



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 93430 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61M037/00 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.03.14	(73) <i>Titular(es):</i> LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG IRLICHER STRASSE 55 5450 NEUWIED 12 DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.03.15 DE 3908431	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.11.07	(72) <i>Inventor(es):</i> WALTER MULLER DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 03/96 1996.03.01	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO PARA A PARA A AMINISTRAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS EM FASES E SUA UTILIZAÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO LOCAL OU SÍSTEMICA DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.430

NOME: LTS LOHMANN Therapie-Systeme GmbH & Co.KG.,
alemã, com sede em Irlicher Str. 55, 5450
Neuwied 12, República Federal da Alemanha,

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de um sistema terapêutico transdérmico para a administração de substâncias activas em fases e sua utilização para a administração local ou sistêmica de substâncias activas"

INVENTORES: Dr. Dipl.-Chem. Walter Müller,

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

República Federal da Alemanha, em 15.03.1989, sob o Nº P 39 08 431.0-45,

LTS LOHMANN Therapie-Systeme GmbH & Co.KG

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM SISTEMA TERAPÊUTICO TRANS-
DÉRMICO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS EM FASES
E SUA UTILIZAÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO LOCAL OU SISTÊMICA DE
SUBSTÂNCIAS ACTIVAS"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de um sistema transdérmico para a administração de substâncias activas em fases e à sua utilização para a administração local ou sistémica de substâncias activas em medicina humana ou em veterinária e em cosmética.

Os sistemas terapêuticos transdérmicos têm conquistado entretanto um lugar sólido no tratamento das mais diversas doenças. A sua vantagem principal reside no facto de, evitando a passagem primária através do fígado que tem lugar inevitavelmente no caso das substâncias activas administradas por via oral, a substância activa poder, depois de permeação através da pele, entrar em acção sistemicamente e poder conseguir-se, mediante uma colocação apropriada do sistema, um nível de teor muito constante no plasma. Isto é especialmente importante no caso das substâncias activas que possuem um tempo de semitransformação curto e em que, portanto, se torna necessária uma administração constante da substância activa.

Como o sistema é aplicado externamente, pode desempenhar desta forma a função pretendida sem sofrer modificações durante longos intervalos de tempo - em alguns sistemas à venda no comércio, durante uma semana. Isto é impossível no caso dos sistemas de administração por via oral porque, devida à acção da digestão, as substâncias activas abandonaram o organismo no máximo depois de um dia.

Estes sistemas transdérmicos consistem usualmente numa camada posterior impermeável à substância activa, num reservatório de substância activa, num dispositivo de fixação para a fixação do sistema sobre a pele e numa folha de protecção retirável para a protecção do lado da pele do sistema. Uma forma de realização preferida do dispositivo de fixação consiste em o lado da pele do sistema ser dotado pelo menos parcialmente com um auto-adesivo.

Nesses sistemas, o reservatório pode ter a forma de um pequeno saco, que contém a substância activa no estado líquido ou dissolvida ou ser uma estrutura do tipo de folhas que contém a substância activa numa formulação que contém polímeros.

Os sistemas mencionados em último lugar são conhecidos como "sistemas de matriz" e todas as indicações que se seguem referem-se a sistemas deste tipo.

Se o reservatório de um tal sistema de matriz consistir numa camada única homogênea e entre o lado de aplicação do reservatório voltado para a pele e a própria pele não existirem outras camadas que controlem a administração de substância activa, então o sistema controla a libertação da substância activa, se a matriz estiver sobre-saturada em substância activa, de acordo com a equação 1 ou, se não for esse o caso, de acordo com a equação 2:

EQUAÇÕES 1

$$Q = (D_{DR} * [C_{DR} - C_{SDR}] * C_{SDR} * t) \quad (\text{Equação 1})$$

$$Q = 2 * C_{DR} * (D_{DR} * t / 3,14) \quad (\text{Equação 2})$$

nas quais

o símbolo Q representa a quantidade de substância activa libertada até ao instante t ;

o símbolo t representa o tempo;

o símbolo D_{DR} representa o coeficiente de difusão da substância activa na matriz;

o símbolo C_{DR} representa a concentração da substância activa no reservatório; e

o símbolo C_{SDR} representa a solubilidade de saturação da substância activa no reservatório.

Como Q é directamente proporcional à raiz quadrada do tempo, estas equações designam-se também como equações que representam a lei da raiz quadrada de t . A libertação de substância activa nestes sistemas não é constante e diminui rapidamente com o tempo.

Se se pretender uma libertação constante da substância activa, isto pode conseguir-se por utilização das chamadas membranas de controlo.

Um tal sistema consiste numa camada posterior, no reservatório da substância activa, na membrana de controlo, numa camada adesiva para a fixação do sistema na pele e numa folha de protecção retirável.

A libertação de substância activa é controlado pela equação 3

EQUAÇÃO 2

$$-D / l * t$$

$$Q = C_0 * e \quad \text{(EQUAÇÃO 3)}$$

na qual

o símbolo C_0 representa a concentração inicial de substância activa;

o símbolo D representa o coeficiente de difusão da substância activa através da membrana; e

o símbolo l representa a espessura da membrana.

