 5% preferido. De preferênciã, quando presentes, o ácido linoleico e o butanodiol são usados em combinação, com concentrações de 10% e 5%, respectivamente.

Quando presente, o linoleato isopropilico é usado com uma concentração de cerca de 5 a 30%, com cerca de 10% sendo preferido.

Os favorecedores da penetração na pele preferidos são o alcool oleilico isoladamente numa concentração de 10%, e uma combinação de N-metil-2-pirrolidona numa concentração de 10% e ácido oleico numa concentração de 10%.

São preferidos dispositivos transdermicos com matriz adesiva e os métodos para a sua preparação são conhecidos nesta técnica. Um método preferido para a preparação dos dispositivos transdermicos com matriz adesiva do presente invento compreendem a moldagem de uma camada delgada de mistura polimérica (isto é, a mistura de favorecedor de penetração na pele, activo, adesivo e diluentes ou agentes de espessamento do adesivo) por cima do material a ser usado como revestimento a ser removido, curando a mistura polimérica para formar o adesivo polimérico (incluindo secagem num forno), e laminação do material de apoio dando origem à camada adesiva resultante. Pensos de tamanho apropriado podem



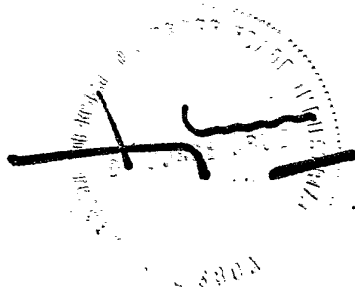
então ser puncionados automaticamente , sendo os pensos de preferência selados no interior de bolsas protectoras.

A camada de moldagem da mistura polimérica no revestimento a ser separado de acordo com o método preferido tem de preferência uma espessura de 5 mils a 10 mils. A camada de moldagem é de preferência seca a uma temperatura de cerca de 80°C durante um período de cerca de 20 minutos. Um exemplo específico de uma formulação é indicado mais abaixo.

Os pensos transdérmicos de matriz polimérica são também preparados por métodos conhecidos. Quando está presente uma matriz polimérica, o adesivo pode ser usado para revestir a camada de apoio e para fazer aderir a matriz polimérica à camada de apoio, deixando uma margem adesiva em redor da matriz polimérica a fim de fixar o penso à pele permitindo entretanto que a droga se transfira directamente da matriz para a pele. Alternativamente, a matriz polimérica pode ser colada à camada de apoio e a camada adesiva pode ser revestida no apoio em redor da matriz.

Pensos do tipo reservatório são também formados por processos conhecidos. Por exemplo, uma camada de adesivo pode ser aplicada ao revestimento a ser removido, a membrana que controla a taxa pode ser laminada ao lado adesivo, uma porção de uma solução compreendendo nitroglicerina e um ou mais favorecedor(es) da penetração (por exemplo, mistura de polímeros) podem ser colocados sobre a membrana, e o material de apoio pode então ser selado pelo calor à membrana que controla a taxa em redor das arestas do penso.

Exemplos representativos de formulações que geram um fluxo inesperadamente superior de nitroglicerina são descritos nos exemplos que se seguem.



Exemplo 1

(Matriz Adesiva)

<u>Componente</u>	<u>% (P/P)</u>
adesivo acrílico	37,4
agente espessamento polímero acrílico	2,6
N-metil-2-pirrolidona	10
ácido oleico	10
nitroglicerina	40

	100

Método de Produção

Combina-se o adesivo, os favorecedores da penetração, o agente de espessamento e a nitroglicerina e mistura-se até se obter um produto macio. Avalia-se a viscosidade, e se necessário, adiciona-se agente de espessamento para aumentar a viscosidade da mistura adesiva até ao nível requerido.

Molda-se uma camada de 5-10 mil de mistura de polímeros sobre o revestimento que se retira. Seca-se a camada a 80°C durante 20 minutos. Lamina-se o material de apoio até se obter uma película polimérica usando equipamento convencional.

Usando uma máquina para puncionar automática, puncionam-se os pensos com o tamanho desejado. Usando a máquina de puncionar, introduzem-se os pensos em bolsas que são fechadas selando pelo calor.



