

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2006.05.12</b>	(73) Titular(es): <b>ALZA CORPORATION</b> <b>1900 CHARLESTON ROAD, P.O. BOX 7210,</b> <b>BUILDING M10-3 MOUNTAIN VIEW, CA 94039-</b> <b>7210</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2005.05.13 US 680905 P</b> <b>2006.04.07 US 790236 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2008.03.12</b>	(72) Inventor(es): <b>ROLF R. JANSEN</b> <b>US</b> <b>DINA J. CORONADO</b> <b>US</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.08.25</b> <b>233/2010</b>	(74) Mandatário: <b>MARIA MANUEL RAMOS LUCAS</b> <b>LARGO DE S. DOMINGOS N° 1 2910-092 SETÚBAL</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE CAMADA MÚLTIPLA COM BARREIRA CONTRA O FLUXO DE MATERIAL DO RESERVATÓRIO**

(57) Resumo:

SISTEMA DE ENTREGA DE DROGAS EM VÁRIAS CAMADAS COM UMA BARREIRA ADEQUADA PARA A ENTREGA DA DROGA ATRAVÉS DA SUPERFÍCIE CORPORAL DO PACIENTE. AO COLOCAR UMA BARREIRA ENTRE DUAS CAMADAS ADJACENTES, O FLUXO DE DROGAS NÃO INTENCIONAL DEVIDO À MIGRAÇÃO DE UM FÁRMACO MATRIZ ENTRE AS CAMADAS ADJACENTES DA MATRIZ DO SISTEMA A UM PACIENTE É EVITADO.

## RESUMO

Sistema de entrega de drogas em várias camadas com uma barreira adequada para a entrega da droga através da superfície corporal do paciente. Ao colocar uma barreira entre duas camadas adjacentes, o fluxo de drogas não intencional devido à migração de um fármaco matriz entre as camadas adjacentes da matriz do sistema a um paciente é evitado.

## Descrição

Sistema de administração de medicamentos de camada múltipla com barreira contra o fluxo de material do reservatório

### CAMPO TÉCNICO

Esta invenção diz respeito a um sistema de camadas múltiplas de aplicar medicamentos por arrastamento. Mais especificamente, a invenção diz respeito a um sistema de camadas múltiplas que inclui uma barreira que separa as camadas no sistema usado na administração transdérmica de medicamentos.

### HISTORIAL

Dispositivos transdérmicos para a entrega de agentes biologicamente activos têm sido usados para manter a saúde e para tratar terapêuticamente numerosas doenças. Por exemplo, analgésicos, esteróides, etc. têm sido aplicados com dispositivos deste tipo. Tais dispositivos transdérmicos incluem pensos em que o agente biológico activo é aplicado ao tecido corporal passivamente sem o uso de uma fonte de energia adicional. Muitos dispositivos deste tipo têm sido descritos, por exemplo nas Patentes USA Números 3,598,122, 3,598,123, 4,379,454, 4,286,592, 4,314,557, 4,568,343, e Publicação USA número 20030026829

Um penso transdérmico é tipicamente um pequeno penso adesivo que contém o medicamento a ser administrado. Um tipo simples deste tipo de penso transdérmico é um penso monolítico adesivo incluindo um reservatório contendor de medicamento colocado sobre uma capa de fundo. O reservatório é tipicamente formado por um adesivo

farmacologicamente aceitável sensível a pressão. Em alguns casos, o reservatório pode ser formado de um material não adesivo, em que a superfície de contacto com a pele tem uma camada fina de adesivo apropriado. A dosagem a que o medicamento é administrado destes pensos para o paciente pode variar devido às variações normais de pessoa para pessoa e da variação de permeabilidade de sítio a sítio na pele em relação ao medicamento.

[0004] Os pensos mais complexos podem ser multilaminados ou podem incluir camadas de reservatório de medicamento nos pensos. Sistemas de administração transdérmica de medicamentos estão ilustrados pelas incorporações apresentadas nas FIGS 1, 2 e 3. Como se pode ver na FIG. 1, um penso transdérmico monolítico segundo esta invenção tem uma capa de fundo 2, um reservatório de medicamento 3 disposto sobre a capa de fundo 2, e uma camada protectora de pelar (remover) 5. No reservatório 3, que pode ser uma camada, pelo menos a superfície de contacto com a pele 4 é um adesivo. O reservatório é uma matriz (transportador) que é apropriada para transportar o agente farmacêutico (ou medicamento) para entrega transdérmica. A matriz é uma estrutura em que o medicamento está, ou pode estar dissolvido. De preferência, a matriz completa, com medicamentos e outros ingredientes opcionais, é um material que tem a propriedade adesiva desejada. O reservatório 3 pode ser uma composição polimérica de fase única, ou uma composição polimérica de fase múltipla. Numa composição polimérica de fase única o medicamento e todos os outros componentes estão presentes em concentrações não superiores e de preferência inferiores às suas concentrações de saturação no reservatório 3. Isto resulta numa composição em que não estão presentes quaisquer componentes não dissolvidos. O reservatório 3 é formado de um material polimérico farmacologicamente aceitável que pode

proporcionar a propriedade adesiva para aplicação na superfície do corpo. Numa composição polimérica de fase múltipla pelo menos um componente, por exemplo, o medicamento terapêutico está presente inicialmente numa quantidade superior à concentração de saturação. Em algumas incorporações, mais do que um componente, por exemplo um medicamento e um melhorador de permeação, está presente em quantidades acima da concentração de saturação. Na incorporação apresentada na FIG. 1, o adesivo actua como o reservatório e inclui o medicamento .

[0005] Na incorporação apresentada na FIG. 2, o reservatório 3 é formado de um material que não tem propriedades adesivas adequadas para manter o penso sobre a pele durante o período de tempo desejado. Nesta incorporação de um penso monolítico 1, uma camada adesiva sobreposta 6 está incluída para agarrar o reservatório 3 à pele. O reservatório 3 pode ser uma composição polimérica de fase única ou uma composição polimérica de fase múltipla como já descrito, excepto que pode conter ou não conter um adesivo com propriedades apropriadas de adesividade à pele. A camada adesiva sobreposta 6 pode também conter o medicamento e o melhorador de permeação, bem como outros ingredientes. No entanto, nesta concepção, o medicamento no reservatório 3 teria de passar através da camada adesiva 6 para chegar à superfície do corpo. A solubilidade da camada adesiva pode não ser apropriada para o doseamento de entrega desejado.

Num dispositivo anterior alternativo apresentado na FIG. 3, uma camada adesiva 6 sobrepõe-se à camada de protecção 2 e ao reservatório 3 de modo a aderir à superfície do corpo com uma parte prolongada 8 da camada adesiva 6. Uma capa de fundo 10 protege a camada adesiva sobreposta 6.

Embora a entrega transdérmica de agentes terapêuticos tenha sido assunto de pesquisa e desenvolvimento intenso desde há mais de 30 anos, apenas um número relativamente pequeno de moléculas de medicamento é apropriado para entrega transdérmica. Para entrega efectiva, é necessária um doseamento de aplicação que seja terapêuticamente eficiente. Muitos factores afectam o doseamento de entrega. A espessura e a concentração do reservatório de medicamento e das camadas adjacentes ao reservatório de medicamento, bem como as propriedades reológicas das camadas são alguns destes factores.

WO 2005018517 revela um penso transdérmico de disco duplo, o primeiro a camada de reservatório (camada interior) e o segundo a matriz (camada exterior) com capa de fundo (e opcionalmente contendo um outro medicamento a ser administrado a um indivíduo), separados por uma camada impermeável de libertação do agente activo interposto (=camada de barreira). O perímetro exterior do reservatório é mais pequeno do que o perímetro exterior da barreira. A camada adesiva (=segunda camada matriz) não tem um perímetro exterior maior do que o perímetro exterior da camada de barreira. Por intermédio de uma abertura no forro de libertação, as camadas interior e exterior aderem directamente uma à outra. A borda periférica do penso interior que contém o agente activo é apresentada ao penso exterior sobreposto (reivindicação 3). A camada transportadora do agente activo pode ser de copolímeros de acrilatos.

US-5370924 revela um método de fabricação de dispositivos transdérmicos, as unidades pré-fabricadas são combinadas de modo a se obter o dispositivo de camadas múltiplas acabado.

A camada de protecção não tem quaisquer dimensões específicas como na aplicação.

[0008] Frequentemente, devido às características químicas, bem como às físicas (por exemplo parâmetros reológicos), um sistema pode mudar ao longo do tempo, por exemplo durante um período de armazenagem. Por exemplo, as formulações de matriz têm tipicamente fluxo a frio ao longo do tempo. A amplitude do fluxo a frio pode ser afectada pelas características de fluidez da matriz do reservatório, bem como pelas forças físicas que podem ser aplicadas sobre o dispositivo, por exemplo, a bolsa de protecção a carregar sobre o reservatório. Tipicamente, os pensos de entrega de medicamento são feitos ao cortar-se simultaneamente camadas múltiplas, o que resulta nas camadas apresentarem o mesmo tamanho de superfície e as suas bordas ficarem à face na parte lateral do penso. Assim, para dispositivos de penso típicos como os apresentados na FIG. 1 a FIG. 3, o material do reservatório pode migrar pela parte lateral do penso. Nos casos de FIG. 1 e FIG. 2 o material do reservatório pode migrar e entrar em contacto com o interior de uma bolsa de protecção, que é usada para proteger o dispositivo e que pode não ser quimicamente compatível com o reservatório de medicamento. No caso da FIG. 3, o material do reservatório pode migrar para a camada adesiva 6. A camada adesiva 6 é frequentemente permeável ao medicamento no reservatório, o que deixa o medicamento difundir-se através dela. Se o adesivo contiver produtos químicos aos quais o reservatório é permeável, os produtos químicos podem migrar para dentro do reservatório. Tal migração química não propositada é altamente indesejável, já que reduz a concentração do agente activo no reservatório de medicamento, reduzindo assim o doseamento de aplicação o que pode conduzir a contaminação no reservatório de medicamento. Além disto, a superfície interior da bolsa de

protecção pode conter polímeros de vedação a quente que podem permitir a migração do medicamento do reservatório. Nos casos das FIG. 1 e FIG. 2, o fluxo a frio pode ainda causar perda de medicamento por difusão para o material de vedação a quente na parte de dentro da bolsa. O que se torna necessário é um sistema de entrega de medicamento de camadas múltiplas que seja mais estável ao longo do tempo e que por isso assegure entrega fiável e regulada do medicamento, mesmo para sistemas que possam ter ficado durante um longo período de tempo em armazém.

#### RESUMO

A presente invenção proporciona um método e um dispositivo de entrega de um agente ou agentes biologicamente activo(s) para efeitos terapêuticos, especialmente a entrega de agentes biologicamente activos por via transdérmica a um indivíduo através da pele ou de outras superfícies corporais. Um indivíduo pode usar o dispositivo por adesividade durante um período prolongado de tempo.