Em alguns grupos de substâncias activas, no entanto, podem ser pelo contrário indesejadas taxas de libertação constantes e níveis no plasma constantes. Isso acontece, por exemplo, com agentes que influenciam a pressão do sangue e a circulação, agentes tranquilizantes e soporíferos, psicofármacos, agentes analgésicos, substâncias activas contra a angina de peito, agentes anti-asmáticos e as substâncias que aliviam efeitos da habituação, como da nicotina, por exemplo.

No caso destas substâncias, é vantajoso poder atingir-se teores no plasma que se adaptem às necessidades.

Algumas substâncias activas são administradas não continuamente, mas apenas em caso de necessidade em intervalos de tempo o mais possível muito grandes. Uma dessas substâncias que já se encontra no mercado sob a forma de um sistema transdérmico é, por exemplo, a escopolamina, que é utilizada contra perturbações provocadas por viagens.

Outras substâncias activas em que é conveniente uma tal utilização ocasional são, por exemplo, os agentes analgésicos, psicofármacos, tranquilizantes, agentes soporíferos ou agentes que reprimem o apetite.

No caso da aplicação transdérmica dessas substâncias activas, o sistema transdérmico deve provocar um fluxo de substância activa variável ao longo do tempo de aplicação através da pele, em que se utiliza uma dose inicial que origina uma rápida entrada de substância activa e uma dose de manutenção para se obter uma constância suficientemente longa ou uma diminuição previamente programada do teor no plasma.

Na patente de invenção europeia EP-A-0 227 252, já se descreveu um sistema terapêutico transdérmico para a resolução deste problema. Neste caso, a substância activa existente no reservatório é apenas posta em contacto com uma quantidade tal de agente acelerador de penetração que a penetração acelerada só se verifica durante uma fase inicial definida da administração. Neste caso, constitui um inconveniente o facto de que, para cada substância activa, se tenha de encontrar um agente acelerador da penetração apropriado.

Uma outra maneira de resolver o problema é reivindicada no pedido de patente de invenção alemã publicado para inspecção pública DE-OS 36 42 931. Neste caso, prevêem-se pelo menos duas

câmaras do adesivo que estão colocadas uma ao lado da outra e separadas uma da outra, com diferentes concentrações de substância activa, de modo que, na primeira fase de aplicação, a libertação da substância activa de ambas as câmaras origina uma elevada dose inicial, enquanto depois do esvaziamento das câmaras com a concentração de substância activa menor, apenas as câmaras com uma elevada concentração de substância activa provocam a sua libertação e, por consequência, originem doses de manutenção pequenas. Este sistema é dispendioso por causa da construção das câmaras e requer medidas especiais relativamente à regulação das diferentes concentrações existentes nas câmaras.

Constitui, portanto, um objectivo da presente invenção proporcionar um adesivo como sistema terapêutico para a administração de substâncias activas sobre a pele com a libertação da substância activa em fases, de modo que se evite a presença obrigatória de um agente acelerador da penetração e que, em relação ao actual estado da técnica, permita as possibilidades de controlar a libertação da substância activa e se possa preparar de maneira simples.

Surpreendentemente, este objectivo é atingido de acordo com a presente invenção por meio de um sistema em que o reservatório que contém a substância activa contém pelo menos uma membrana colocada paralelamente à superfície de libertação

a qual é menor nas suas dimensões superficiais do que a superfície de libertação.

O objecto da presente invenção é portanto um processo para a preparação de um sistema transdérmico para a administração controlada e realizada em fases de substâncias activas através da pele que consiste numa camada posterior permeável à substância activa voltada para a pele, num reservatório de substância activa que contém paralelamente à superfície de libertação pelo menos uma membrana, num dispositivo de fixação de adesão do sistema à pele e, eventualmente, numa camada de protecção retirável que recobre as superfícies do sistema em contacto com a pele, em que a membrana colocada paralelamente à superfície de libertação do reservatório de substância activa ou está integrada no reservatório ou se segue do lado da pele ao reservatório e a superfície da membrana é menor do que a superfície de libertação do reservatório de substância activa.

Por baixo de uma membrana, coloca-se, neste caso, uma estrutura flexível com a forma plana, cuja permeabilidade aos componentes do reservatório de substância activa pode também ser nula. Sob a designação de membrana, entende-se também, por exemplo, uma folha metálica fina. Usualmente, a espessura de uma tal membrana raramente ultrapassa 50 micrómetros, muito embora não se excluam também membranas mais espessas, em casos

especiais.

Correntemente, a espessura das membranas varia entre 20 e 100 micrómetros.

A membrana pode ou ser integrada no reservatório ou ser embebida no reservatório ou seguir-se ao reservatório, do lado da pele.

De acordo com uma forma de realização, a membrana é impermeável à libertação de determinada substância activa ou de determinadas substâncias activas. De acordo com uma outra forma de realização, a membrana é limitadamente permeável à substância activa ou às substâncias activas. De acordo com a presente invenção, podem também combinar-se duas membranas que possuem permeabilidades diferentes para a administração de determinadas substâncias activas, pelo menos uma das quais tem uma superfície menor do que a superfície de libertação do sistema. Neste caso, é vantajoso que a membrana, cuja superfície é menor do que a superfície de libertação do sistema, seja impermeável à substância ou a determinadas substâncias para a administração e seja integrada no reservatório.

A substância activa ou as substâncias activas podem encontrar-se presentes no reservatório ou numa concentração que não ultrapassa a concentração de saturação ou numa concentração

que ultrapassa a concentração de saturação.

O reservatório propriamente dito pode consistir, por outro lado, em diferentes camadas com composição diferente.

Para todos os componentes de um tal sistema, podem utilizar-se, em princípio, os mesmos materiais que se descreveram para os sistemas tradicionais. Estes materiais são conhecidos pelos especialistas na matéria.

A camada posterior pode consistir num material flexível ou não flexível e ser formado por uma ou várias camadas. As substâncias que podem ser utilizadas para a sua preparação são substâncias poliméricas, como, por exemplo, polietileno, polipropileno, politereftalato de etileno, poliuretano ou poliamida. Como outros materiais, podem também utilizar-se folhas metálicas, como, por exemplo, folhas de alumínio, sozinho ou revestido com um substrato polimérico. Podem também utilizar-se estruturas planas têxteis se os componentes do reservatório não puderem deixar essas passando para a fase gasosa por causa das suas propriedades físicas.

Para a folha de protecção retirável, podem utilizar-se, em princípio, os mesmos materiais, muito embora ela deva ter adicionalmente uma substância que facilite a separação. A substância que facilita a separação pode ser um silicone especial.

O reservatório ou as camadas do reservatório consistem numa matriz polimérica e na substância activa ou nas substâncias activas, em que a matriz polimérica possui propriedades de autocolagem de tal maneira que se garanta a união na construção de várias camadas. O material polimérico da matriz pode, por exemplo, ser formado por polímeros como borracha, homopolímeros, copolímeros ou polímeros em bloco sintéticos semelhantes a borracha, ésteres de ácido poliacrílico e os seus copolímeros, poliuretanos, copolímeros de etileno e polissiloxanos. Fundamentalmente, interessam todos os polímeros que são utilizados na fabricação de agentes adesivos e são fisiologicamente aceitáveis. Podem ainda usar-se aditivos cuja natureza depende do polímero empregado e da substância activa ou das substâncias activas.

De acordo com a sua função, podem classificar-se como agentes plastificantes, adesivos, participantes na ressonância, estabilizadores ou cargas. As substâncias fisiologicamente aceitáveis que interessam para esta finalidade são conhecidas pelos especialistas na matéria.

Como membranas, podem empregar-se todos os materiais do tipo da folha fisiologicamente aceitáveis que possuam a permeabilidade apropriada para a substância activa ou para as substâncias activas e as substâncias auxiliares para as finalidades de utilização. São especialmente apropriadas as membranas

à base de polietileno, poliamida, copolímeros de etileno/aceta-
to de vinilo e polissiloxanos.

A invenção é esclarecida seguidamente com referência
aos desenhos anexos. Nestes desenhos:

a Figura 1 representa um corte através de um sistema
com uma membrana de controlo de acordo com o estado actual da
técnica;

a Figura 2 representa uma forma de realização de um sis-
tema de acordo com a presente invenção;

a Figura 3 representa uma outra vista da matriz da Fi-
gura 2, com a membrana integrada na matriz;

a Figura 4 representa várias formas de realização da
membrana;

a Figura 5a representa um corte através de uma forma
de realização da presente invenção, que possui uma combinação
de uma membrana impermeável com uma membrana de maior permea-
bilidade;

a Figura 5b representa uma vista em planta da forma
de realização representada na Figura 5a;

a Figura 6 representa graficamente o comportamento de libertação de uma forma de realização com a membrana impermeável à substância activa integrada no reservatório com uma forma como a que se representa na Figura 4, em que se representam graficamente as quantidades libertadas acumuladas de substância activa em função do tempo:

a Figura 7 representa o comportamento de libertação do mesmo sistema que se representa na Figura 6, embora se representem graficamente as taxas de libertação de substância activa por sistema e por hora em função do tempo;

a Figura 8 é uma representação gráfica do comportamento de libertação de um sistema de acordo com a presente invenção com uma membrana limitadamente permeável à substância activa, em que se representa graficamente a libertação acumulada da substância activa ao longo do tempo; e

a Figura 9 é uma representação gráfica das velocidades de libertação do sistema que se representa na Figura 8 por sistema e por hora em função do tempo.

O sistema representado na Figura 1 consiste em uma camada posterior (11), um reservatório de substância activa (12), a membrana de controlo (13), uma camada de adesivo para a fixação do sistema na pele (14) e uma folha de protecção re-

tirável (15).

Em muitos casos, a camada de adesivo (14) tem a mesma formulação que o reservatório (12), de modo que, em princípio, a membrana é integrada no reservatório e, portanto, pode considerar-se que o reservatório é formado por duas partes.

Por utilização da membrana, consegue-se que a substância activa esteja presente no reservatório com uma concentração sobre-saturada, uma libertação de acordo com uma cinética ordenada, isto é, uma libertação constante durante o intervalo de tempo de aplicação e, se a substância activa estiver presente abaixo desta concentração, uma libertação de acordo com a cinética de primeira ordem de acordo com a equação 3.

Na Figura 2 está representada a constituição em princípio de um sistema de acordo com a presente invenção. Ele consiste numa camada posterior (21), num reservatório (22), numa membrana (23), numa demão de auto-adesivo à pele (24) e numa folha de protecção retirável (25).

A membrana (23) é menor do que a superfície do reservatório pelo que se dispõe sobre um ressalto circular colocado no meio.

Na Figura 3 está representada uma membrana (31) inte-

grada no reservatório (32), que se subdivide desta forma em duas metades (33 e 34). Se a formulação do reservatório for autocolante, então, naturalmente, dispensa-se a camada de autocolante (24) à pele da Figura 2. Se for necessário que a superfície da membrana seja sempre menor do que a superfície total do reservatório, este e a pele ou o reservatório e a camada autocolante ou as duas partes do reservatório têm sempre contacto directo constante sobre a superfície não coberta pela membrana.

A Figura 4 representa alguns exemplos de uma forma de realização geométrica de uma membrana de acordo com a presente invenção, em que ou as superfícies tracejadas ou as superfícies não tracejadas são membranas.

As formas de realização de acordo com a presente invenção representadas nas Figuras 3 e 4 são especialmente apropriadas para sistemas com apenas uma membrana impermeável à substância activa, como se representa, por exemplo, na Figura 4.1 e está integrada no reservatório de maneira correspondente à representada na Figura 3.

Em primeiro lugar, este sistema comporta-se como um sistema de matriz usual, isto é, a substância activa é libertada através de toda a superfície de libertação de acordo com a chamada lei da raiz quadrada de t . Se, no entanto, a parte do reservatório que fica por baixo da superfície da membrana se es-

vazia, de tal maneira que a zona de empobrecimento atinja a membrana, o seu comportamento altera-se drasticamente em comparação com um sistema de matriz corrente.

Sobre a superfície que corresponde à membrana pelo seu tamanho, a libertação da substância activa retrocede muito rapidamente, enquanto sobre a parte da superfície não recoberta pela membrana a libertação da substância activa se mantém inalterada de acordo com a lei da raiz quadrada de t , até a zona de empobrecimento atingir a camada posterior. A dose adicional original é originada portanto pela superfície que fica por debaixo da membrana. Mediante alterações dos tamanhos absolutos da superfície e das proporções entre a superfície da membrana e a superfície total do reservatório, é possível influenciar dentro de limites afastados os valores da dose inicial e da dose de manutenção.

Naturalmente, pode conseguir-se esse comportamento de libertação se o reservatório tiver uma geometria com a forma de degraus. Mas esse facto tem o inconveniente de um tal sistema ser muito difícil de realizar e, no caso da deformabilidade plástica das formulações dos reservatórios de substâncias activas correntes, um tal sistema não mantém a sua forma em degraus.

É especialmente vantajosa a forma de realização 4.5,

porque, por utilização de um grande número de perfurações que se encontram na membrana, não se verificam quaisquer problemas de posicionamento.

Por alteração da proporção da superfície da membrana para a superfície total e por escolha de diferentes permeabilidades da membrana para a substância activa, consegue-se, como se descreve seguidamente, influenciar entre limites afastados o comportamento de libertação do sistema. Especialmente, é possível administrar doses iniciais muito elevadas.

As Figuras 5a e 5b representam, respectivamente em corte e em planta, uma forma de realização de acordo com a presente invenção que possui uma combinação de duas membranas diferentes.

É especialmente interessante, por exemplo, a combinação de uma membrana com a permeabilidade "0" com uma membrana de maior permeabilidade. Tal sistema está representado na Figura 5a. Consiste na camada posterior impermeável (51), no reservatório (52), numa membrana com a permeabilidade 0 para a substância activa ou as substâncias activas (53), uma membrana com uma permeabilidade maior do que 0 para a substância activa ou as substâncias activas (54) e uma camada de protecção removível (55).

As duas membranas estão representadas mais uma vez na Figura 5b em planta. A membrana com a permeabilidade igual a 0 deve, naturalmente, ter uma superfície menor do que a superfície de libertação total do sistema e ser limitada de modo que a libertação máxima de substância activa se verifique através da sua superfície parcial correspondente à superfície de libertação total porque a substância activa que fica por cima da sua parte não pode passar.

A membrana com a permeabilidade maior do que 0 sobre a sua correspondente superfície parcial da superfície total de libertação em relação à libertação da substância activa origina uma cinética de ordem 0 ou de primeira ordem.

Obrigatoriamente, as duas membranas dentro do sistema não devem ficar no mesmo plano. A sua posição exacta depende das respectivas necessidades e é um meio adicional para conseguir o comportamento de libertação pretendido.

Se a membrana com a permeabilidade igual a 0 ficar mais perto da superfície de libertação, a outra membrana, sem que se altere o comportamento de libertação, pode ser, de acordo com a sua superfície, tão grande como a superfície total de libertação porque não provoca nenhuma acção por cima da membrana impermeável.

Na Figura 6 e na Figura 7, está representado esquematicamente o comportamento de libertação de sistemas com uma membrana impermeável em relação à substância activa, por exemplo, um adesivo de escopolamina. Para todos os modelos de libertação descritos a seguir, verifica-se que o teor de substância activa é igual a 450 micrómetros por centímetro quadrado e o peso superficial unitário do reservatório auto-adesivo é igual a 12,5 mg/cm².

Na Figura 6, está representada a quantidade libertada de escopolamina acumulada em função do tempo.

A curva I corresponde a um sistema normal com as dimensões de 2 cm² sem membrana e serve como comparação.

A curva II corresponde a um sistema com as dimensões totais de 3 cm², em cujo reservatório está integrada uma membrana impermeável. A membrana tem a superfície de 1 cm² e divide o reservatório em uma camada com um peso unitário superficial de 10,4 mg/cm² e outra com um peso superficial unitário igual a 2,1 mg/cm².

A curva III corresponde a um sistema com a superfície total igual a 4 cm² e com uma superfície da membrana igual a 2 cm².

É nítida a maior taxa de libertação de substância activa total dos sistemas com membrana. Que esta libertação maior de substância activa, no entanto, se limita à fase inicial de libertação, reconhece-se melhor na Figura 7, na qual se representa graficamente a taxa de libertação do sistema e por hora, isto é, o fluxo em função do tempo.

Este sistema é, portanto, especialmente bem apropriado se se pretende combinar doses iniciais relativamente elevadas com uma dose de manutenção não necessariamente constante.

As Figuras 8 e 9 representam uma forma de realização de acordo com a presente invenção com uma membrana limitada permeável à substância activa no caso do exemplo de adesivo de escopolamina e nas mesmas condições previstas nas Figuras 6 e 7.

A libertação cumulativa está representada na Figura 8 e o fluxo na Figura 9. A curva I ou o fluxo I corresponde a um sistema com o tamanho de 2 cm^2 que contém uma membrana do mesmo tamanho (Comparação). A curva II e o fluxo II correspondem a um sistema com $2,5 \text{ cm}^2$ de tamanho e com uma membrana com o tamanho de 2 cm^2 e a curva III e o fluxo III correspondem a um sistema com 3 cm^2 de tamanho com uma membrana de 2 cm^2 de tamanho.

Também o sistema que corresponde à curva I e ao fluxo I pode libertar uma determinada dose inicial. Esta dose inicial

corresponde a uma libertação de acordo com a lei da raiz quadrada de t segundo a Equação 1 e 2 que se verifica até à zona de empobrecimento da substância activa ter atingido a membrana.

Os dois outros sistemas com membrana que tem uma superfície menor do que a superfície de libertação do sistema e constituem uma forma de realização da presente invenção demonstram, no entanto, como se pode aumentar esta dose inicial de maneira simples. Neste caso, à dose inicial, segue-se uma dose de manutenção constante cujo valor depende da permeabilidade da membrana e da superfície desta.

Preparação do sistema de acordo com a presente invenção, utilizado nas Figuras 6 a 9 (Modelo)

Misturaram-se

230 gramas de adesivo de resina poliacrílica (a 50% em acetato de etilo),

6 gramas de escopolamina sob a forma de base,

10 gramas de Cetiol S,

50 gramas de metanol,

e homogeneiza-se a mistura. Com esta mistura, revestiu-se uma folha de poliéster com 400 micrómetros (película I) e com 100 micrómetros de espessura (película II) com um revestimento de silicone com a espessura de 100 micrómetros e secou-se a película a 50° C durante quinze minutos. A película I tinha, após secagem, um peso superficial unitário igual a 103 g/m² e a película II um peso superficial unitário igual a 21 g/m².

Sobre a película II, colocou-se a membrana com saliências circulares de tamanhos correspondentes e sobre ela, de novo, película I. Separou-se a folha de poliéster siliconizada da película I e substituiu-se por uma folha não siliconizada com a espessura de 15 micrómetros.

Em seguida, cortaram-se as formas individuais de tal modo que se obtivesse a correspondente superfície total e o anteparo ficasse colocado centralmente.

Realização da libertação in Vitro

A libertação realizou-se a 32° C de acordo com o método de lâmina sobre disco ("paddle - over - disk") por meio de 50 ml de solução fisiológica de cloreto de sódio.

Para a colheita da amostra trocou-se completamente o meio de libertação total e mediu-se o teor por meio de um pro-



cesso de cromatografia em fase líquida de alta pressão.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de um sistema transdérmico para a administração controlada e em fases de substâncias activas sobre a pele com uma elevada dose inicial e uma dose de manutenção menor, que consiste numa camada posterior permeável às substâncias activas voltada para a pele, um reservatório de substâncias activas que contém pelo menos uma membrana paralelamente à superfície de libertação, um dispositivo de fixação adesivo para o sistema sobre a pele e, eventualmente, uma camada de protecção retirável que recobre a superfície do sistema sobre a pele, caracterizado pelo facto de a membrana colocada paralelamente à superfície de libertação do reservatório de substância activa ou ser

integrada no reservatório ou ser associada ao reservatório do lado da pele e de a superfície da membrana ser menor do que a superfície de libertação do reservatório das substâncias activas.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar uma membrana que é impermeável para determinada substância activa ou para determinadas substâncias activas a libertar.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de a membrana utilizada ser limitadamente permeável à substância activa ou às substâncias activas.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizarem pelo menos duas membranas que possuem uma permeabilidade diferente para a libertação de determinadas substâncias activas e de que pelo menos uma delas é superficialmente menor do que a superfície de libertação do sistema.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de a membrana que é superficialmente menor do que a superfície de libertação do sistema ser impermeável a determinadas substâncias activas a administrar e ser integrada no reservatório.

6.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações



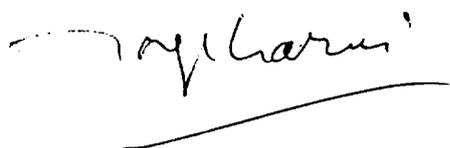
1 a 4, caracterizado pelo facto de o reservatório utilizado conter a substância activa ou as substâncias activas numa concentração que não ultrapassa a concentração de saturação.

7.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de o reservatório utilizado conter a substância activa ou as substâncias activas com uma concentração que ultrapassa a concentração de saturação.

8.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de as partes do reservatório utilizado que contêm as substâncias activas consistirem em várias camadas de composição diferente.

Lisboa, 14 de Março de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

=====

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM SISTEMA TERAPÊUTICO
TRANSDÉRMICO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS AC-
TIVAS EM FASES E SUA UTILIZAÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO
LOCAL OU SISTÊMICA DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um sistema transdérmico com libertação por fases de substâncias activas e à sua utilização para a administração dérmica local ou sistémica em medicina humana ou veterinária ou em cosmética.

O processo é caracterizado pelo facto de a membrana colocada paralelamente à superfície de libertação do reservatório de substância activa ou ser integrada no reservatório ou ser associada ao reservatório do lado da pele e de a superfície da membrana ser menor do que a superfície de libertação do reservatório das substâncias activas.

Lisboa, 14 de Março de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Rogério

L.

FIG.1

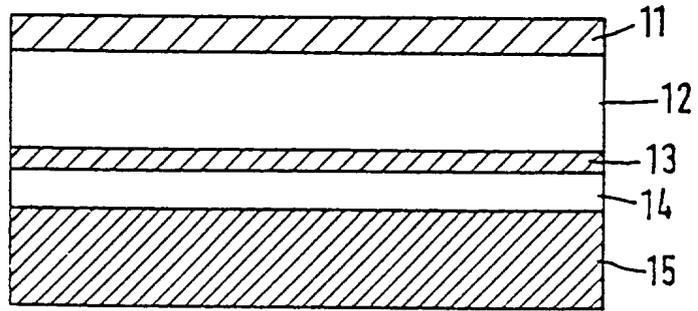
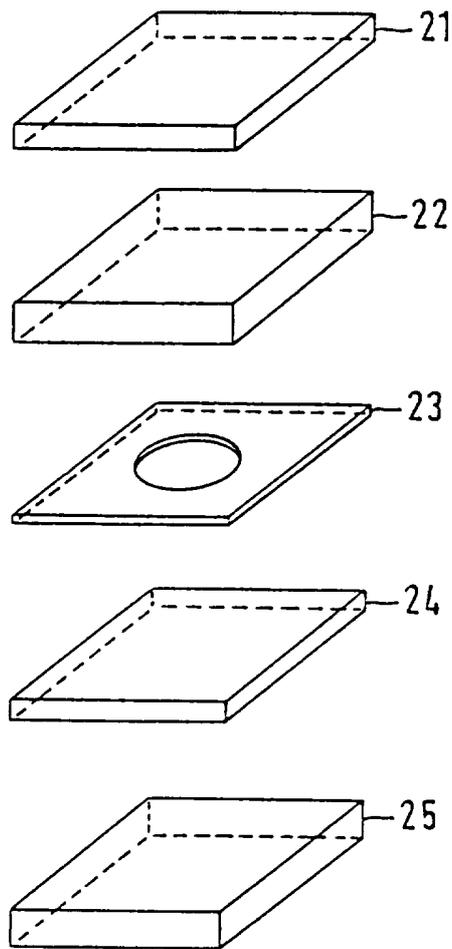


FIG.2



4.

FIG.3

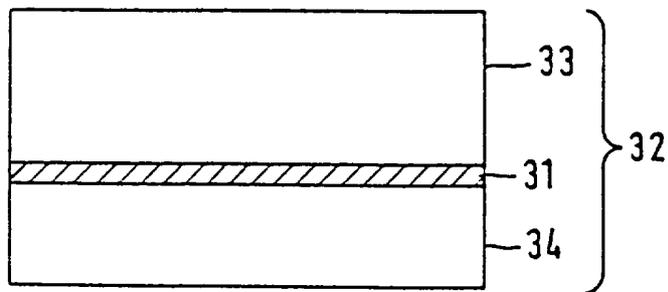
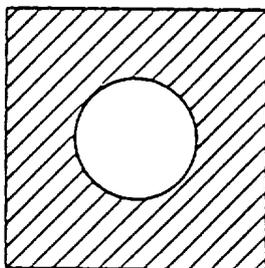
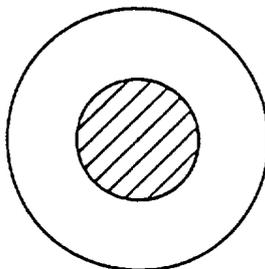


FIG.4

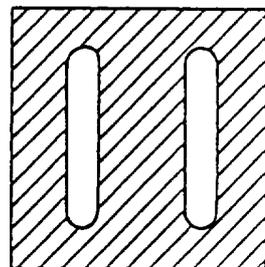
4.1



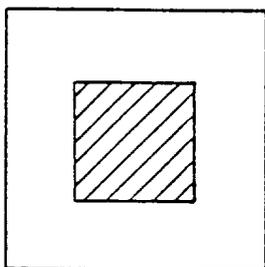
4.2



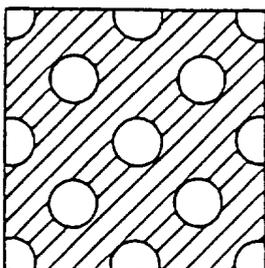
4.3



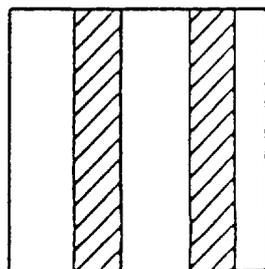
4.4



4.5



4.6



4.

FIG. 5a

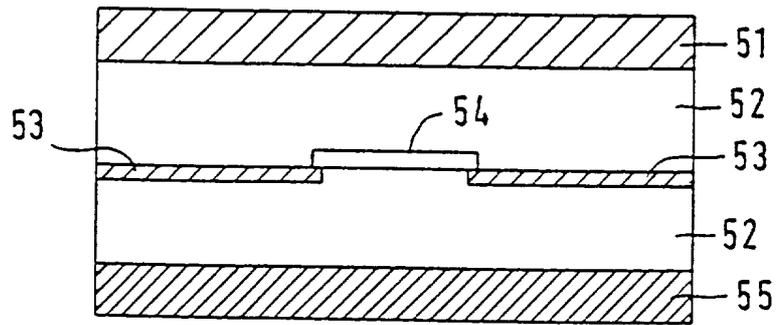
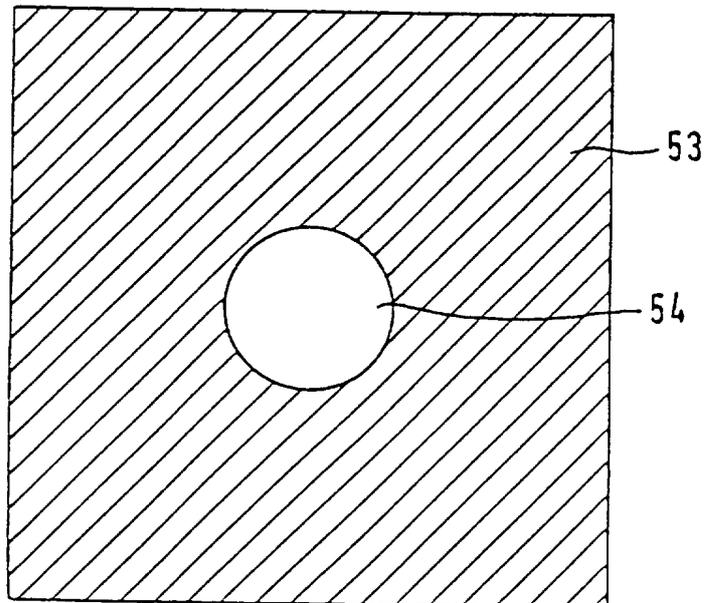
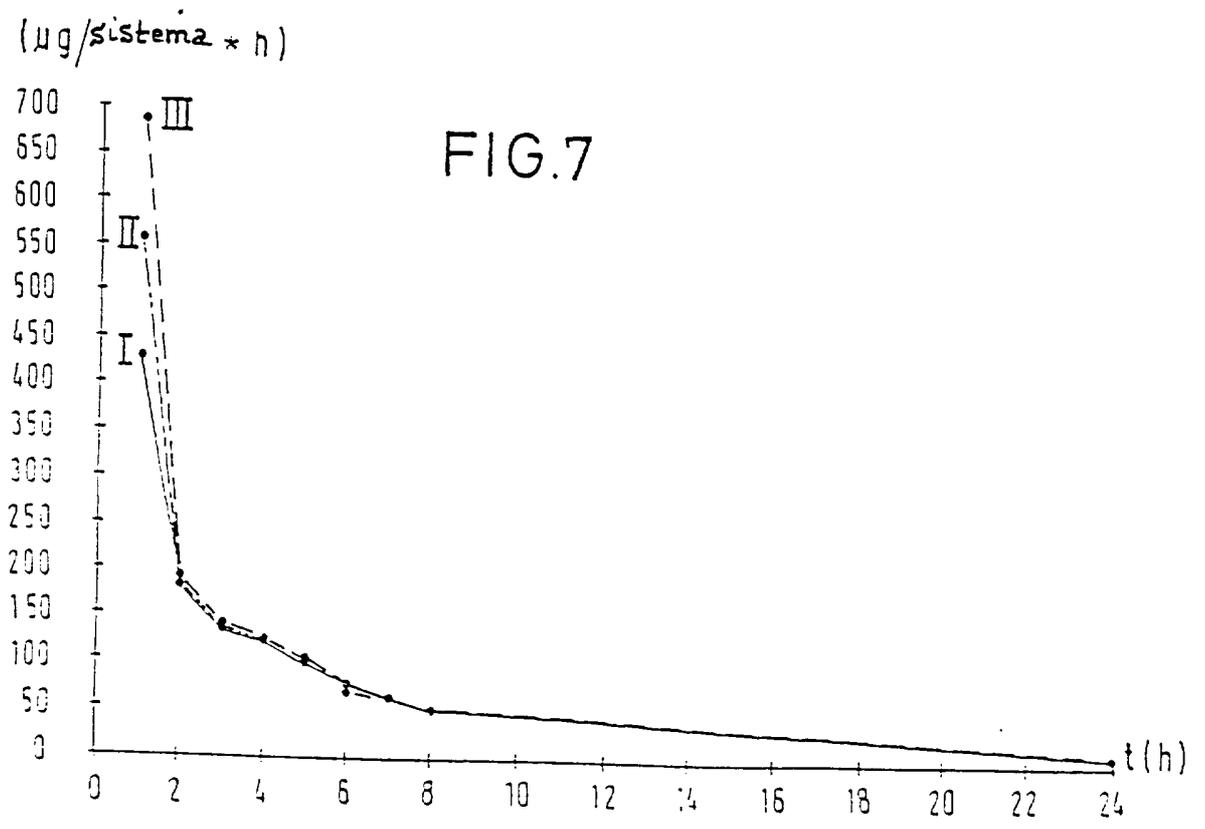
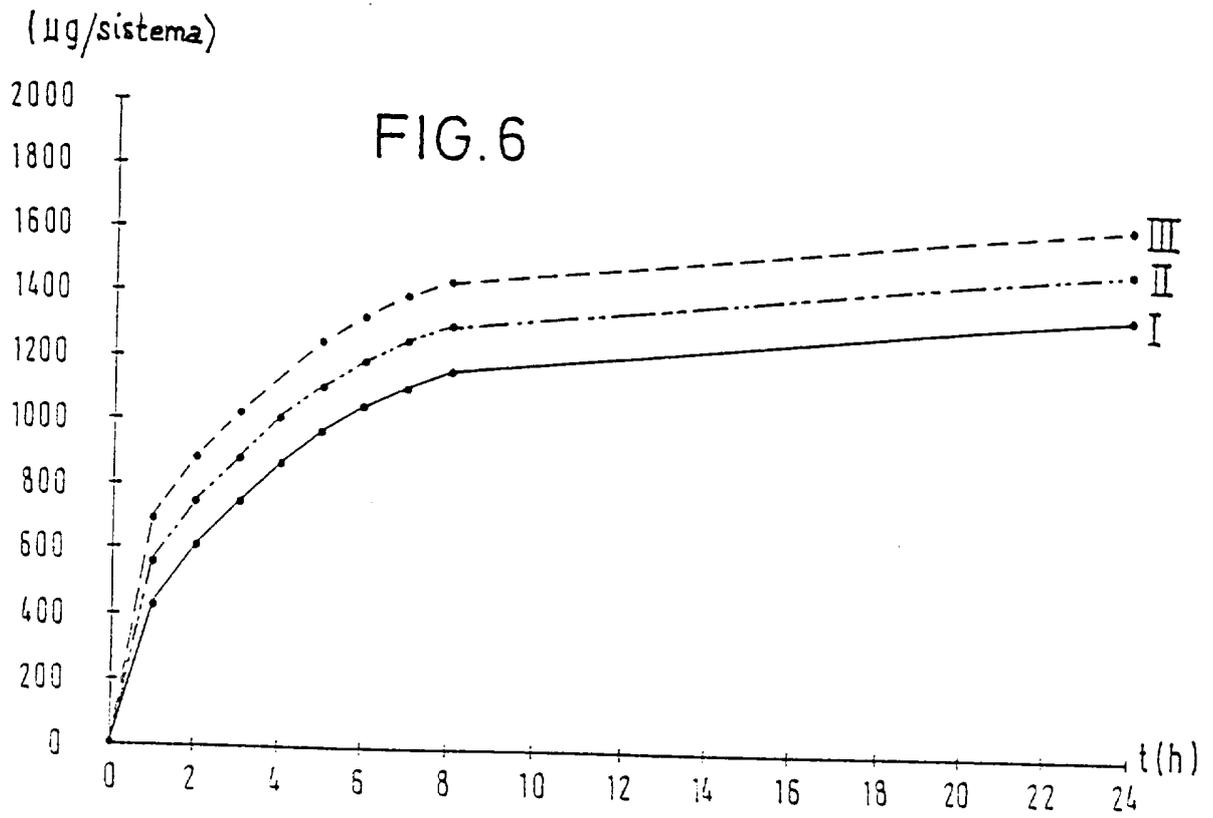


FIG. 5b



4.



4