Exemplo 2

(Matriz Adesiva)

<u>Componente</u>	<u>% (P/P)</u>
adesivo acrílico	47,4
agente espessamento polímero acrílico	2,6
alcool oleílico	10,0
nitroglicerina	40,0

	100,0

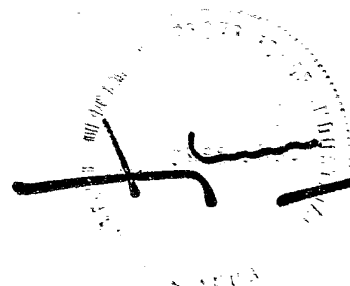
Usa-se o processo descrito no Exemplo 1.

Exemplo 3

(Matriz Adesiva)

<u>Componente</u>	<u>% (P/P)</u>
adesivo acrílico	42,4
agente espessamento polímero acrílico	2,6
ácido linoleico	10,0
butanediol	5,0
nitroglicerina	40,0

	100,0



Usa-se o processo descrito no Exemplo 1.

Exemplo 4

(Matriz Adesiva)

<u>Componente</u>	<u>% (P/P)</u>
adesivo acrílico	34,8
adesivo de silicone	3,9
agente espessamento polímero acrílico	1,3
m-pirol	10,0
ácido oleico	10,0
nitroglicerina	40,0

Usa-se o processo descrito no Exemplo 1.

Exemplo 5

(Matriz Polimérica)

<u>Componente</u>	<u>% (P/P)</u>
glicerina	11,5
alcool polivinílico	25,3
polivinil pirrolidona	3,1
nitroglicerina	22,0
alcool oleílico/ácido oleico	10,0
água	28,1

	100,0

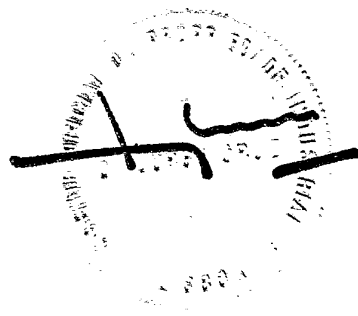


Método de Produção:

Combina-se glicerina e água e aquece-se até 90°C; depois de se atingir pelo menos 70°C, adiciona-se lentamente polivinil pirrolidona, agitando-se então a 90°C até a dissolução ficar completa. Adiciona-se álcool oleílico e ácido oleico, agita-se, adiciona-se nitroglicerina e agita-se até mistura completa.

Verte-se a mistura para formas de vidro ou de aço inoxidável a fim de produzir uma matriz tendo uma espessura de cerca de 3 a 4 mm. Deixa-se a matriz secar durante 10-60 minutos, cortando-se então com o tamanho desejado e fazendo-se a aderência ao material de apoio.

Os resultados do teste de fluxo in vitro, demonstrando inesperada superioridade das formulações aqui descritas, são indicados mais abaixo no Quadro 1 (m-pirol é outro nome para N-metil-2-pirrolidona). A taxa de fluxo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$) da nitroglicerina a partir de diferentes pensos transdermicos foi medida através de epiderme de cadáver humano isolada pelo calor usando células de difusão de compartimento único.



Quadro 1

40% nitroglicerina
em adesivo acrílico
sem favorecedores
penetração

Fluxo (mcg/cm²/hr)

Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3
11,3±0,5	7,6±2,07	8,9±2,6

Favorecedores
Penetração

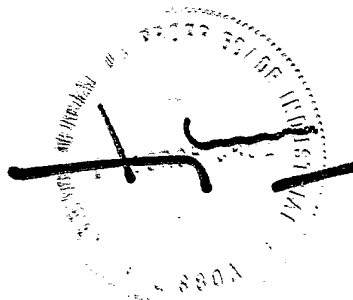
m-pirol 10%	21,1±3,1	12,4±0,36	N.T.
m-pirol 15%	N.T.	13,2±2,7	N.T.
m-pirol 20%	17,5±1,96	N.T.	N.T.
alcool oleilico 10%	N.T.	N.T.	17,0±0,3
ácido linoleico 10%			
mais butanediol 5%	N.T.	N.T.	16,7±3,3
m-pirol 10% mais ácido oleico 2,5%	N.T.	N.T.	16,2±1,5
m-pirol 10% mais ácido oleico 5%	N.T.	N.T.	17,7±3,1
m-pirol 10% mais ácido oleico 10%	N.T.	29,7±5,56	N.T.