[00010] Num aspecto, a presente invenção proporciona um dispositivo para a administração de um agente farmacêutico a um indivíduo no doseamento terapêuticamente efectivo através de uma superfície do corpo. O dispositivo tem um reservatório com uma matriz, incluindo na matriz pelo menos um agente farmacêutico; uma capa de fundo agarrada ao reservatório e que é fundamentalmente impermeável ao agente. Há também uma segunda matriz, tendo essa segunda camada o perímetro exterior da segunda camada matriz em que o agente pode difundir-se e uma camada de barreira disposta entre o reservatório e pelo menos uma parte da segunda matriz. A camada de barreira é composta de uma armação de barreira que tem um perímetro exterior e um perímetro



interior de barreira, em que o perímetro interior define uma abertura de janela com uma área em vazio, e o reservatório tem um perímetro exterior de reservatório tal que o perímetro exterior da camada de barreira seja maior do que o perímetro exterior do reservatório e sendo o perímetro exterior da segunda camada de matriz maior do que o perímetro exterior da camada de barreira. A camada de barreira é formada de um material que é substancialmente impermeável, de preferência totalmente impermeável ao agente.

A camada de barreira, tendo um perímetro exterior maior do que o perímetro exterior do reservatório de medicamento a ela agarrado tem a vantagem de impedir que qualquer migração do reservatório de medicamento passe para uma outra camada de matriz.

A presente invenção é especialmente útil em sistemas transdérmicos em que o material do reservatório (matriz) não é tão que não permita fluência quando é apertado. Num método de fazer um penso com o material do reservatório na capa de fundo, em que os dois são cortados na dimensão e forma desejada, tal como corte por matriz, em que pelo menos uma (e por vezes todas) as bordas do fundo ficam alinhadas com pelo menos uma borda da matriz do reservatório, algum do material da matriz do reservatório pode agarrar-se às bordas da capa de fundo. As bordas do reservatório e da capa de fundo estão à face nas FIG. 2 e FIG. 3. Por exemplo, quando o corte é feito usando corte através do reservatório (matriz) e depois pela capa de fundo, a matriz do reservatório, que tem uma conformidade enrugada que a torna de certo modo fluível, será apertada com a capa de fundo ao longo das bordas e alguma parte do material da matriz do reservatório será transportado pelo molde de modo a aderir à borda (ou às bordas) da capa de

fundo. Quando a capa de fundo resultante com matriz de reservatório é pegada a um adesivo (ou de uma parte sobreposta, ou a outra matriz de reservatório), o material do reservatório que fica agarrado à borda da capa de fundo pode ficar a tocar no adesivo e permitir que o medicamento migre para este. Mesmo que os dois materiais estejam apenas bastante próximos mas efectivamente não se toquem quando o sistema é inicialmente fabricado, com a passagem de tempo o fluxo a frio da matriz de reservatório ou do adesivo vai muito provavelmente permitir que se toquem, causando a migração do medicamento. Assim, a camada de barreira da presente invenção proporciona uma vantagem importante ao impedir que a matriz de reservatório e o adesivo se toquem e que haja uma migração do medicamento entre eles.

Numa apresentação a camada de barreira tem uma janela através da qual uma camada de matriz com certa propriedade adesiva pode ser agarrada a uma camada diferente, por exemplo, a capa de fundo de uma outra camada de matriz. Uma vez que o material do reservatório é fluído, esta janela permite que a camada de reservatório seja mais pequena no perímetro exterior do que a armação de barreira e que continue a ser transferível e processado no processo de fabricação. Desta maneira, pode ser implementada uma linha de produção mecanizada em que rolos (ou tiras) de materiais podem ser processados.

#### DESCRIÇÃO BREVE DOS DESENHOS

A presente invenção é ilustrada por meio de exemplos de incorporações e sem limitação nas figuras dos desenhos que

a acompanham em que referências semelhantes indicam elementos parecidos. As figuras não são apresentadas à escala, a não ser que haja indicação de contrário no contexto.

A FIG. 1 apresenta uma secção transversal através de uma vista esquemática em perspectiva de um sistema terapêutico de arte transdérmica anterior.

A FIG. 2 apresenta uma secção transversal através de um outro sistema terapêutico de arte transdérmica.

A FIG. 3 apresenta uma secção transversal de um sistema da arte anterior.

A FIG. 4 apresenta uma secção transversal de um sistema da presente invenção.

A FIG. 5 apresenta uma vista em planta de uma armação de barreira de um sistema da presente invenção.

A FIG. 6 apresenta uma perspectiva isométrica de uma armação de barreira de um sistema da presente invenção.

A FIG. 7 apresenta uma vista em planta do sistema da Fig. 4 da presente invenção.

A FIG. 8 apresenta uma secção transversal de uma outra incorporação de um sistema da presente invenção.

A FIG. 9 apresenta uma secção transversal de mais outra incorporação de um sistema da presente invenção.

A FIG. 10 apresenta uma secção transversal de uma outra incorporação de um sistema da presente invenção.

A FIG. 11 apresenta uma vista esquemática de um passo de fabricação numa incorporação de fabrico segundo a presente invenção.

A FIG. 12 apresenta uma vista esquemática de um passo de fabricação numa incorporação de fabrico segundo a presente invenção.

A FIG. 13 apresenta uma vista esquemática em perspectiva de um passo de fabricação numa incorporação da fabricação segundo a presente invenção.

A FIG. 14 apresenta uma vista esquemática de um passo de fabricação numa incorporação de fabrico segundo a presente invenção.

A FIG. 15 apresenta uma vista esquemática de um passo de fabricação numa incorporação de fabrico segundo a presente invenção.

A FIG. 16 apresenta uma perspectiva isométrica de um produto parcialmente acabado numa incorporação do processo de fabrico segundo a presente invenção.

A FIG. 17 apresenta uma vista em planta de uma incorporação de um penso de entrega transdérmica de medicamento segundo a presente invenção.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção diz respeito á aplicação de agentes farmacêuticos através de uma superfície do corpo (por exemplo a pele) envolvendo o uso de um reservatório que incorpora o agente farmacêutico (ou medicamento) e opcionalmente outros ingredientes e tendo uma camada adesiva para manter o sistema de entrega sobre a superfície

do corpo de um indivíduo. Na presente invenção, a camada de barreira é usada para evitar que o material do reservatório com o medicamento na sua matriz entre em contacto com uma outra matriz no dispositivo.

Ao descrever a presente invenção, os termos que se seguem são usados como em baixo se indica. Conforme usadas nestas especificações e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um”, “uma” e “o” “a” incluem referências de plural a não ser que o conteúdo indica claramente o contrário.

Conforme aqui usado, o termo “transdérmico/a” diz respeito ao uso da pele, mucosa e / ou outras superfícies corporais como um portal para a administração de medicamentos por aplicação tópica do medicamento a essa superfície de modo a passar para o sistema circulatório. Essa passagem pode dar-se através duma superfície intacta (tal como a pele) sem feridas ou perfurações.

“Agente biologicamente activo” deve ser entendido no seu sentido mais alargado para significar qualquer material que tem a finalidade de produzir qualquer efeito biológico, benéfico, terapêutico, ou outro, aliviar dor ou servir como contraceptivo.

Como aqui usado, o termo “medicamento” diz respeito a qualquer material que tem a finalidade de produzir qualquer efeito biológico, benéfico, terapêutico, ou outro, aliviar dor ou servir como contraceptivo.

Como aqui usado, o termo “terapeuticamente eficiente” diz respeito à quantidade de medicamento ou à dosagem de administração do medicamento necessária para produzir o resultado terapêutico desejado.

## INCORPORAÇÕES

A FIG. 4 apresenta uma incorporação da presente invenção. O dispositivo de entrega transdérmica de medicamento 12 inclui um reservatório de medicamento 3 disposto sobre uma capa de fundo 2, e uma camada de pelar (remover) 5 (ou forro de libertação). Na aplicação, a camada de protecção ou forro de libertação 5 é removido e o dispositivo é aplicado de modo a que o reservatório seja aplicado à superfície do corpo. O reservatório 3 é uma matriz (transportador) que é apropriada para transportar o agente farmacêutico (ou medicamento) para entrega transdérmica. Uma outra camada de matriz (que pode ser uma camada adesiva) 6 é disposta mais distal do forro de libertação 5. A camada de matriz 6 pode ser uma camada para proporcionar adesão adequada a uma superfície do corpo na qual o dispositivo vai ser aplicado ou para proporcionar um outro agente para entrega na superfície do corpo, ou as duas coisas. Uma outra capa de fundo 10 é disposta na camada de matriz 6 ficando mais distal do forro de libertação 5. Como aqui usado, uma camada de matriz pode ser uma camada que contém um medicamento, um antagonista, ou pode ser simplesmente um adesivo.

Por motivos de clareza e de ilustração a seguir a camada de matriz 6 será referida como uma camada adesiva. Uma armação de barreira 14 é disposta entre a camada adesiva 6 e a capa de fundo 2 do reservatório 3. A FIG. 5 apresenta uma vista em planta da armação de barreira 14 e a FIG. 6 apresenta uma perspectiva isométrica da armação de barreira 14. A armação de barreira 14 tem a forma de uma armação e tem um perímetro exterior 16 e um perímetro interior 18, que define uma abertura de janela 20. A FIG. 7 é uma vista

em planta olhando-se desde a superfície do corpo para o dispositivo com o forro de libertação 5 removido para apresentar maior clareza no desenho. O reservatório 3 tem um perímetro exterior (ou borda) 22 que fica entre o perímetro interior 18 e o perímetro exterior 16 da armação de barreira 14. A largura (ou seja a distância entre o perímetro interior 18 e o perímetro exterior 16) da armação de barreira 14 é seleccionada tendo em consideração as características de fluxo a frio e o tempo de armazém previsto para o dispositivo, de tal modo que a armação de barreira impeça que material de fluxo a frio migre do reservatório para além do perímetro exterior 16. Como aqui usado, o termo "entre" significa apenas que qualquer coisa está numa posição intermédia a duas outras coisas e não significa necessariamente que esteja imediatamente adjacente a elas, ou em contacto com elas, a não ser que seja especificado como sendo esse o caso.

Os dispositivos médicos e os medicamentos têm tipicamente um período de tempo antes de chegar ao termo em que o dispositivo ou medicamento deve de preferência ser usado. Por exemplo, as inscrições regulamentares de um organismo governamental relevante para um dispositivo médico ou medicamento dariam indicação de tais períodos de tempo. Tais períodos de tempo podem ser considerados como sendo a vida de armazém de um dispositivo médico ou de um medicamento.

A camada adesiva sobreposta 6 é maior em área e em perímetro exterior do que a armação de barreira 14. Assim, a porção saliente 8 fora da armação 14 proporciona adesão à superfície do corpo. A capa de fundo 10 fica escondida pela camada adesiva saliente 6 e por isso não é ilustrada. As figuras não estão apresentadas à escala. As espessuras das diversas camadas são, de facto, relativamente finas e assim

o dispositivo é flexível e geralmente plano quando assente numa superfície plana. Por isso, quando se aplica pressão na superfície plana do dispositivo, seja durante a fabricação ou seja em uso, a área de vazão na janela é substancialmente preenchida de modo a que a camada adesiva 6 se pegue dentro da janela à capa de fundo 2.

A FIG. 8 apresenta uma outra incorporação em que um penso de entrega transdérmica de medicamento 24 tem camadas de matrizes e armações de barreira acamadas em progressão por passos. A camada de matriz, seja um reservatório ou um adesivo, tem uma capa de fundo agarrada à camada de matriz do lado distal à pele de modo que o lado da matriz fica virado para a pele. Cada camada de matriz tem a mesma área de superfície e um perímetro igual ao da capa de fundo correspondente. O penso 24 tem um adesivo saliente 6 fixo à capa de fundo 10. Mais próximo à pele está uma primeira camada de reservatório 23 com a sua capa de fundo 26 agarrada do lado da camada de reservatório 23 distal da pele. Um forro de libertação de remover (não apresentado para maior clareza no desenho, mas semelhante ao apresentado nas FIG. 3 e FIG. 4) está do lado do reservatório virado para a pele. Uma segunda camada de reservatório 28, com a sua capa de fundo 30, está disposta entre (embora não directamente agarrada ao) o adesivo saliente 6 (com a sua capa de fundo 10) e a primeira camada de reservatório 23 (com a sua capa de fundo 26).

Na FIG. 8, uma primeira armação de barreira 34 com uma abertura de janela 32 está disposta entre e agarrada à segunda camada de reservatório 28 e a primeira capa de fundo de reservatório 26. O perímetro exterior da segunda camada de matriz 28 é maior do que o perímetro exterior da primeira armação de barreira 34, que por sua vez é maior do que o perímetro exterior da primeira camada de reservatório



23. A primeira armação de barreira 34 tem um perímetro interior, que forma a primeira abertura de janela 32 e que é mais pequena do que o perímetro exterior do primeiro reservatório 23. Desta maneira, a primeira armação de barreira 34 tem um anel de área exposta 38 (ou seja, não tapada pela capa de fundo 26) em volta dos perímetros exteriores da primeira camada de reservatório 23 e a sua capa de fundo 26. Esta área exposta 38 pode, obviamente, ser tapada pelo forro de libertação antes de ser usada, ou tapada pela pele quando em uso. Esta área exposta 38 evita que o primeiro reservatório 23 migre até a uma posição de contacto com a segunda camada de reservatório 28.

A segunda camada de reservatório 28 tem um anel de área exposta 40 em volta dos perímetros exteriores da primeira armação de barreira 34 e da primeira camada de reservatório 23 tal que na aplicação à superfície do corpo pelo menos uma porção do anel da área exposta 40 faça contacto com a superfície do corpo para entrega de um agente da segunda camada de reservatório 28 até ao tecido através da superfície do corpo. O agente migra da parte mais central da segunda camada de reservatório 28 até à área exposta conforme a concentração do medicamento se altera com a entrega do agente.

Uma segunda armação de barreira 42 está disposta entre e agarrada à capa de fundo 30 da segunda camada de reservatório 28 e a camada adesiva saliente 6. Mais uma vez os perímetros dessas camadas têm uma relação em cascata semelhante à relação em cascata entre a segunda camada de reservatório 28, a primeira armação de barreira 34 e a primeira camada de reservatório 23. A camada adesiva

saliente 6 tem o maior perímetro exterior de todas as matrizes e adesivos.

A FIG. 9 apresenta uma incorporação em que uma segunda camada de reservatório de medicamento com um segundo medicamento não vai ser entregue durante o uso normal do dispositivo, nem entregue somente a uma dosagem lenta controlada. O dispositivo de arrastamento múltiplo 50 tem uma primeira camada de reservatório 23 com a sua capa de fundo 26, uma armação de barreira 34, e uma camada adesiva saliente 6, com a sua capa de fundo 10, semelhante às das incorporações das FIG. 4 e FIG. 8. No entanto, no dispositivo na FIG. 9, uma segunda camada de reservatório 52, com a sua capa de fundo 54, está disposta entre a camada adesiva saliente 6 e a primeira camada de reservatório 23. A capa de fundo 54 da segunda camada de reservatório 52 está agarrada à camada adesiva saliente 6. A segunda camada de reservatório 52 e a sua capa de fundo 54 estão rodeadas pela armação de barreira 34. Assim, a segunda camada de reservatório 52 fica totalmente isolada dentro da janela da armação de barreira 34. Este dispositivo é especialmente útil para conter arrastamento(s) antagonista(s) na segunda camada para contrabalançar o efeito de um primeiro medicamento na primeira camada de reservatório 23. Por exemplo, se o medicamento na primeira camada de reservatório 23 for um narcótico, por exemplo, fentanilo, um medicamento antagonista, por exemplo, naltrexona, pode ser incluído na segunda camada de reservatório. Nesta incorporação ou noutras semelhantes, no uso normalmente previsto, o utilizador não entra em contacto com o antagonista porque a segunda camada de reservatório 23 não está exposta. Se um indivíduo for exposto ao antagonista na segunda camada de reservatório 23, o antagonista iria então exercer um efeito fisiológico sobre o indivíduo. É somente quando o

dispositivo é sujeito a maus tratos, tal como extracção do fluído, ou força física como mastigação que o antagonista será libertado. Um forro de libertação no primeiro reservatório 23 não está ilustrado para fins de clareza no desenho. Em vez de um antagonista, pode ser colocado na segunda camada um agente contra maus tratos que tenha mau gosto (por exemplo amargo, picante, apimentado, ou outro gosto indesejável) ou que cause uma sensação desagradável (nauseabundo, etc.). Por exemplo, quando uma pessoa mastigue o dispositivo ou extraia um solvente do dispositivo, o agente dará a essa pessoa uma sensação muito desagradável.

Um método de fabrico e construção para um sistema que contém um agente contra-actuante oculto (antagonista) como se mostra na FIG. 9 poderá ser composto do seguinte, na suposição de se usar fentanilo e naltrexona-HCl como agonista e antagonista para fins ilustrativos:

A base de fentanilo é completamente dissolvida e misturada numa solução de solvente (tal como acetato etilo) e adesivo de poliacrilato tal como National Starch DURO-TACK 87-4287. A solução é formulada de modo que a concentração de fentanilo não exceda a solubilidade do fentanilo no polímero (cerca de 10%) depois de removido o solvente. A solução será revestida com uma capa de espessura uniforme sobre um filme de teraftalato de polietileno de silicona (forro de libertação PET revestido) com espessura de 1-5 mil (0.025 mm - 0.125 mm), ou semelhante. O forro e a solução de polímero de fentanilo são passados através de uma série de estufas para remover o solvente e formar um filme seco e uniforme, tipicamente com menos do que 5 mils (0.125 mm) de espessura. O filme seco é então laminado para um segundo forro sem revestimento PET para mais processamento.

A camada antagonista é produzida pela fundição de um polímero tal como acetato de vinil-etileno (EVA-9, EVA-22, EVA-40, etc.), etilino octeno (ENGAGE), ou polímero elastomérico semelhante e misturando naltrexona-HCl a uma concentração de 50 - 90%. A mistura é então mexida até ficar uniforme e extruída entre dois filmes tais como forros de PET, um dos quais terá revestimento de libertação.

[00050] Os dois filmes componentes serão cortados por matriz de corte e montados sobre um outro poli-isobutileno (PIB), poliacrilato, ou adesivo semelhante (78) sobre um filme de EVA/PET, fibra polimérica em estufa, (80) ou filme semelhante de sobreposição numa operação de conversão como se segue: As armações de barreira (84) são cortadas por matrizes de um filme PET com 0.5 - 5 mil (0.0125 mm - 0.125 mm) de espessura de tal modo que as bordas interior (18) e exterior (16) ficam respectivamente um pouco maior e um pouco mais pequena que a área alvo da matriz (23, 26) com espaçamento uniforme sobre o adesivo sobreposto (78). A naltrexona - EVA (52) no filme PET (54) é cortada ao tamanho alvo e colocada sobre o adesivo (6) dentro do extremo interior das armações (34). O forro com capa de libertação será removido neste passo da montagem.

[00051] O filme de matriz será cortado com o comprimento e a largura apropriada (23,26) e colocado por cima das armações de barreira (34), isolando totalmente o componente de naltrexona (52).

Se for desejado, uma armação de barreira adicional esta pode ser disposta entre a segunda camada de reservatório e a camada adesiva sobreposta. Isto é apresentado na FIG. 10, que por fins de clareza de ilustração apresenta uma camada de matriz e a sua capa de fundo correspondente como

uma camada única, representada pela camada de matriz. Na FIG. 10, uma segunda armação de barreira 58, com perímetro exterior maior do que a segunda camada de reservatório 62, separa a camada de sobreposição 60 e a segunda camada de reservatório 62. Com base no desenho em cascata acima descrito, podem ser incluídas mais camadas de matrizes e barreiras.

[00053] O reservatório do medicamento (agente farmacêutico) pode ser uma composição polimérica de fase única ou uma composição polimérica de fase múltipla, como foi dito anteriormente. Em algumas incorporações, mais do que um componente, por exemplo um medicamento e um melhorador de permeação, está presente e pode estar presente em quantidades acima da concentração de saturação. De preferência, a matriz completa, com medicamentos e outros ingredientes opcionais, é um material que tem as propriedades adesivas desejadas e nesse caso o reservatório 3 é formado usando-se um material polimérico farmacologicamente aceitável que possa proporcionar propriedade adesiva para aplicação na superfície do corpo.

As capas de fundo podem ser formadas de qualquer material apropriado para o fabrico de pensos de entrega transdérmica, tal como um material que respire ou é oclusivo, incluindo tecido, acetato de polivinílo, cloreto de polivinilideno, polietileno, polipropileno, poliuretano, poliéster, acetato de vinil etileno (EVA), tereftalato polietileno, tereftalato poliuretano, produtos de papel revestido, folha de alumínio e semelhantes e uma combinação dos mesmos. Nas incorporações preferidas, a capa de fundo inclui materiais de polietileno de baixa densidade (LDPE), materiais de polietileno de média densidade (MDPE) ou materiais de polietileno de alta densidade (HDPE) por exemplo SARANEX (Dow Chemical, Midland, Mich.). A capa de

fundo pode ser uma capa monolítica ou uma capa multilaminada. Nas incorporações preferidas, a capa de fundo é uma capa multilaminada que inclui camada não linear LDPE / camada linear LDPE / camada não linear LDPE. A capa de fundo tem de preferência uma espessura de cerca de 0.012 mm (0.5 mil) até cerca de 0.125 mm (5 mil); de maior preferência 0.025 mm (1 mil) até cerca de 0.1 mm (4 mil); ainda de maior preferência 0.0625 mm (1.5 mil) até cerca de 0.0875 mm (3.5 mil).

A finalidade da armação de barreira é a de separar os materiais, por isso os compostos activos, excipientes e polímeros dentro do sistema devem ter solubilidade ou permeabilidade insignificante no material de barreira. É desejável que o material de barreira sirva como alma de processamento durante a montagem, por isso força mecânica (ou seja não elástica) no sentido da alma pode ser desejável. Além disto, a armação de barreira pode ser usada como um ponto de separação em alguns desenhos de sistema, por isso pode ter uma capa de libertação de um lado ou dos dois lados da armação de barreira. Os materiais que podem ser usados para fazer uma armação de barreira incluem, por exemplo, filme de teraftalato de polietileno (PET), acetato polivinilo, cloreto de polivinilideno, polietileno, polipropileno, poliuretano, poliéster, tereftalato de polibutileno, produtos de papel revestido, folha de alumínio e semelhantes e qualquer combinação dos mesmos. A espessura da camada de barreira (por exemplo, armação de barreira) vai de preferência entre 0.012 mm (0.5 mil) e 0.125 mm (5.0 mil), com ou sem capa de libertação em qualquer dos lados. Podem ser usados outros materiais, desde que o agente activo ou melhorador de permeação seja insolúvel neles.

O reservatório ou matriz pode ser formado de materiais de reservatório do medicamento (ou do agente biológico activo) conforme conhecidos na arte. Por exemplo, o reservatório do medicamento é formado de um material polimérico em que o medicamento tem uma solubilidade razoável para o medicamento ser entregue dentro da quantidade desejada, tal como um poliuretano, copolímero de acetato vinil / etileno (EVA), acrilato, copolímero de bloco estirénico, e semelhantes. Nas incorporações preferidas, o reservatório 3 é formado de um adesivo sensível a pressão farmacologicamente aceitável, de preferência um adesivo à base de copolímero de acrilato, conforme descrito em baixo com mais pormenor.

O reservatório adesivo 3 pode ser formado de adesivos sensíveis a pressão normalizados. Exemplos de adesivos sensíveis a pressão conhecidos incluem, mas não estão limitados a, acrilatos, polisiloxanos, poli-isobutileno (PIB), estirénico, e semelhantes. Exemplos de adesivos com base de copolímeros em bloco estirénico incluem, mas não estão limitados a copolímeros em bloco estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímeros estireno-etilenebuteno-estireno (SEBS), e análogos em di-bloco dos mesmos. No geral, PIB tem solubilidade inferior para medicamentos do que os adesivos acrilatos. Assim, os polímeros acrilatos são preferíveis como a matriz para reservatórios de medicamento, mas tanto PIB como acrilatos são preferíveis como uma camada adesiva de sobreposição. O reservatório de medicamento, ou camada de matriz pode ter uma espessura de 0.025- 0.25 mm (1-10 mils), de preferência de 0.05-0.12 mm (2-5 mils), de maior preferência de 0.05-0.075 mm (2-3 mils).

Pretende-se que o material para a matriz no reservatório tenha uma solubilidade alta para o agente ser entregue

através da superfície do corpo, seja para agentes de medicamento terapêutico, seja para melhoradores de permeação para facilitar a entrega. Se o material do reservatório não proporciona adesividade suficiente para uso múltiplo diário múltiplo, a camada adesiva sobreposta deve ser feita com um material adesivo que tenha propriedades de adesão e coesão mais fortes para aplicações múltiplas diárias

Os materiais preferidos para fazer a camada adesiva de sobreposição ou do reservatório segundo a presente invenção incluem acrilatos, que podem ser um copolímero de diversos monómeros (monómero "macio", monómero "duro" e monómero "funcional"), ou misturas de copolímeros. Polímeros acrílicos proporcionam boa solubilidade para muitos agentes. Os polímeros acrílicos podem ser compostos de um copolímero ou terpolímero incluindo como exemplo pelo menos dois ou mais componentes seleccionados do grupo que inclui ácidos acrílicos, acrilatos alquilos, metacrilatos, monómeros secundários copolimerizáveis, ou monómeros com grupos funcionais. Monómeros funcionais são frequentemente usados para proporcionar a funcionalidade necessária, ou para melhorar as propriedades de coesão por meio de enxerto ou ligação cruzada. Exemplos de monómeros funcionais são ácidos, por exemplo ácido acrílico, ácido metacrílico e monómeros que contêm hidroxis tais como acrilato hidroxietilo, acrilato hidroxipropilo, acrilamidas ou metacrilamidas que contêm grupo amino e alcóois amino com grupo amino protegido. Grupos funcionais tais como metades iguais de ácido e hidroxilo podem também ajudar a aumentar a solubilidade dos ingredientes básicos (por exemplo medicamentos) no material polimérico. Monómeros "macios" e "duros" úteis adicionais incluem, mas não estão limitados a, acrilato metoxi-etil, acrilato etilo, acrilato butilo, metacrilato butilo, acrilato hexilo, metacrilato hexilo,



acrilato 2-etilbutilo, metacrilato 2 etilbutilo, acrilato iso-octilo, metacrilato iso-octilo, acrilato 2-etilhexilo, metacrilato 2-etilhexilo, acrilato decilo, metacrilato decilo, acrilato dodecilo, metacrilato dodecilo, acrilato tridecilo, metacrilato tridecilo, acrilato hidroxietilo, acrilato hidroxipropilo, acetato vinilo, acrilamida, metilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato dimetilaminoetilo, metacrilato dimetilaminoetil, acrilato tert-butilaminoetilo, metacrilato tert-butilaminoetilo, acrilato metoxietilo, metacrilato metoxietilo, e semelhantes. Exemplos adicionais de adesivos acrílicos apropriados na prática da invenção estão descritos em Satas, "Acrylic Adhesives, " Handbook of pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2<sup>a</sup>.ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989). Os adesivos acrílicos estão disponíveis comercialmente (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J.; Solutia, Mass.). Mais exemplos de adesivos com base em acrilato estão indicados a seguir, identificados como números de produtos fabricados por National Starch (Product Bulletin, 2000): Duro-Tak® 87-4098, 87-2287, 87-4287, 87-2051, 87-2052, 87-2054, 87-2196, 87-9259, 87-9261, 87-2979, 87-2510, 87-2353, 87-2100, 87-2852, 87-2074, 87-2258, 87-9085, 87-2525, 87-2825, 87-200A, 87-201A, 87-2194, 87-2677, 87-900A, and 87-9301. Duro-Tak® 87-2287 e 87-4287 são ambos adesivos poliméricos com composições de monómeros semelhantes: 5.2 % peso 2-hidroxietilo acrilato monómero cerca de 20-40 % peso acetato vinilo e cerca de 55-75 % peso 2-etilhexilo acrilato; e estes dois adesivos poliméricos são oferecidos solubilizados em acetato etilo em conteúdo de sólidos de cerca de 40-50 % peso. O adesivo Duro-Tak® 87-2287 é também mencionado em USPN 5,693,335.

Os polímeros acrílicos podem incluir polímeros de ligação cruzada e polímeros não de ligação cruzada. Os polímeros

podem ter ligação cruzada por meio de métodos conhecidos para proporcionar os polímeros desejados. Em algumas incorporações típicas, o adesivo na fase de aplicação à pele é um adesivo acrilato com uma temperatura de transição vítrea (Tg) inferior a  $-10^{\circ}\text{C}$ , de preferência de  $-10^{\circ}\text{C}$  até cerca de  $-30^{\circ}\text{C}$ , de maior preferência com uma Tg de cerca de  $-20^{\circ}\text{C}$  até cerca de  $-40^{\circ}\text{C}$ . O peso molecular do adesivo acrilato, expresso como peso médio (MW), vai de preferência de 25,000 até 10,000,000, ou de maior preferência de 50,000 até cerca de 3,000,000 e melhor ainda de 100,000 até 1,000,000 antes de quaisquer reacções de ligação cruzada. Com ligação cruzada, o MW pode aumentar mais, conforme é conhecido pelos envolvidos na arte da química de polímeros.

Como foi mencionado mais atrás, o(s) reservatório(s) pode(m) incluir uma composição de fase múltipla, ou uma composição polimérica de fase única, isenta de componentes não dissolvidos, contendo uma quantidade de medicamento suficiente para induzir e manter o efeito terapêutico desejado num ser humano durante pelo menos três dias. A presente invenção tem utilidade em relação à entrega de medicamentos dentro da vasta classe geralmente entregue através das superfícies corporais e membranas, incluindo a pele. Em termos gerais, isto inclui agentes terapêuticos em todas as áreas mais importantes, incluindo, mas não limitado a, inibidores ACE, hormonas adenohipófisis, agentes de bloqueio adrenérgico neural, esteróides adrenocorticais, inibidores de biosíntese de esteróides adrenocorticais, agonistas alfa-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, agonistas alfa-dois-adrenérgicas selectivos, analgésicos, antipiréticos e agentes anti-inflamatórios, androgénios, anestésias locais e gerais, agente anti-adictivos, anti-androgénios, agentes anti-

arritmicos, agentes anti-asmáticos, agentes anti-colinérgicos, agentes anti-colinesterases, anti-coagulantes, agente anti-diabéticos, agentes anti-diarrea, agentes anti-diuréticos, anti-eméticos e procinéticos, agente anti-epiléticos, anti-estrogénios, agente anti-fungais, agente anti-hipertensos, agentes anti-microbiais, agentes anti-migraine, agentes anti-muscarínicos, agentes anti-neoplásticos, agentes anti-parasíticos, agentes anti-Parkinson, agentes anti-plaquetários, anti-progestins, agentes anti-escizofrenia, anti-tussivos, agentes anti-virais, anti-depressores atípicos, azaspirodecanediones, barbituratos, benzodiazepinos, benzodiazides, agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-1-adrenérgicos selectivos, agonistas beta-2-adrenérgico selectivos, sais de biliare, agentes que afectam o volume e composição de fluídos corporais, butirofenonas, agentes que afectam a calcificação, bloqueadores de canais de cálcio, medicamentos cardiovasculares, catecolaminas e medicamentos simpatomiméticos, agonistas colinérgicos, reactivadores colinesterases, agentes contraceptivos, agentes dermatológicos, dipenilbutilpiperidinos, diuréticos, alcalóides de ergot, estrogénios, agentes bloqueadores gangliónicos, agentes estimuladores gangliónicos, hidanoines, agentes para o controlo de acidez gástrica e para o tratamento se úlceras pépticas, agentes hematopiéticos, histaminas, antagonistas histaminas, hormonas, antagonistas 5-hidroxitriptaminas, medicamentos para o tratamentos de hiperlipoproteinémia, hipnóticos e sedativos, agentes imuno-supressores, laxantes, metilxantinos, inibidores da monaminas oxidase, agentes bloqueadores neuromuscular, nitratos orgânicos, analgésicos e antagonistas opiodes, enzimas pancreáticas, fenotiazinas, progestinos, prostagandinos, agentes para o tratamento de

desordens psiquiátricas, retinóides, bloqueadores de canais de sódio, agentes para espasticidade e espasmos musculares agudos, succinimidas, tioxantinas, agentes trombolíticos, agentes tiroidianos, antidepressivos tricíclicos, inibidores de transporte tubular de compostos orgânicos, medicamentos que afectam a motilidade uterina, vasodilatadores, vitaminas e semelhantes, sós ou em combinação. Medicamentos básicos tais como opóidos, (por exemplo, fentanilo e análogos: alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil, e semelhantes), galantamina, e os sais de tais medicamentos básicos, são bastante apropriados para incorporação na matriz com o polímero acrilato. Medicamentos antagonistas para fentanilo, os seus análogos e os sais do mesmo incluem amifenazola, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorфина, nalorфина dinicotinato, nalmeфena, nadida, levalorфana, ciclozocina e sais farmacologicamente aceites dos mesmos. Tais antagonistas podem ser incluídos, por exemplo, numa segunda camada de reservatório na presente invenção, em que o segundo reservatório não está em contacto com a superfície do corpo. Agonistas narcóticos e os seus antagonistas, incluindo os seus sais, estéres, análogos funcionais e estruturais são conhecidos pelas pessoas com experiência da arte.

Conforme se indica mais acima, em algumas incorporações o reservatório ou o adesivo pode conter componentes adicionais tais como aditivos, melhoradores de permeação, estabilizadores, corantes, diluentes, plastificadores, agentes de pegamento, pigmentos, transportadores, enchimentos inertes, anti-oxidantes, excipientes, agentes de gelificação anti-irritantes, vasoconstritores, e outros materiais que são largamente conhecidos na arte transdérmica. Tipicamente, tais materiais estão presentes no reservatório abaixo da concentração de saturação.

A camada de protecção (ou forro de libertação) pode ser feita de um material polimérico que pode, como opção, ser metalizado. Exemplos de materiais poliméricos incluem poliuretano, acetato polivinilo, cloreto polivinilideno, polipropileno, policarbonato, poliestireno, polietileno, polietileno tereftalato, polibutileno tereftalato, papel e semelhantes e uma combinação dos mesmos. Nas incorporações preferidas, a camada de protecção inclui uma folha de poliéster siliconizada.

Uma larga variedade dos materiais que podem ser usados para fabricar as diversas camadas dos pensos de entrega de medicamento segundo esta invenção já foi descrita mais acima. Sendo assim, esta invenção contempla o uso de materiais diferentes dos especificamente revelados aqui, incluindo aqueles que podem, daqui para a frente, tornar-se conhecidos na arte como sendo capazes de desempenhar as funções necessárias.

#### Administração do medicamento

Quando é aplicada na pele, o medicamento no reservatório de medicamento do penso transdérmico difunde-se na pele, onde é absorvido na circulação sanguínea para produzir um efeito terapêutico sistémico. O início terapêutico depende de diversos factores, tais como a potência do medicamento, a solubilidade e a difusividade do medicamento na pele, a espessura da pele, a concentração do medicamento no local de aplicação na pele, a concentração do medicamento no reservatório de medicamento, e semelhantes (veja a U.S. Pat. No. 4,588,580 para uma discussão sobre as permeabilidades e potências relativas de fentanilo e análogos do mesmo). Tipicamente, é preferível que um paciente sinta um efeito apropriado dentro de poucas horas (por exemplo 3-6 horas) da aplicação inicial. No entanto,

isto tem significado somente na aplicação inicial. Nas aplicações seguintes repetidas, o medicamento residual no local de aplicação do penso é absorvido pelo corpo sensivelmente à mesma dosagem à qual o medicamento no penso novo é absorvido na área da aplicação nova. Assim, o paciente não deve sentir qualquer interrupção no efeito terapêutico, como por exemplo analgésia.

Quando se deseja um efeito terapêutico contínuo, o penso esgotado será removido e um penso novo será aplicado num ponto diferente. Por exemplo, o penso será repetidamente removido e substituído por um penso novo no fim do período de administração de modo a proporcionar um efeito terapêutico contínuo, tal como no uso de analgésicos para aliviar dores crónicas. Uma vez que a absorção do medicamento do penso novo ocorre geralmente à mesma doseamento que a absorção do medicamento residual pelo corpo no sítio anterior de aplicação do penso, os níveis sanguíneos continuam substancialmente constantes. Mais ainda, é considerado que as doses podem ser aumentadas ao longo do tempo e que o uso concorrente de outros medicamentos pode ocorrer de modo a satisfazer a necessidade de maior alívio.

Dependendo do medicamento a ser entregue, a administração de um penso pode ser mantida durante alguns dias, por exemplo pelo menos três dias, e até 14 dias, de preferência até 3 a 7 dias, sendo o regime de 3 a 4 dias considerado o mais preferido. Em certas incorporações preferidas, pelo menos 3%, mas nunca mais do que 40%, da quantidade total do medicamento no penso é administrada durante aproximadamente as primeiras 24 horas de uso; pelo menos 6%, mas nunca mais do que 50% da quantidade total do medicamento é administrado durante aproximadamente as primeiras 48 horas de uso; e pelo menos 10%, mas nunca mais do que 75%, da

quantidade total do medicamento é administrada durante o período de administração.

#### Métodos de Fabricação

Os dispositivos transdérmicos são feitos de laminados que são fabricados segundo uma metodologia conhecida. Em geral, numa incorporação, uma solução do material polimérico do reservatório, como foi descrito acima, é adicionado a um misturador, com as quantidades desejadas do medicamento, melhoradores de permeação e outros ingredientes que possam ser necessários. De preferência, o material polimérico do reservatório é um material acrilato que proporciona propriedades adesivas para o dispositivo de entrega transdérmica. Tipicamente, o material acrilato é solubilizado num solvente orgânico, por exemplo etanol, acetato etilo, hexano e semelhantes. O misturador é então activado durante um período de tempo de modo a se conseguir uma uniformidade aceitável dos ingredientes. O misturador é fixado por meio de peças de fixação a um molde de formação apropriado numa ponta de uma linha de formação / secagem de filme. O misturador é pressurizado usando-se nitrogénio para levar a solução ao molde de formação. Como opção, a solução é transferida para um tanque pressurizável. A solução é fundida como um filme molhado sobre uma tira de poliéster siliconizado em movimento. A tira é levada através de uma série de estufas de modo a evaporar o solvente de fundição para limites residuais aceitáveis. O filme seco de reservatório é então laminado para uma membrana de fundo seleccionada e o laminado é enrolado em rolos. No entanto, os materiais podem ainda ser misturados a seco e extruídos de modo a se produzir um laminado semelhante. Nas operações seguintes, o laminado é

processado ainda em conjunto com outro(s) laminado(s) de modo a resultar em pensos individuais que são cortados , separados e empacotados individualmente em bolsas de armazenagem. As pessoas conhecedoras da arte podem fazer laminados de reservatório de outros materiais.

A presente invenção é especialmente adaptada para práticas de fabricação em massa usando maquinaria mecanizada automatizada. Nestas práticas de fabricação, bobinas longas (que podem ser consideradas como tiras compridas) ou tiras de materiais laminados são alimentados através de zona de contacto entre rolos para mais laminação para completar a montagem e matrizes de corte e alinhamento. Para manuseamento mecânico prático, tais tiras podem ser consideradas como sendo contínuas. Assim, um material de reservatório, ou de matriz necessita de ter ligado a ele um fundo, ou qualquer espécie de material flexível mas forte (resistente e difícil de rasgar) para facilidade de transferência. Desta maneira, os rolos de materiais podem ser processados sem ser rasgados.

As FIG. 11 a 14 demostram como a produção em massa com máquinas, envolvendo processos de corte mecânico e repetitivo com matrizes de corte e processos de prensagem, é usada para fazer pensos exemplares, tais como os apresentados na FIG. 4. O corte mecânico repetitivo com moldes é feito em ciclos de movimento como na maioria de computadores ou em máquinas com processos controlados. Nesta incorporação do método, os moldes são moldes rotativos. As peças cortadas podem ser apanhadas por aspiração (ou vácuo). O material que sobra (que pode ter a forma de uma escada quando é retirada a peça central) é puxado para dentro de um tubo ascendente.



Tipicamente, a fabricação de um produto de uma incorporação semelhante àquela apresentada na FIG. 4 envolve dois laminados. A matriz de medicamento / adesivo está localizada entre um filme de PET e um forro de libertação num laminado. O laminado de sobreposição tem uma outra camada adesiva entre um fundo e um forro de libertação. Um filme de PET é usado também para a camada de barreira. Serão necessários quatro alimentadores, um para cada laminado, um para o filme de PET de barreira e um para o forro de libertação final. Nesta incorporação, são usados seis recolhedores, um para o forro temporário do laminado de sobreposição, um para as sobras da armação de barreira, um para o corte da borda do laminado de medicamento, uma para o forro temporário do laminado do medicamento / matriz, um para as sobras da peça de sobreposição e um para o produto final cortado. São usados quatro matrizes de corte para produzir o conjunto final como se segue.

A FIG. 11 apresenta uma vista esquemática de como uma matriz de corte rotativa de vácuo 72 em que um filme de PET 70 (alimentador #1) é alimentado até a uma estação de moldes 72 em que uma "armação" de barreira quadrada ou arredondada semelhante àquela apresentada nas FIG. 5 e FIG, 6 é cortada, transportada e colocada numa posição registada sobre o lado adesivo de um laminado de sobreposição. As armações de barreira não são apresentadas na FIG. 11 uma vez que são transportadas em volta do molde por vácuo. As sobras que restam 74 são retiradas do molde 72 pelo recolhedor #1.

Um laminado adesivo (que inclui um forro temporário de PET siliconizado a proteger um adesivo numa capa de fundo) é fornecido pelo alimentador #2 e o forro de libertação

temporário é retirado cortado de modo a resultar apenas numa tira contínua de adesivo num fundo. As sobras do forro de libertação são removidas pelo recolhedor #2 (não apresentado). A FIG. 12 apresenta a tira 76 do adesivo com uma camada adesiva 78 sobre uma capa de fundo 80 a ser alimentada para uma matriz de corte rotativa 82 que coloca as armações de barreira 84 do lado adesivo da tira 76, como se mostra na FIG. 13, formando uma tira de peças de sobreposição adesivas 86. A janela numa armação de barreira 84 permite vantajosamente que o material da camada adesiva 78 se agarre mais tarde ao fundo de uma unidade discreta cortada da camada de reservatório, facilitando assim a transferência e aplicação mecanizada da camada de reservatório.

Como se mostra na FIG. 14, uma tira contínua 88 da matriz medicamento / adesivo (reservatório) é alimentada (alimentador #3) a uma matriz de corte rotativa 90 para ser cortada e dividida por um separador 92 até à largura apropriada de modo que as tiras cortadas 94 possam ser separadas e alinhadas sobre a camada de sobreposição adesiva 86, que pode ser feita, por exemplo, de PIB. As bordas da tira contínua 88 são também cortadas de modo a resultar numa largura apropriada que facilita a formação das unidades adesivas que correspondem mais tarde às armações de barreira. A parte da borda é cortada e removida (recolhedor #3, que não é apresentada na FIG. 14).

A FIG. 15 apresenta como a tira do sistema é combinada com a tira adesiva de tiras divididas 94. O molde do sistema 96 corta a tira dividida 94 em unidades de sistema descontínuas do reservatório de medicamento e fundo com o comprimento desejado. As unidades de sistema descontínuas são levantadas do forro temporário sobre o qual eram transportadas. O forro temporário que sobra (não

apresentado no diagrama) é levado pelo recolhedor #4. As unidades descontínuas 101 do sistema de reservatório / fundo são então espaçadas, transferidas e laminadas ao forro final 100 do alimentador #4 (não apresentado).

Um rolo de laminar 98 aplica as unidades de reservatório de medicamento sobre o forro final 100 na camada adesiva sobreposta 86. As tiras do sistema (ou seja, as tiras com o reservatório de medicamento) e a tira de sobreposição são unidas de tal modo que as bordas do sistema fiquem dentro do centro das "armações" na peça de sobreposição. Uma vez que as armações de barreira 84 são unidades descontínuas espaçadas sobre a peça adesiva de sobreposição 86 a tira dividida 94 tem de espaçar os reservatórios de medicamento de maneira semelhante sobre o forro final 100 a partir do alimentador #4. Isto consegue-se ao ter somente contacto intermitente entre a tira dividida e o forro final no molde de corte 96. A tira do forro final é acelerada quando não está em contacto com o molde 96, e desacelerada para igualar a velocidade do molde de corte para duração de contacto, criando assim o espaçamento. Isto resulta numa tira 102 com unidades descontínuas 103 de reservatórios de medicamento 3 agarrada às capas de fundo 2 e às armações de barreira 84, que são apresentadas na FIG. 15. A tira 102 é então cortada com contacto leve pelo molde 104 através do adesivo de sobreposição de modo a definir as dimensões da peça de sobreposição e o excesso de adesivo é removido (recolhedor #5). A tira que resulta 106 é recolhida (recolhedor #6), e pode então ser cortada, alimentada entre duas tiras de material de protecção, vedada e cortada em bolsas individuais que contêm os dispositivos.

Os pensos podem ser feitos de tal maneira que haja somente uma ilha de matriz de reservatório num penso, semelhante ao penso na FIG. 4. No entanto, os sistemas de entrega

transdérmica de medicamento (pensos) podem ser cortados de tal maneira que podem estar presentes num único penso duas ou mais ilhas de matriz de reservatório, como se demonstra na FIG. 17 (que apresenta um exemplo de duas ilhas), que pode ser feito se a configuração da FIG. 16 for cortada de modo a incluir ilhas múltiplas. Entre as ilhas existe um espaço que permite que o adesivo da peça de sobreposição fique descoberto de modo a ajudar a adesão à pele. Quando um penso deste tipo é aplicado a um indivíduo, a área entre as matrizes activas proporciona adesão adicional, maximizando o contacto com a pele e por isso o fluxo. Este desenho aumenta o contacto médio com a pele para uso extenso de adesivos grandes e altamente carregados, em que a adesão geralmente diminui conforme os componentes saiam do sistema e / ou a humidade é absorvida.

#### Exemplos

Em baixo encontram-se exemplos de incorporações específicas para a execução da presente invenção. Os exemplos são oferecidos somente para fins ilustrativos e não há intenção de limitar de qualquer modo o alcance da presente invenção.

Exemplo 1. Aplicação de armação de barreira, em que o ingrediente farmacêutico activo é galantamina.

Uma solução adesiva de poliacrilato contendo galantamina é misturada com agentes melhoradores de fluxo tais como lauril pirolidona, ácido oléico, lauril lactato. O adesivo é um adesivo de National Starch Duro-tak® 87-4287 que é um produto de polimerização de vinil acetato, 2-etilhexil acrilato, e hidroxietil acrilato. A solução é formada como filme com aproximadamente 9 mils (0.225 mm) de espessura

sobre um filme de terepatalato polietileno siliconizado (Si-PET) com 2 mil (0.05 mm) ou 3 mil (0.075 mm) de espessura (também conhecido como forro de libertação) e seco segundo a tecnologia convencional. Uma vez removidos os solventes, o filme resultante tem aproximadamente 5 mils (0.125 mm) de espessura e tem aproximadamente 14 % peso de galantamina. O filme adesivo é então laminado ao lado de PET de um filme de fundo de 2mil de PET/EVA (etileno vinilo acetato). Todos os componentes dentro do adesivo de medicamento estão tipicamente abaixo das suas concentrações de saturação e são referidos como uma matriz.

Um filme adesivo de PIB é preparado em separado de um modo semelhante misturando 2 tipos de poli-isobutileno com polibuteno e crospovidona em heptano. A solução é formada como filme com aproximadamente 6 mils (0.15 mm) de espessura sobre um filme com 3 mil (0.075 mm) de espessura de Si-PET (PET revestido com silicone), seca até 3 mil (0.075 mm) como acima referido e laminada num tecido de poliéster entrelaçado.

Tanto o filme de matriz de medicamento como os filmes adesivos de PIB são montados simultaneamente numa máquina de conversão de tiras juntamente com um filme de PET sem revestimento com 1-2 mil (0.025 mm - 0.05 mm) de espessura do qual são cortadas as armações de barreira e um filme de Si-PET com 3 mil (0.075 mm) de espessura que será usado como o forro final do sistema.

Os passos que se seguem descrevem a ordem de montagem de um sistema individual, no entanto todos os passos ocorrem continuamente em diversos locais ao longo da máquina num processo de conversão de tira. O sistema de produto individual montado neste exemplo tem uma área de 48 cm<sup>2</sup>,

centrada numa armação de barreira, centrada num adesivo de PIB com 60 cm<sup>2</sup> tudo coberto por um forro de libertação.

1. O forro de libertação é pelado (removido) do laminado adesivo de PIB.
2. O filme de PET sem revestimento é alimentado numa matriz de corte rotativa, cortando tanto o perímetro interior como o perímetro exterior da armação nas dimensões desejadas. As dimensões do perímetro exterior e do perímetro interior da armação são aproximadamente  $\pm 0.1$  polegadas (2.54 mm) do perímetro da área activa (ou seja a área do reservatório de medicamento) do produto acabado.
3. A armação e o centro são transportados por vácuo em volta da matriz de corte rotativo onde a peça de centro é soprada e removida por um segundo vácuo.
4. A armação que fica é transferida para a superfície adesiva do filme de PIB do passo 1.
5. A matriz de medicamento é dividida e separada de modo a alinhar com as armações na tira de PIB.
6. As tiras de matriz de medicamento são passadas através de uma matriz de corte rotativa em que os sistemas são cortados com corte leve (cortes através do fundo e da matriz de medicamento, mas não do forro) e individualizados na tira e transportados por vácuo em volta da matriz de corte rotativo onde o sistema é colocado sobre o forro final com um espaçamento consistente com as armações de barreira no adesivo de sobreposição.

7. A tira do sistema é laminada à tira de PIB com os sistemas colocados sobre os centros das armações.

8. O molde de corte final do sistema corta o fundo de PIB e remove o excesso do adesivo de sobreposição.

9. A tira de produto é então recolhida e fica pronta para embalagem.

Exemplo 2. Aplicação de inserção de armação de barreira com fentanilo.

[00083] É misturada uma solução adesiva que contém fentanilo (API). O adesivo é um adesivo de National Starch Duro-tak® 87-4287. A solução é formada como filme até aproximadamente 4 mils (0.1 mm) de espessura sobre um filme de Si-PET com 3 mil (0.075 mm) e seca segundo a tecnologia convencional. Uma vez removido o solvente, o filme que resulta tem aproximadamente 2 mils (0.05 mm) de espessura e consiste de aproximadamente 8% de fentanilo. O filme adesivo é então laminado a um filme de PET com 2 mil sem revestimento.

Um segundo filme adesivo (PIB) é preparado de modo semelhante ao exemplo anterior e laminado a um forro de libertação com 1mil (0.025 mm). O forro de 1 mil é então removido e o adesivo é laminado ao forro de 2 mil do laminado da matriz de medicamento.

Um filme antagonista é preparado em separado por fusão e extrusão de uma mistura de naltrexona e EVA. Os componentes são adicionados continuamente na relação de peso correcta a um extrusor que aquece e mexe a mistura para formar um fluido homogéneo. O líquido é passado através de uma matriz ranhurada para uma tira de Si-PET em movimento com 3

mil (0.075 mm) de espessura, uma tira de Si-PET com 1 mil (0.025 mm) de espessura é laminada e o filme é arrefecido e calandrado para formar um sólido com a espessura desejada.

Tanto o filme da matriz de medicamento como o filme antagonista são montados ao mesmo tempo numa máquina de conversão de tiras com um filme de PET com 1 - 2 mil (0.025 mm a 0.05 mm) sem revestimento donde são cortadas as armações de barreira e um filme de PET/EVA com 2 mil que será usado como o forro final do sistema.

Os passos que se seguem descrevem a ordem de montagem de um sistema individual, no entanto todos os passos ocorrem continuamente em diversos locais ao longo da máquina num processo de conversão de tiras. O sistema montado neste exemplo consiste de uma área activa com 40 cm<sup>2</sup>, centrada numa armação de barreira que contém uma área antagonista com 20 cm<sup>2</sup> coberta com um filme de fundo em PET/EVA.

1. O forro de libertação é pelado (removido) do lado do adesivo PIB do laminado da matriz de medicamento.
2. O PET sem revestimento é alimentado através de uma matriz de corte rotativa, cortando tanto o perímetro interior como o perímetro exterior da armação nas dimensões desejadas, no espaçamento do produto acabado. As dimensões exteriores da armação são aproximadamente 0.2 polegada (0.51 cm) mais pequenas do que a área activa do produto acabado. As dimensões interiores são aproximadamente 0.2 polegada (0.51cm) mais pequenas do que as dimensões exteriores da armação.
3. A armação e o centro são levados por vácuo em volta da matriz de corte rotativo onde a peça de centro é soprado e removida por um segundo vácuo.



4. A armação que fica é transferida para a superfície adesiva do filme de PIB do passo 1.

5. O filme antagonista é dividido e separado de modo a alinhar com as armações na tira da matriz de medicamento.

6. O forro com 3 mil (0.075 mm) é removido do filme antagonista.

7. O filme antagonista é transportado através de uma matriz de corte rotativa onde os sistema são individualizados da tira e transferidos por vácuo até aos centros das armações na tira de armação adesiva do passo 4 (O forro de 1 mil que fica contacta com o adesivo).

8. O lado de filme de fundo de PET/EVA é laminado por cima do lado da naltrexona / armação do sistema.

9. Uma matriz de corte final de sistema de corte leve passa através do filme de fundo e segue para baixo através da matriz de medicamento até ao filme de Si-PET de 3 mil para a dimensão final do sistema. As sobras são então recolhidas.

10. A tira de produto é então recolhido por um recolhedor e fica pronta para embalagem.

Exemplo 3. Um sistema transdérmico de galantamina com ilhas de matriz de galantamina

O sistema de produto individual montado neste exemplo tem duas áreas activas (ilhas) de 20cm<sup>2</sup> centradas sobre armações de barreira, espaçados por igual sobre um adesivo de PIB com 60cm<sup>2</sup>, tudo coberto por um forro de libertação.

Um sistema de galantamina transdérmica vai ser feito por meio da construção apresentada nas FIGs. 16 e 17. Armações e matrizes múltiplas com galantamina são montadas num sistema único para aplicação a um paciente, por exemplo, com uma configuração como a apresentada nas FIGs. 16 e 17. Este desenho aumenta o contacto médio com a pele para uso extenso de adesivos grandes e altamente carregados, em que a adesão geralmente diminui conforme os componentes deixam o sistema e / ou a humidade é absorvida. A área entre as matrizes activas proporciona adesão adicional, maximizando o contacto com a pele e por conseguinte o fluxo.

Galantamina é misturada numa solução de solvente (acetato etilo) e adesivo poliacrilato tal como National Starch DURO-TAK 87-4287 com melhoradores de permeação. A solução é formulada de modo que a concentração de galantamina é cerca de 5 % peso e não excede a sua solubilidade no polímero depois do solvente ser removido. A solução é aplicada com uma espessura uniforme sobre um filme de tereftalato polietileno silicone (forro de libertação com revestimento de PET) ou semelhante com 5 mil (0.125 mm) de espessura. O forro e a solução de polímero galantamina são passados através de uma série de fornos para remover o solvente, formando um filme uniforme seco com menos do que 5 mil (0.125 mm) de espessura. O filme seco é então laminado sobre um segundo forro de PET sem revestimento para mais processamento. O filme de componente activo é cortado por matriz e montado sobre um outro adesivo de poli-isobutileno (PIB) (embora possam ser usados outros adesivos, por exemplo poliacrilato, ou semelhante) (78) sobre um filme de EVA / PET de sobreposição (80) numa operação de conversão como se segue:

As armações de barreira (84) são cortadas por matriz de um filme de PET com 1 mil (0.025 mm) de espessura de tal modo que as bordas interior (18) e exterior (16) são maiores e mais pequenas em 0.15 cm do que a área matriz alvo (3) e são espaçadas segundo as necessidades de adesão sobre o adesivo de sobreposição (78), neste exemplo espaçados de 5.15 cm.

O filme da matriz é cortado com o comprimento e largura apropriados, 4,5 x 4,5 cm, e colocado por cima das armações de barreira (84). O forro de libertação revestido da camada matriz é removido neste passo de montagem e substituído por um sistema final de forro de libertação maior (não apresentado na figura), que cobre todos os componentes do sistema. O sistema montado é então cortado a molde ao tamanho apropriado com dois reservatórios de contacto com a pele separados sobre um penso individual para aplicação a um paciente.

A prática da presente invenção emprega, se não houver indicação de contrário, métodos convencionais usados no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e conhecidos pelas pessoas com experiência na arte. Incorporações da presente invenção têm sido especificamente descritos. As incorporações têm a finalidade de ilustrar, e não restringir, em todos os aspectos a presente invenção. Deve ser entendido que várias combinações e permutações de diversas partes e componentes dos esquemas aqui revelados podem ser implementadas por uma pessoa conhecedora da arte sem se desviar do campo da presente invenção. Por exemplo, embora as figuras apresentem a armação de barreira como sendo um anel fechado, pode introduzir-se intervalos no anel. Todas as patentes USA e as publicações de patentes USA aqui citadas são incorporadas na sua totalidade por referências aqui feitas.

Lisboa, 25 de Novembro de 2010

## REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora muito cuidado tenha sido tomado na compilação das referências, erros e omissões não podem ser excluídos e o EPO nega qualquer responsabilidade neste sentido.

### Documentos de Patente citados na descrição

US 3598122 A

US 3598123 A

US 4379454 A

US 4286592 A

US 4314557

US 4568343 A

US 20030026829 A

WO 2005018517 A

US 5370924 A

US 4588580 A

### Literatura citada na descrição

Acrylic Adhesives. Handbook of pressure - Sensitive Adhesive Technology. 1989, 396-456

## REIVINDICAÇÕES

1. Um dispositivo (12) para a administração de um agente farmacêutico a um indivíduo através de uma superfície do corpo, constituído de:

a) um reservatório (3) tendo uma primeira matriz incluindo pelo menos um agente farmacêutico numa primeira matriz e tendo o reservatório um perímetro exterior;

b) uma primeira capa de fundo (2) fixa ao reservatório e substancialmente impermeável ao agente farmacêutico;

c) uma camada de segunda matriz (6) (segunda camada de matriz) permeável ao agente farmacêutico, tendo a segunda camada de matriz um perímetro exterior de segunda camada de matriz; e

d) uma camada de barreira (14) disposta entre o reservatório e pelo menos parte da camada da segunda matriz, sendo a camada de barreira composta de uma armação de barreira com um perímetro exterior e um perímetro interior, e com o perímetro interior a definir uma abertura de janela com uma área em vazio, sendo o perímetro exterior do reservatório mais pequeno do que o do perímetro exterior da camada de barreira e o perímetro exterior da segunda camada de matriz maior do que o perímetro exterior da camada de barreira e sendo essa camada de barreira feita de um material que é substancialmente impermeável ao agente farmacêutico.

2. O dispositivo da reivindicação 1 em que a camada de barreira tem uma janela através da qual pelo menos uma das

matrizes e a primeira capa de fundo podem estender-se para se agarrarem uma à outra.

3. O dispositivo de qualquer das reivindicações 1 a 2 em que a camada de barreira tem uma janela através da qual pelo menos uma das matrizes e a primeira capa de fundo podem estender-se para se agarrarem uma à outra e em que a segunda matriz é um adesivo, em que o reservatório e a primeira capa de fundo têm bordas à face e pelo menos uma das bordas da primeira capa de fundo tem material da primeira matriz que a ela adere.

4. O dispositivo de qualquer das reivindicações 1 a 3 composto de uma segunda capa de fundo fixa à segunda camada de matriz e posicionado mais distal do reservatório, tendo a segunda capa de fundo um perímetro exterior de uma segunda capa de fundo e em que a primeira capa de fundo tem um perímetro exterior de primeira capa de fundo mais pequeno do que o perímetro exterior da segunda capa de fundo.

5. O dispositivo de qualquer das reivindicações 1 a 4 em que a primeira matriz é constituído de um polímero acrilato em que o agente farmacêutico é solúvel.

6. O dispositivo de qualquer das reivindicações 1 a 5 composto de uma segunda capa de fundo fixa à segunda camada de matriz e posicionada mais distal ao reservatório e em que a segunda matriz é um adesivo que pode aderir à superfície do corpo, mantendo aí o dispositivo durante 2 dias ou mais.

7. O dispositivo de qualquer das reivindicações 1 a 6 em que a segunda camada de matriz contém um segundo agente farmacêutico.

8. O dispositivo de qualquer das reivindicações 1 a 7 composto de uma terceira matriz fixa a uma terceira capa de fundo, tendo a terceira capa de fundo um perímetro exterior de terceira capa de fundo, tendo a terceira matriz um perímetro exterior de terceira matriz do mesmo tamanho que o perímetro exterior da terceira capa de fundo, mas maior que o perímetro exterior da camada de barreira, sendo a terceira matriz disposta intermédia ao reservatório e a segunda camada de matriz e em que a terceira matriz contém um outro agente farmacêutico.

9. O dispositivo de qualquer das reivindicações 1 a 8 composto de uma terceira matriz agarrada a uma terceira capa de fundo, tendo a terceira capa de fundo o perímetro exterior da terceira capa de fundo, tendo a terceira matriz o perímetro exterior da terceira matriz do mesmo tamanho que o perímetro exterior da terceira capa de fundo, mas mais pequena do que a janela da camada de barreira, sendo a terceira matriz disposta intermédia ao reservatório e à segunda camada de matriz e estendida para dentro da janela de modo a fixar-se à primeira capa de fundo em que a terceira matriz contém um segundo agente farmacêutico.

10. Um método de fazer um dispositivo para a entrega de um agente farmacêutico a um indivíduo através de uma superfície do corpo, composto de:

a. uma camada de reservatório e uma primeira capa de fundo cortadas de uma primeira tira, tendo a camada de reservatório uma primeira matriz que inclui pelo menos um agente farmacêutico na primeira matriz, sendo a primeira capa de fundo substancialmente impermeável ao agente farmacêutico, sendo a camada de reservatório fixa à



primeira capa de fundo e com um perímetro exterior de reservatório; e

b. uma camada de barreira intermédia adesivamente fixa à camada de reservatório e a pelo menos parte de uma segunda camada de matriz numa segunda tira, sendo a segunda camada de matriz permeável ao agente farmacêutico, tendo a segunda camada de matriz um perímetro exterior de segunda camada de matriz, sendo a camada de barreira feita de um material que é substancialmente impermeável ao agente farmacêutico e sendo a camada de barreira composta de uma armação de barreira com um perímetro exterior e um perímetro interior, onde o perímetro interior define uma abertura de janela com uma área em vazio, sendo o perímetro exterior da segunda camada de matriz maior do que o perímetro exterior da camada de barreira, sendo o perímetro exterior do reservatório mais pequeno do que o perímetro exterior da camada de barreira.

11. O método da reivindicação 10 constituído de uma janela cortada na camada de barreira, e fixar a camada de barreira de tal modo que pelo menos uma das matrizes e a primeira capa de fundo possam estender-se através da janela para se agarrarem uma à outra, sendo a primeira capa de fundo disposta intermédia à segunda camada de matriz e ao reservatório.

12. O método de qualquer das reivindicações 10 a 11 composto de cortar de uma segunda tira a segunda camada de matriz fixa a uma segunda capa de fundo, tendo a segunda capa de fundo um perímetro exterior de segunda capa de fundo e cortando a primeira tira de modo que a primeira capa de fundo tem um perímetro exterior de primeira capa de fundo que é mais pequeno do que o perímetro exterior da segunda capa de fundo.

13. O método de qualquer das reivindicações 10 a 12 composto de alimentar uma tira de material de camada de reservatório e material de primeira capa de fundo num sistema de corte por matriz e alimentar no sistema de corte uma tira de material da segunda camada de matriz com material da segunda capa de fundo a uma velocidade diferente, cortando a tira de material da camada de reservatório em camadas de reservatório discretas e fixando as camadas de reservatório discretas na tira de material de segunda camada de matriz de modo que as camadas de reservatório descontínuas sejam espaçadas sobre a tira de material da segunda camada de matriz.

14. O método de qualquer das reivindicações 10 a 13 em que a primeira tira e a segunda tira são cortadas mecanicamente por uma máquina que corta em ciclos de movimento de produção em massa e em que o reservatório e a primeira capa de fundo têm bordas à face com o resultado que pelo menos uma das bordas da primeira capa de fundo tem agarrada a ela material da primeira matriz antes do dispositivo ser aplicado a um indivíduo.

15. O método de qualquer das reivindicações 10 a 14 em que a segunda camada de matriz contém um segundo agente farmacêutico.

16. O método de qualquer das reivindicações 10 a 15 composto de cortar de uma terceira tira uma terceira camada de matriz fixa a uma terceira capa de fundo de tal modo que a terceira capa de fundo tenha um perímetro exterior de terceira capa de fundo e dispondo a terceira camada de matriz intermédia à camada de reservatório e à segunda camada de matriz, tendo a terceira camada de matriz um perímetro exterior de terceira camada matriz do mesmo tamanho do que o perímetro exterior da terceira capa de

fundo, mas maior do que o perímetro exterior da camada de barreira e em que a terceira camada de matriz contém um outro agente farmacêutico.

Lisboa, 25 de Novembro de 2010

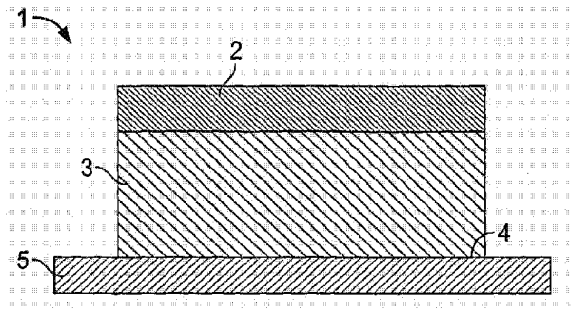


FIG. 1

(Arte Anterior)

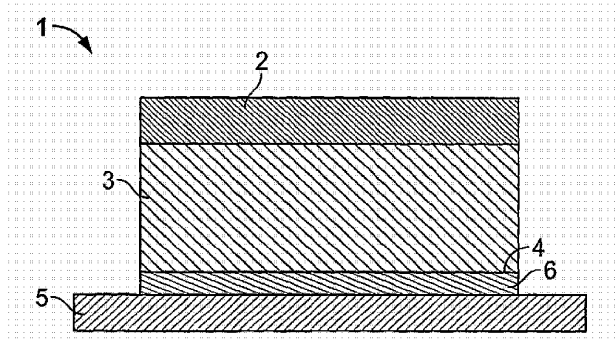


FIG. 2

(Arte Anterior)

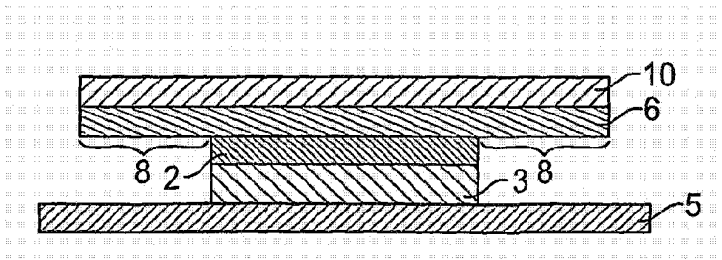


FIG. 3

(Arte Anterior)

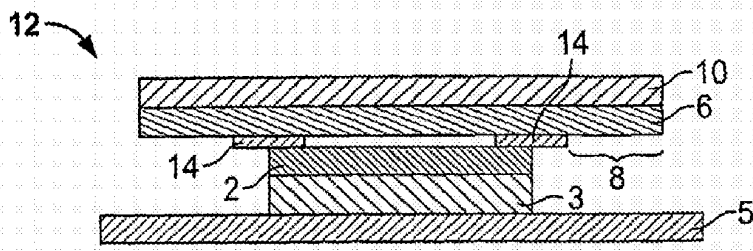


FIG. 4

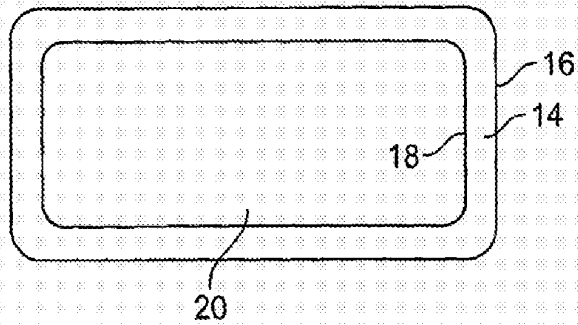


FIG. 5

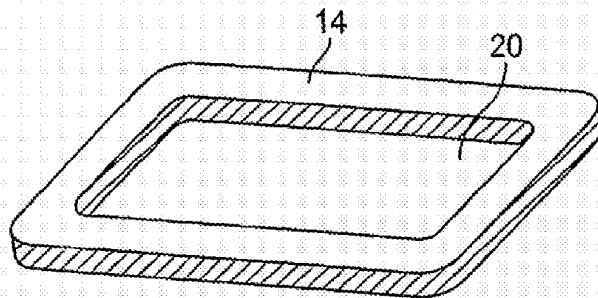


FIG. 6

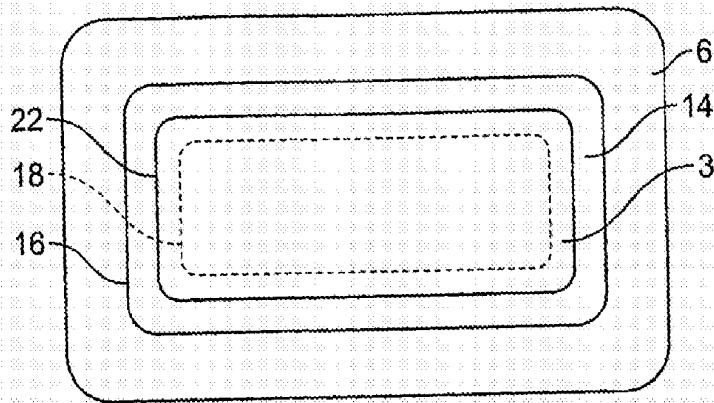


FIG. 7

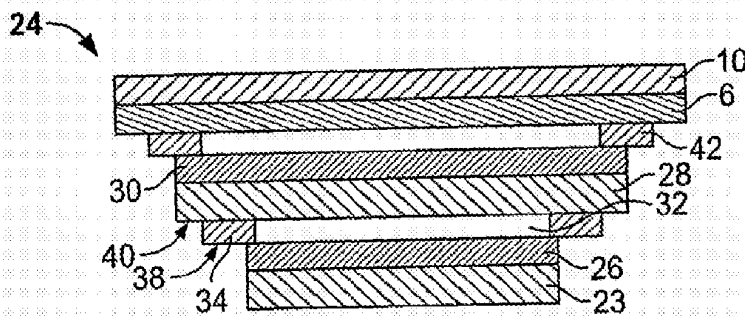


FIG. 8

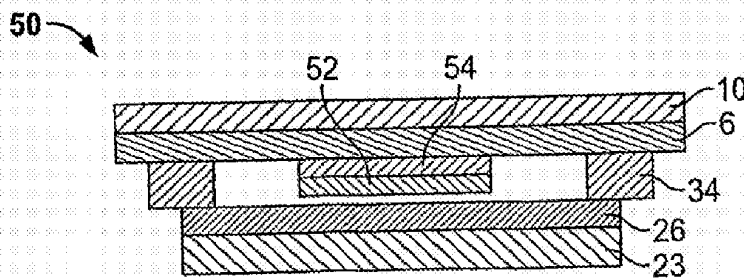


FIG. 9

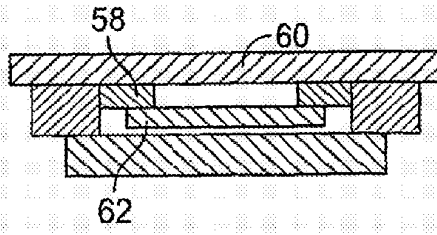


FIG. 10

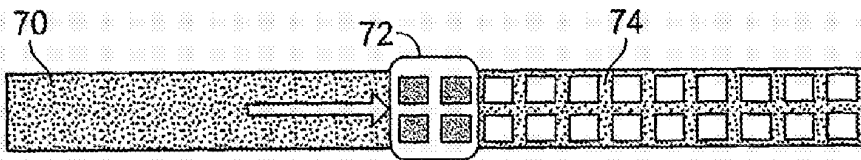


FIG. 11

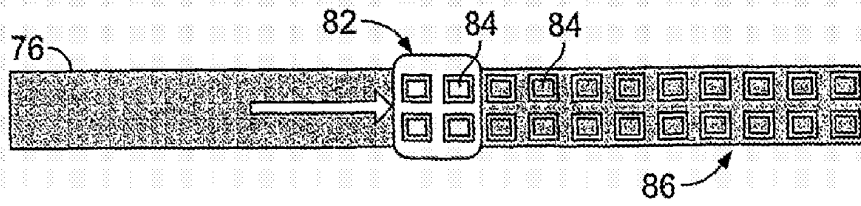


FIG. 12

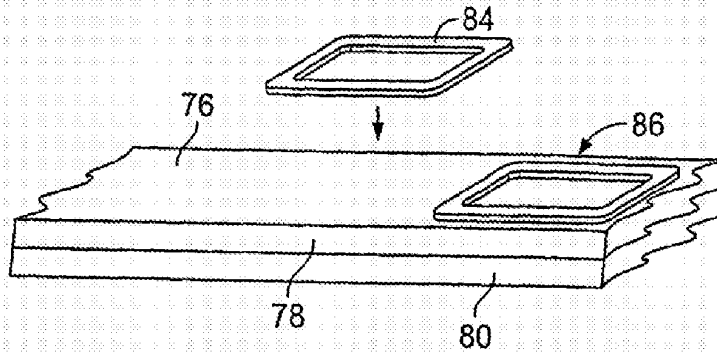


FIG. 13

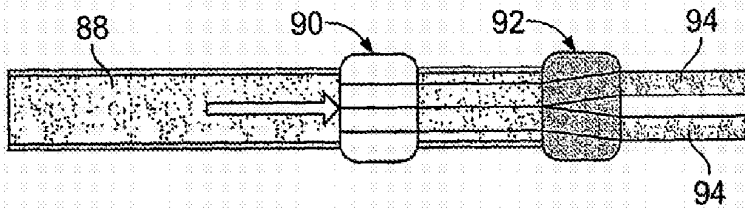


FIG. 14

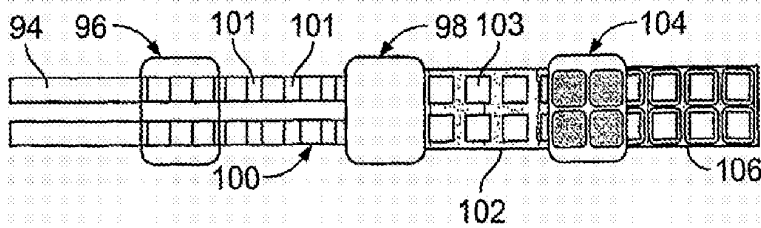


FIG. 15



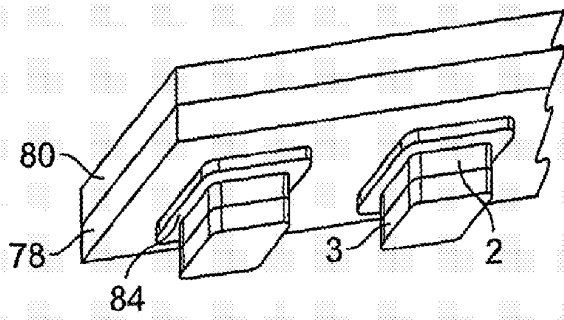


FIG. 16

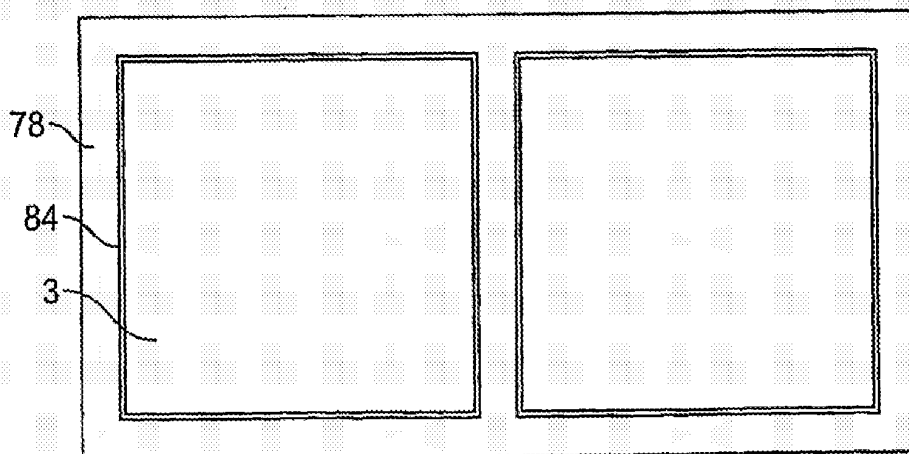


FIG. 17