A partir dos resultados anteriores no quadro 1, pode concluir-se que a formulação aqui descrita proporciona aumento de fluxo inesperadamente superior em comparação com as formulações padrão (isto é, sem favorecedor da penetração).

Para tratar um doente necessitando de vasodilatação coronária usando um penso aqui descrito, o médico deve tomar em consideração a gravidade da condição a ser tratada assim como a idade, peso e situação geral do paciente. O médico selecciona então um determinado penso para aplicação à pele do paciente, o qual contém e vai administrar a quantidade de nitroglicerina desejada. Por exemplo, um penso típico de nitroglicerina aqui descrito pode conter de cerca de 5 a cerca de 120 mg de nitroglicerina, de preferência cerca de 40 mg, e pode ter uma superfície de cerca de 5 a cerca de 20 cm², de preferência cerca de 10 cm². Um penso é aplicado à pele de um doente e é removido e substituído após 24 horas para obter uma vasodilatação coronária essencialmente contínua. Evidentemente, o paciente pode alternativamente ser instruído para usar um número menor ou maior de pensos, para permitir um período de tempo entre os pensos ou outras modificações clínicas únicas em relação ao regime atrás descrito, determinadas pelo médico.

Um outro aspecto do invento deriva do perfil de absorção único da nitroglicerina demonstrado pelos presentes pensos transdérmicos. Os pensos de nitroglicerina correntemente comercializados demonstram uma ordem zero de absorção de drogas, mas o presente penso proporciona um perfil de absorção variando constantemente o qual proporciona um perfil em curva em oposição ao efeito plateau prolongado. Este perfil em curva indica que os níveis sanguíneos sobem durante 12-24 horas, permanecem estáveis durante um período de tempo, diminuindo em seguida. Foi recentemente sugerida que o doseamento obtido com os pensos comerciais



correntes pode levar a tolerância à droga, e que se devem tomar precauções para se obter um doseamento intermitente, isto é o penso deve ser removido não sendo a droga administrada durante um certo período de tempo (de preferência durante a noite) em cada período de 24 horas. O presente penso proporciona com efeito essa dosagem intermitente sem requerer a remoção do penso numa determinada altura, aumentando assim a aceitação por parte do paciente.

Num outro aspecto do presente invento, as formulações do penso transdermico previamente descritas podem ser combinadas numa única configuração de penso o que permite que as formulações funcionem separadamente umas das outras. Por exemplo, um destes pensos é um penso com anel concentrico tendo uma superfície central e uma superfície externa. A utilização deste penso, e a superioridade inesperada do aumento de fluxo gerada por este penso com dupla formulação, são exemplificadas mais abaixo no Quadro 2. Deve ser notado que no no Quadro 2, os pensos testados tinham uma superfície igual, e a superfície central e a superfície externa foram mantidas constantes.



Quadro 2

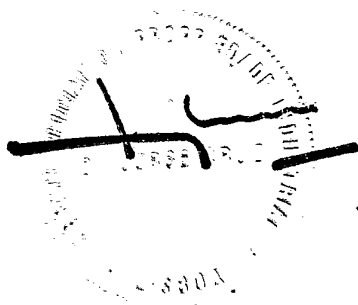
<u>Controle</u>	Fluxo (mg/cm ² /hr)		
	<u>Ensaio 1</u>	<u>Ensaio 2</u>	
Nitroglicerina 40% em adesivo acrílico sem favorecedores penetração	4,8±0,6	5,1±0,6	

Formulações com Favorecedores Penetração			

<u>Centro</u>	<u>Anel Externo</u>		
Acido Oleico 10% mais m-pirol 10%	Alcool oleilico 10%	16,3±0,8	23,1±3,8

Acido Oleico mais m-pirol 10%	Nenhum	8,7±0,5	N.T.

A partir dos dados anteriores torna-se claro que um penso de nitroglicerina transdermica usando os favorecedores da penetração tal como foi aqui descrito proporciona aumento de fluxo inesperadamente superior em comparação com as formulações anteriores.



REIVINDICAÇÕES:

1ª - Processo para a preparação de um penso adesivo de nitroglicerina transdérmico, de matriz polimérica ou de reservatório, caracterizado por incluir no referido penso uma quantidade vasodilatadora eficaz de nitroglicerina e um veículo, compreendendo o referido veículo N-metil-2-pirrolidona isoladamente ou em combinação com pelo menos um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em ácido oleico, álcool oleídico, ácido linoleico, linoleato de isopropilo, azona e butanodiol.

2ª - Processo para a preparação de um penso de nitroglicerina transdérmico de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se incluir no referido penso N-metil-2-pirrolidona numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 30 por cento do peso total do penso, isoladamente ou em combinação com pelo menos um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em ácido oleico numa quantidade variando entre cerca de 2,5 e cerca de 10% do peso total do penso, álcool oleílico numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 20% do peso total do penso, ácido linoleico numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 15% do peso total do penso, linoleato de isopropilo numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 30% do peso total do penso, 1-dodecil-azaciclo-heptan-2-ona numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 20% do peso total do penso e butanodiol numa quantidade variando entre cerca de 2 e cerca de 10% do peso total do penso.

3ª - Processo para a preparação de um penso transdérmico adesivo de acordo com a Reivindicação 2 caracterizado por se incluir no referido penso 37,4 por cento de adesivo acrílico, 10

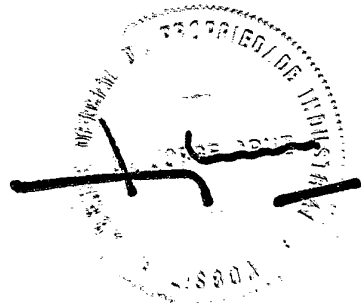


por cento de N-metil-2-pirrolidona, 10 por cento de ácido oleico e 40 por cento de nitroglicerina.

4ª - Método para a administração de uma quantidade vasodilatadora eficaz de nitroglicerina a um ser humano necessitando desse tratamento caracterizado por compreender a aplicação à pele do referido penso transdérmico humano da Reivindicação 1, 2 ou 3, sendo a taxa de administração de nitroglicerina de pelo menos $12 \text{ mcg/cm}^2/\text{hora}$.

5ª - Processo para a preparação de um penso de nitroglicerina transdérmico com matriz polimérica ou reservatório caracterizado por se incluir no referido penso uma quantidade vasodilatadora eficaz de nitroglicerina e um veículo, compreendendo o referido veículo pelo menos um agente favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em álcool oleílico, ácido linoleico, linoleato de isopropilo, butanodiol, 1-dodecil-azaciclo-heptan-2-ona e ácido oleico contanto que quando está presente 1-dodecil-azaciclo-heptan-2-ona ou ácido oleico, está presente um segundo favorecedor de penetração.

6ª - Processo para a preparação de um penso de nitroglicerina transdérmico de acordo com a Reivindicação 5, caracterizado por compreender pelo menos um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em álcool oleílico numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 20 por cento do peso total do penso, ácido linoleico numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 15 por cento do peso total do penso, linoleato de isopropilo numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 30 por cento do peso total do penso e butanodiol numa quantidade variando entre cerca de 2 e cerca de 10 por cento do peso total do penso, isoladamente ou em combinação com um ou mais



favorecedores da penetração na pele seleccionados de entre o grupo consistindo em 1-dodecil-azaciclo-heptan-2-ona numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 20 por cento do peso total do penso e ácido oleico numa quantidade variando entre cerca de 2,5 e cerca de 10 por cento do peso total do penso.

7a - Processo para a preparação de um penso transdêrmico adesivo de acordo com a Reivindicação 5 ou 6, caracterizado por se incluir no referido penso 47,4 por cento de adesivo acrílico, 10 por cento de álcool oleico e 40 por cento de nitroglicerina.

8a - Método de administração de uma quantidade vasodilatadora eficaz de nitroglicerina a um ser humano necessitando desse tratamento, caracterizado por compreender a aplicação à pele do referido penso transdêrmico humano da Reivindicação 5, 6 ou 7, sendo a taxa de administração de nitroglicerina de pelo menos $12 \text{ mcg/cm}^2/\text{hora}$.

9a - Processo para a preparação de um penso de nitroglicerina transdêrmico, caracterizado por se incluir no referido penso uma quantidade vasodilatadora eficaz de nitroglicerina dividida entre duas regiões, uma região compreendendo nitroglicerina e um primeiro veículo, primeiro veículo esse que compreende pelo menos um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em N-metil-2-pirrolidona numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 30 por cento do peso total do penso, ácido oleico numa quantidade variando entre cerca de 2,5 e cerca de 10 por cento do peso total do penso e 1-dodecil-azaciclo-heptan-2-ona numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 20 por cento do peso total do penso, e a outra região compreendendo nitroglicerina e um segundo veículo, segundo veículo esse que compreende N-metil-2-pirrolidona numa quantidade



variando entre cerca de 5 e cerca de 30 por cento do peso total do penso ou álcool oleílico numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca de 20 por cento do peso total do penso.

10ª - Método de administração de uma quantidade vasodilatadora eficaz de nitroglicerina a um ser humano necessitando desse tratamento, caracterizado por compreender a aplicação à pele do referido penso transdérmico humano da Reivindicação 9, sendo a taxa de administração de nitroglicerina de pelo menos 12 mcg/cm²/hora.

11ª - Processo para a preparação de um penso de nitroglicerina transdérmica caracterizado por compreender a mistura de uma quantidade vasodilatadora de nitroglicerina e de um veículo e aplicação da mistura resultante a uma material de apoio, em que o referido veículo compreende N-metil-2-pirrolidona isoladamente ou em combinação com pelo menos um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em ácido oleico, álcool oleílico, ácido linoleico, linoleato de isopropilo, 1-dodecil-azaciclo-heptan-2-ona e butanodiol.

12ª - Processo para a preparação de um penso de nitroglicerina transdérmico, caracterizado por compreender a mistura de uma quantidade vasodilatadora eficaz de nitroglicerina e de um veículo e a aplicação da mistura resultante a um material de suporte, em que o referido veículo compreende pelo menos um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o grupo consistindo em álcool oleílico, ácido linoleico, linoleato de isopropilo, butanodiol, 1-dodecil-azaciclo-heptan-2-ona e ácido oleico contanto que quando está presente 1-dodecil-azaciclo-heptan-2-ona ou ácido oleico, está presente um segundo favorecedor da penetração.



13ª - Processo para a preparação de um penso transdér-
mico compreendendo uma quantidade vasodilatadora eficaz de
nitroglicerina dividida entre duas regiões do penso, caracteriza-
do por compreender:

a) a mistura de uma porção da quantidade vasodilatado-
ra eficaz de nitroglicerina e de um primeiro veículo e aplicação
da mistura resultante a uma primeira região do material de
suporte, em que o referido primeiro veículo compreende pelo menos
um favorecedor da penetração na pele seleccionado de entre o
grupo consistindo em N-metil-2-pirrolidona numa quantidade
variando entre cerca de 5 e cerca de 30 por cento do peso total
do penso, ácido oleico numa quantidade variando entre cerca de
2,5 e cerca de 10 por cento do peso total do penso e 1-dodecil-
-azaciclo-heptan-2-ona numa quantidade variando entre cerca de 5
e cerca de 20 por cento do peso total do penso; e

b) a mistura da porção restante da quantidade vasodi-
latadora eficaz de nitroglicerina e de um segundo veículo e
aplicação da mistura resultante a uma segunda região do material
de suporte, em que o referido segundo veículo compreende N-metil-
-2pirrolidona numa quantidade variando entre cerca de 5 e cerca
de 30 por cento do peso total do penso ou álcool oleílico numa
quantidade variando entre cerca de 5 e 20 por cento do peso total
do penso.

Lisboa, 16 de Agosto de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA