



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012017168-2 B1



(22) Data do Depósito: 14/12/2010

(45) Data de Concessão: 15/03/2022

(54) Título: SISTEMAS TERAPÊUTICOS TRANSDÉRMICOS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E USOS DE UM POLÍMERO OU COPOLÍMERO

(51) Int.Cl.: A61K 47/34; A61K 47/02; A61K 31/27; A61K 9/70; A61P 25/16; (...).

(52) CPC: A61K 47/34; A61K 47/02; A61K 31/27; A61K 9/7084; A61P 25/16; (...).

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2009 EP 09 180413.8; 25/02/2010 EP 10 154648.9.

(73) Titular(es): LUYE PHARMA AG.

(72) Inventor(es): HEIKE HAUSNER; BJÖRN SCHURAD.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010069654 de 14/12/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/076621 de 30/06/2011

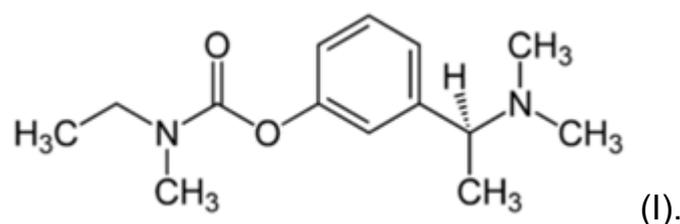
(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/06/2012

(57) Resumo: SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO PARA ADMINISTRAÇÃO DE RIVASTIGMINA OU SEUS DERIVADOS. A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdérmico para administração de uma substância ativa através da pele abrangendo: a) uma camada de cobertura, b) um reservatório localizado na camada de cobertura compreendendo uma matriz polimérica contendo a substância ativa, c) uma camada adesiva localizada no reservatório que compreende um adesivo de contato, d) uma camada removível localizada na camada adesiva, sendo que a substância ativa se trata de rivastigmina, cujo sal fisiologicamente compatível se trata de hidrato, solvato ou derivado, caracterizado pelo fato de que a matriz polimérica do reservatório não apresenta nem grupos hidroxila nem grupos carboxila.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SISTEMAS TERAPÊUTICOS TRANSDÉRMICOS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E USOS DE UM POLÍMERO OU COPOLÍMERO"**.

[001] Objeto da presente invenção é um sistema para administração transdérmica de rivastigmina, seus sais fisiologicamente compatíveis, hidratos, solvatos ou derivados para propósitos terapêuticos.

[002] Rivastigmina se trata do fenilcarbamato (S)-N-etil-3-[(1-dimetilamino)etil]-N-metil-fenil-carbamato da Fórmula I,



[003] É um inibidor de colinesterase que atua no sistema nervoso central e é, portanto, uma substância ativa para o tratamento de Alzheimer e demência de Parkinson.

[004] Rivastigmina pode estar presente como base livre, mas também como sal de adição de ácido, hidrato, solvato ou outros derivados. Esses derivados são abrangidos pela denominação "Rivastigmina".

[005] Uma forma de apresentação preferida de rivastigmina é a administração percutânea por meio de um sistema transdérmico terapêutico, portanto um curativo transdérmico. Um curativo transdérmico é tipicamente um autoadesivo curativo, que contém a substância ativa a ser fornecida. Esses curativos podem ter diferentes formas e tamanhos. O tipo mais simples é um monolito adesivo que abrange um estoque de substância ativa (reservatório) em um carreador (camada de cobertura). O reservatório é formado tipicamente por um adesivo sensível a pressão contendo uma substância ativa farmacologicamente aceitável, e que está em contato com a superfície da pele, com o que a substância ativa é fornecida por difusão transdérmica para o corpo

do paciente.

[006] Curativos mais complexos são laminados múltiplos ou curativos com um estoque de substância ativa, nos quais entre o reservatório e a pele pode estar disposta uma outra camada adesiva.

[007] Uma forma de aplicação em curativos transdérmicos de rivastigmina já foi descrita na patente base para rivastigmina GB 2203040. O curativo transdérmico lá divulgado consiste em uma camada de cobertura e uma camada formadora do reservatório. Além da substância ativa rivastigmina estão contidos no reservatório um polímero hidrófilo, um polímero de acrilato não intumescível e um amaciante.

[008] Segundo a divulgação da GB 2203040 outros sistemas terapêuticos transdérmicos (TTS), que continham entre outros rivastigmina como substância ativa, foram desenvolvidos e descritos. No WO 02/03969 é descrito um TTS, com o qual a camada da matriz contendo substância ativa (reservatório) compreende adicionalmente dióxido de silício altamente disperso para o aumento da permeação cutânea.

[009] Na DE 199 18 106 o reservatório contém um polímero adesivo sensível à pressão que apresenta ácido acrílico ou unidades de ácido metacrílico com um teor definido de grupos carboxila, com o que deve ser aumentada a capacidade de absorção de água, assim como a tolerância do adesivo sensível à pressão de poliacrila ácida perante a umidade.

[0010] O WO 2007/064407 A1 divulga um TTS com uma camada adesiva à base de silicone, com o qual deve ser atingido um aperfeiçoamento tendo em vista as propriedades adesivas, a compatibilidade e a segurança da terapia com rivastigmina. De acordo com o WO 2007/064407 A1 é particularmente preferido que a camada do reservatório contenha um agente antioxidante (página 7, 4º parágrafo). Cor-

respondentemente todas as formulações nos exemplos contêm o agente antioxidante vitamina E. O Durotak® 387-2353 lá empregado é um poliacrilato que apresenta grupos carboxila. A camada de reservatório deve conter segundo o WO 2007/064407 A1 também como aperfeiçoador de penetração diversas substâncias, tais como, por exemplo glicerina, ácidos graxos, etc. (página 7, 5º parágrafo). Essas substâncias contêm na maior parte grupos hidroxila ou grupos carboxila, que estão presentes na matriz polimérica da camada do reservatório. O WO 2007/064407 A1 ocupa-se em particular da estabilidade de rivastigmina. Em particular o WO 2007/064407 A1 não ensina a selecionar determinados polímeros para a matriz polimérica da camada do reservatório, para evitar uma decomposição de rivastigmina.

[0011] O US 2008/0044461 A1 divulga formulações de TTS com Donepezil (ver exemplos). Rivastigmina também é mencionada (reivindicação 7). O US 2008/0044461 A1 não divulga nenhuma camada de substância ativa com uma matriz polimérica. Mais que isso, a liberação é conduzida através de uma membrana (denominada adesivos de membrana), não por uma cadeia polimérica, na qual a substância ativa está assentada (denominado adesivo matriz). Além disso, uma característica essencial do US 2008/0044461 A1, é que a camada de reservatório contém um formador de gel e um intensificador de permeação (ver reivindicação 1). Como intensificadores de permeação são utilizados álcoois (ver [0053]). Como formadores de gel são utilizados polímeros de celulose (ver [0055]). Tanto os intensificadores de permeação como também os formadores de gel tratam-se de compostos com grupos hidroxila livres que estão presentes no TTS na camada do reservatório.

[0012] O US 2007/0259028 A1 divulga formulações TTS com Donepezil (ver exemplos). Rivastigmina também é mencionada (reivindicação 3). É uma característica essencial do US 2007/0259028 A1, que

a camada de reservatório contém um álcool polivalente, por exemplo glicerina. De acordo com o US 2007/0259028 A1 estão presentes assim inevitavelmente grupos hidroxila livres na matriz polimérica da camada de reservatório.

[0013] O US 2004/0086552 A1 divulga formulações TTS com uma substância ativa, que pode ser selecionada de uma lista muito longa (ver [0070] até [0095]). São divulgados tanto adesivos matriz como também „adesivos de membrana" (ver [0057] ou [0058]). Para o adesivo matriz o US 2004/0086552 A1 não ensina a selecionar determinados polímeros para a matriz, para estabilizar a substância tiva.

[0014] A US 6,689,379 B1 divulga formulações TTS com uma camada adesiva particular. Rivastigmina é também mencionada como substância ativa possível. A camada de substância ativa deve conter, de preferência, um composto com grupos hidroxila, ver a reivindicação 10. A US 6,689,379 B1 não ensina a selecionar determinados polímeros para a matriz polimérica da camada de reservatório, para evitar uma decomposição de Rivastigmina.

[0015] A EP 1 047 409 relata entretanto um problema geral na administração de Rivastigmina por um TTS. Verificou-se que a substância ativa já na presença de oxigênio está sujeita a decomposição. Na composição transdérmica que é divulgada na GB 2203040, a rivastigmina também se decompõe, segundo a divulgação da EP 1 047 409, apesar da formação de uma matriz polimérica fechada em torno da substância ativa e uma embalagem fechada a vácuo da composição. Na EP 1 047 409 o problema da reduzida estabilidade de rivastigmina é solucionada por ser adição de um agente antioxidante à composição farmacêutica.

[0016] A tarefa da presente invenção é, portanto, desenvolver composições terapêuticas contendo rivastigmina para a administração transdérmica, que também sejam suficientemente estáveis sem a adi-

ção de agentes antioxidantes.

[0017] Verificou-se surpreendentemente que rivastigmina nos adesivos transdérmicos é suficientemente estável, quando a matriz polimérica do reservatório não apresenta nem grupos hidroxila nem grupos carboxila. A presente invenção se baseia se refere entre outros a selecionar polímeros especiais para a matriz polimérica, para com isso impedir ou minimizar uma decomposição de rivastigmina.

[0018] A presente invenção coloca à disposição portanto um TTS contendo rivastigmina suficientemente estável e um processo para preparação da mesma. Além disso a invenção coloca à disposição o emprego de polímeros ou copolímeros, que nem apresentam grupos hidroxila nem grupos carboxila, em um TTS contendo rivastigmina e um TTS para tratamento da Alzheimer e demência de Parkinson.

[0019] Um outro aspecto da invenção é portanto um TTS para administração de rivastigmina, que abrange os seguintes componentes:

[0020] a) uma camada de cobertura,

[0021] b) um reservatório que se encontra sobre a camada de cobertura que abrange uma matriz polimérica, na qual a substância ativa está assentada, sendo que a substância ativa é rivastigmina ou um seu sal fisiologicamente compatível, hidrato, solvato ou derivado,

[0022] c) uma camada adesiva que se encontra sobre o reservatório abrangendo um primeiro polímero de poli-isobutileno com um peso molecular médio entre 30.000 g/mol e 100.000 g/mol, e um segundo polímero de poli-isobutileno com um peso molecular médio entre 300.000 g/mol e 500.000 g/mol; e

[0023] d) uma camada destacável que se encontra sobre a camada adesiva, caracterizado pelo fato de que a matriz polimérica do reservatório não apresenta nem grupos hidroxilas nem grupos carboxila.

[0024] Um segundo aspecto da invenção é um TTS para administração de rivastigmina, que abrange os seguintes componentes:

[0025] a) uma camada de cobertura,

[0026] b) um reservatório que se encontra sobre a camada de cobertura abrangendo uma matriz polimérica, na qual a substância ativa está assentada,

[0027] c) uma camada adesiva que se encontra sobre o reservatório abrangendo um adesivo de contato e

[0028] d) uma camada destacável que se encontra sobre a camada adesiva, sendo que a substância ativa é rivastigmina ou um seu sal fisiologicamente compatível, hidrato, solvato ou derivado, e onde a matriz polimérica do reservatório não apresenta nem grupos hidroxila nem grupos carboxila.

[0029] Uma "matriz polimérica" é uma composição sólida ou semi-sólida com estrutura tridimensional, abrangendo um polímero ou uma mistura polimérica. A matriz polimérica também é denominada cadeia polimérica principal, já que a estrutura principal tridimensional em regra é colocada à disposição pelo polímero ou mistura polimérica. Na matriz polimérica podem estar assentados outros materiais, por exemplo uma substância ativa. De preferência a substância ativa é distribuída uniformemente na matriz polimérica. São propriamente conhecidos dos especialistas os denominados „adesivos matriz", entre os a liberação da substância ativa pela matriz polimérica quais é controlada.

[0030] A substância ativa rivastigmina é suficientemente estável no TTS de acordo com a invenção. "Suficientemente estável" significa, que as impurezas da substância ativa após um mês de armazenamento a 40°C e 75 % de umidade relativa do ar no total importam em não mais do que 1% em peso, de preferência não mais do que 0,5 % em peso, relativo ao teor nominal de substância ativa na formulação. São considerados como impurezas da substância ativa na formulação, os produtos da decomposição da substância ativa rivastigmina e as impurezas inseridas na formulação com a substância ativa (p. ex. traços de

produtos intermediários da preparação da substância ativa).

[0031] A estabilidade e/ou a quantidade de impurezas pode ser determinada conforme descrito no exemplo. De preferência o teor total dos produtos de decomposição / impurezas após três meses de armazenamento a 40°C e 75 % de umidade relativa do ar é menor do que 1 % em peso, de preferência menor do que 0,6 % em peso. Também é preferido, que o teor total dos produtos de decomposição/impurezas após seis meses de armazenamento a 40°C e 75 % de umidade relativa do ar seja menor do que 1% em peso. Além disso é preferido que o teor total das impurezas após um mês de armazenamento a 25°C e 60 % de umidade relativa do ar seja menor do que 0,25 % em peso. Além disso é preferido que o teor total das impurezas após três e seis meses de armazenamento a 25°C e 60 % de umidade relativa do ar seja menor do que 0,5 % em peso. Os dados de "% em peso" de impurezas referem-se sempre ao teor nominal de substância ativa na formulação, desde que nada diferente seja indicado.

[0032] O tempo de duração de utilização de um TTS de acordo com a invenção é de preferência de cerca de 24 horas. Uma maior duração de utilização é possível.

[0033] De preferência nenhum agente antioxidante é adicionado aos constituintes de TTS. Entretanto, é perfeitamente possível, que no TTS da presente invenção possa estar presente um agente antioxidante, desde que esse não influencie negativamente a eficácia do TTS. Deve ser observado aqui que para a estabilização da rivastigmina de acordo com a presente invenção não são necessários agentes antioxidantes. Entretanto, agentes antioxidantes também poderiam ser utilizados nos TTS de acordo com a invenção para outros propósitos. Assim é possível quando, também, mas não preferentemente, o TTS de acordo com a invenção contém um agente antioxidante.

[0034] Um „agente antioxidante" no sentido da presente invenção

é um composto ou composição farmacêuticamente aceitável que retarda, inibe, interrompe e/ou reduz os processos de oxidação. Agentes antioxidantes incluem em particular as seguintes substâncias: tocoferóis e seus ésteres, o gergelim do óleo de gergelim, o benzoato de coniferila da resina benzóica, o ácido da resina nordihidroguajak e ácido nordihidroguajarético (NDGA), os galatos (galato de metila, galato de etila, galato de propila, galato de amila, galato de butila, galato de laurila, entre outros galatos), o butilhidroxianisol (BHT, também denominado butil-p-cresol); ácido ascórbico e seus sais e ésteres, (p. ex. palmitato de ascorbila), ácido eritórbico (ácido iso-ascórbico) e seus sais e ésteres, monotioglicerol, formaldeído sulfoxilato de sódio, metabissulfito de sódio, bissulfito de sódio, sulfito de sódio, metabissulfito de potássio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido propiônico. Agentes antioxidantes típicos são tocoferóis como α -tocoferol e seus ésteres, butilhidroxitolueno e butilhidroxianisol. O termo „tocoferol" engloba também ésteres de tocoferol. Um tocoferol conhecido é α -tocoferol. O termo „ α -tocoferol" engloba ésteres de α -tocoferol (p. ex. acetato de α -tocoferol).

[0035] De preferência o reservatório, mais preferentemente todo o TTS, não contém nenhum tocoferol. Em uma outra forma de execução o reservatório, de preferência todo o TTS, não contém nenhum tocoferol e nenhum butilhidroxianisol (BHT, também denominado butil-p-cresol). Em uma outra forma de execução o reservatório, de preferência todo o TTS, não contém nenhum tocoferol, nenhum butilhidroxianisol e nenhum butilhidroxitolueno. Em uma forma particular de execução o reservatório, de preferência todo o TTS, não contém quaisquer dos seguintes agentes antioxidantes: tocoferóis e seus ésteres, o gergelim do óleo de gergelim, o benzoato de coniferila da resina benzóica, o ácido da resina nordihidroguajak e o ácido nordihidroguajarético (NDGA), os galatos (galato de metila, galato de etila, galato de pro-

pila, galato de amila, galato de butila, galato de laurila, entre outros galatos), o butilhidroxidoanisol (BHT, também denominado butil-p-cresol); ácido ascórbico e seus sais, monotioglicerol, formaldeído sulfoxilato de sódio, metabissulfito de sódio, bissulfito de sódio, sulfito de sódio, metabissulfito de potássio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido propiônico. Em uma forma de execução especial o reservatório, de preferência todo o TTS, não contém absolutamente nenhum agente antioxidante.

[0036] A quantidade de um agente antioxidante no TTS da presente invenção é normalmente menor do que 1 % em peso ou menor do que 0,1 % em peso, mais preferentemente menor do que 0,05 % em peso, ainda mais preferido menor do que 0,01 % em peso, respectivamente relativo ao peso da formulação total (exclusive a camada de cobertura e camada destacável).

[0037] A estrutura do TTS de acordo com a invenção abrange diversas camadas. No uso do TTS, na extremidade oposta à da pele, encontra-se a camada de cobertura. Do lado da camada de cobertura voltado, no uso, para a pele humana encontra-se o reservatório. Além disso do lado do reservatório voltado, no uso, para a pele humana encontra-se, a camada adesiva. Do lado da camada adesiva voltado, no uso, para a pele humana encontra-se, antes do uso do TTS, a camada destacável, que é removida imediatamente antes da utilização do TTS.

[0038] A superfície do TTS de acordo com a invenção não é particularmente limitada. Normalmente a superfície é de cerca de 5 - 30 cm², entretanto pode ser muito maior ou menor.

[0039] A superfície da camada de cobertura do TTS de acordo com a invenção corresponde, em uma forma de execução, a pelo menos a superfície do reservatório, a saber a camada adesiva. Ela pode, entretanto, também ser superior àquela do reservatório, de modo que ela não cobre apenas totalmente o reservatório, mas também se es-

tende para além da borda do reservatório. Em uma tal forma de execução, entretanto, ou a superfície da camada adesiva deveria ser igual à superfície da camada de cobertura, ou o lado da pele voltado para a camada de cobertura deveria apresentar uma outra camada adesiva, para garantir que toda a superfície do TTS voltada para a pele, no uso, tenha aderência sobre a pele. Em uma outra forma de execução a camada de cobertura é um pouco menor do que a superfície do reservatório.

Reservatório

[0040] O reservatório do TTS de acordo com a invenção contém a substância ativa rivastigmina assentada em uma matriz polimérica. A matriz polimérica consiste em acordo com esse aspecto da invenção exclusivamente de polímeros ou copolímeros, que não apresentam nenhum grupo hidroxila e nenhum grupo carboxila. Polímeros ou copolímeros preferidos sem grupos funcionais, que formam matriz polimérica, são determinados poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinila, poli-isobutileno e copolímeros de estireno-butadieno, que podem estar presentes sozinhos ou como mistura.

[0041] Como poliacrilatos apropriados, que essencialmente não contêm nenhum grupo funcional livre, podem ser empregados polímeros (Homopolímeros, copolímeros e copolímeros em bloco) à base de ésteres de ácido acrílico e/ou ésteres de ácido metacrílico. Como monômeros para a preparação de poliacrilatos apropriados são considerados, em particular, acrilato de n-butila, metacrilato de n-butila, acrilato de etila, acrilato de 2-etilhexila, metacrilato de etila, acrilato de metila, metacrilato de metila, acrilato de terc-butila, acrilato de sec-butila, metacrilato de terc-butila, metacrilato de ciclohexila, metacrilato de 2-etilhexila, metacrilato de isobornila, metacrilato de isobutila, acrilato de isopropila, metacrilato de isopropila e misturas desses monômeros. Esses monômeros tratam-se de ésteres do ácido acrílico ou ácido me-

tacrílico, os quais portam C₁-C₁₂-substituintes lineares, ramificados ou cíclicos alifáticos sem demais grupos funcionais livres. Também acetato de vinila pode ser empregado como co-monômero, juntamente com pelo menos um desses monômeros, para preparação do poliacrilato.

[0042] A matriz polimérica consiste em preferência de um ou mais poliacrilatos, que essencialmente não contêm nenhum grupo funcional livre. De preferência a matriz polimérica consiste em poliacrilatos, que foram preparados por polimerização de ésteres de ácido acrílico e/ou ésteres de ácido metacrílico. Em uma forma de execução particular, a matriz polimérica consiste em poliacrilatos, que foram preparados por polimerização de ésteres de ácido acrílico e/ou ésteres de ácido metacrílico, sendo que os ésteres de ácido acrílico e/ou os ésteres de ácido metacrílico são selecionados do grupo que consiste em acrilato de n-butila, metacrilato de n-butila, acrilato de etila, acrilato de 2-etilhexila, metacrilato de etila, acrilato de metila, metacrilato de metila, acrilato de terc-butila, acrilato de sec-butila, metacrilato de terc-butila, metacrilato de ciclohexila, metacrilato de 2-etilhexila, metacrilato de isobornila, metacrilato de isobutila, acrilato de isopropila, metacrilato de isopropila e suas misturas. Em uma outra forma de execução a matriz polimérica consiste essencialmente de poliacrilatos, que foram preparados por copolimerização de ésteres de ácido acrílico e/ou ésteres de ácido metacrílico com acetato de vinila, sendo que os ésteres de ácido acrílico e/ou ésteres de ácido metacrílico são selecionados do grupo que consiste em acrilato de n-butila, metacrilato de n-butila, acrilato de etila, acrilato de 2-etilhexila, metacrilato de etila, acrilato de metila, metacrilato de metila, acrilato de terc-butila, acrilato de sec-butila, metacrilato de terc-butila, metacrilato de ciclohexila, metacrilato de 2-etilhexila, metacrilato de isobornila, metacrilato de isobutila, acrilato de isopropila, metacrilato de isopropila e suas misturas.

[0043] Particularmente preferidos são: o copolímero de acrilato-

acetato de vinila Duro-Tak[®] 87-4098, é preparado a partir de que até respectivamente cerca de 50 % dos monômeros de partida acrilato de 2-etilhexila e acetato de vinila, assim como o acrilato Duro-Tak[®] 87-9088 (igualmente um acrilato- polímero sem grupos funcionais), obtível da firma Henkel. Em uma forma de execução especial é empregado, para a matriz polimérica, o acrilato Duro-Tak[®] 87-900A ou Duro-Tak[®] 87-9301.

[0044] O teor total de monômeros, que contêm grupos hidroxila livres ou grupos carboxila livres (p. ex. ácido acrílico, ácido metacrílico e ésteres do ácido acrílico ou ácido metacrílico, que portam grupos funcionais, em particular os ésteres contendo grupos hidroxila), situa-se abaixo de 1 % em peso, de preferência abaixo de 0,5 % em peso, de preferência abaixo de 0,2 % em peso, relativo à mistura monomérica, a partir da qual a matriz polimérica é preparada. Em uma forma de execução particular da invenção o teor total desses monômeros situa-se abaixo de 0,1 % em peso. Em uma forma de execução particular nenhum grupo hidroxila livre e nenhum grupo carboxila livre está contido na mistura monomérica.

[0045] Um TTS, que como matriz polimérica contém poliacrilatos como substância ativa, que são livres de grupos hidroxila e grupos carboxila, já foi descrito na WO 03/017988 A1, entretanto não está em ligação com a substância ativa rivastigmina. A tarefa descrita na WO 03/017988 foi solucionar a desvantagem da reduzida utilização da substância ativa de um TTS. De acordo com essa divulgação, essa tarefa foi solucionada por uma matriz polimérica que, no caso ideal, é livre de grupos hidroxila ou de grupos carboxila. A substância ativa rivastigmina não é mencionada nessa publicação, e silencia portanto quanto a uma eficácia crescente sobre a estabilidade de rivastigmina.

[0046] O reservatório contém em uma forma de execução da invenção, essencialmente, nenhum polímero ou copolímero, que conte-

na grupos hidroxila livres ou grupos carboxila livres. De preferência o reservatório não contém essencialmente nenhum grupo hidroxila livre e nenhum grupo carboxila livre. Mais preferentemente o reservatório contém essencialmente nenhum grupo amino livre, nenhum grupo hidroxila livre e nenhum grupo carboxila livre. Em uma forma de execução particular a camada adesiva também não contém essencialmente nenhum polímero ou copolímero, que contenha grupos hidroxila livres, ou grupos carboxila livres. De preferência a camada adesiva não contém essencialmente nenhum grupo hidroxila livre e nenhum grupo carboxila livre. De preferência a camada adesiva não contém nenhum grupo amino, nenhum grupo hidroxila e nenhum grupo carboxila.

[0047] O reservatório contém de preferência de 20 - 40 % em peso de rivastigmina e 60 - 80 % em peso de matriz polimérica, relativo ao peso total do reservatório. Em uma forma de execução particularmente preferida do TTS de acordo com a invenção, o reservatório contém 25 % em peso de rivastigmina e 75 % em peso da matriz polimérica. De preferência o reservatório não contém, além da substância ativa e da matriz polimérica, nenhum outro constituinte. Entretanto, é possível que estejam contidos no reservatório, adicionalmente, outros aditivos conhecidos no estado da técnica. Assim, podem estar presentes no reservatório, adicionalmente, por exemplo amaciantes ou formadores de gel.

[0048] A quantidade absoluta de rivastigmina depende de diversos fatores, em particular do tamanho do TTS a ser empregado, o peso por superfície e a concentração da substância ativa no reservatório. Os pesos por superfície da matriz do reservatório seca estão de preferência em uma faixa de 20 - 100 g/m², ainda mais preferido em uma faixa de 25 - 80 g/m², e ainda mais preferido em uma faixa de 30 - 70 g/m². O reservatório pode apresentar uma espessura (espessura seca) na faixa de 20 - 400 µm, ou 30 - 200 µm ou 40 - 100 µm. Outras es-

peSSuras, diferentes das anteriormente mencionadas, também são possíveis.

Camada adesiva

[0049] A camada adesiva do TTS de acordo com a invenção contém um adesivo de contato que, de preferência, consiste em poliisobutileno. Poliisobutileno é um adesivo de contato autocolante que não endurece, e portanto suas propriedades adesivas se mantem por um longo tempo. De modo preferido, poliisobutilenos com diversos pesos moleculares médios são empregados como mistura. Poliisobutileno é obténível em diversos pesos moleculares médios. A expressão „peso molecular médio" em correlação com poliisobutileno se refere, no presente pedido de patente, à assim denominada viscosidade média M_V . A viscosidade média M_V é determinada a partir da viscosidade de solução de uma solução do poliisobutileno em isooctano a 20 °C. Como dispositivo de medição pode ser empregado um viscosímetro de Ubbelohde. A viscosidade média M_V é calculada a partir da seguinte fórmula:

$$M_V = 0.65 \sqrt{\frac{J_o \times 10^2}{3.06}}$$

[0050] A determinação do índice Stauding J_o necessário para a determinação da viscosidade média M_V ocorre segundo a relação de Schulz-Blaschke a partir da viscosidade específica medida η_{SP} e da concentração da solução.

$$J_o = \eta_{SP}/c (1 + 0.31 \times \eta_{SP}) \text{ cm}^3/\text{g} \quad (\text{Relação Schulze-Blaschke})$$

[0051] A viscosidade específica $\eta_{SP} = t/t_0 - 1$, onde t e t_0 são o tempo de escoamento da solução e/ou do solvente (respectivamente com a correção de Hagenbach-Couette), e c é a concentração da solução em g/cm^3 . Se apropriado a instrução DIN 53728 pode ser empregada complementarmente.

[0052] Pesos moleculares médios apropriados M_V de poli-

isobutileno situam-se por exemplo na faixa de cerca de 40.000 g/mol até cerca de 4.000.000 g/mol. Uma mistura preferida é aquela de (1) poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v de cerca de 40.000 g/mol (p. ex. Oppanol[®] B10, obtenível da Firma BASF) e (2) poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v acima de cerca de 1.000.000 g/mol (p. ex. Oppanol[®] B100, obtenível da firma BASF, com um peso molecular médio M_v de cerca de 1.110.000 g/mol). É do conhecimento de um especialista, saber misturar os diversos pesos moleculares na proporção apropriada, para obter as propriedades desejadas da camada adesiva.

[0053] O poli-isobutileno na camada adesiva pode apresentar uma distribuição molecular, que apresenta um primeiro máximo relativo entre 30.000 g/mol e 100.000 g/mol, e um segundo máximo relativo entre 300.000 g/mol e 500.000 g/mol. Mais preferentemente o primeiro máximo relativo está entre 35.000 g/mol e 50.000 g/mol e, independentemente disto, o segundo máximo relativo entre 350.000 g/mol e 450.000 g/mol. Mais preferentemente o primeiro máximo relativo se situa em cerca de 40.000 g/mol, e, independentemente disto, o segundo máximo relativo está em cerca de 400.000 g/mol.

[0054] A mistura de poli-isobutileno do adesivo de contato pode ser obtida pelo fato de se misturar um primeiro polímero de poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v entre 30.000 g/mol e 100.000 g/mol com um segundo polímero de poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v entre 300.000 g/mol e 500.000 g/mol. O primeiro polímero de poli-isobutileno tem, de preferência, um peso molecular médio M_v entre 35.000 g/mol e 50.000 g/mol, mais preferido cerca de 40.000 g/mol. O segundo polímero de poli-isobutileno tem, de preferência, um peso molecular médio M_v entre 350.000 g/mol e 450.000 g/mol, mais preferido ainda cerca de 400.000 g/mol.

[0055] A mistura mais preferida é a de (1) poli-isobutileno com um

peso molecular médio M_v de cerca 40.000 g/mol (por exemplo Oppanol® B10 SFN, obtenível na firma BASF) e (2) poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v de cerca de 400.000 g/mol (por exemplo Oppanol® B50 SF, obtenível na firma BASF).

[0056] As frações de ambos os polímeros de poli-isobutileno na mistura podem variar. A proporção em peso do primeiro polímero de poli-isobutileno para o segundo polímero de poli-isobutileno na mistura de reação pode ser de 10:1 até 1:10, de preferência de 2:1 até 1:2, mais preferentemente a proporção é de cerca de 4:6. Em uma forma de execução particularmente preferida o polímero de poli-isobutileno da camada adesiva é de 4 partes em peso de Oppanol® B10 (por exemplo Oppanol® B10 SFN) e 6 partes em peso de Oppanol® B50SF.

[0057] O adesivo de contato está presente na camada adesiva de acordo com a invenção, em uma quantidade na faixa de 40 - 100 % em peso, de preferência 50 - 90 % em peso, ainda preferido 55 - 80 % em peso e ainda mais preferido 60 - 69,9 % em peso, relativo ao peso total da camada adesiva.

[0058] A espessura da camada adesiva (espessura seca) não é particularmente limitada. Ela pode estar em uma faixa de cerca de 10 - 300 μm , ou em uma faixa de 70 -140 μm . A quantidade absoluta da camada adesiva pode ser de cerca de 10 - 50 g/m^2 , ou 20 - 40 g/m^2 , sem ficarmos limitados a ela.

[0059] A camada adesiva contém de preferência adicionalmente amaciantes e formadores de gel. Amaciantes apropriados são conhecidos do estado da técnica, sendo que se tratam de preferência de óleo mineral, óleo neutro, parafina, polibutileno, óleo de linhaça, palmítato de octila, Squalen, Squalan, óleo de silicone, miristato de isobutila, álcool isoestearílico e/ou álcool oleílico, particularmente preferido óleo mineral, óleo neutro, polibuteno e/ou parafina. Óleos minerais são hidrocarbonetos claros, incolores. Eles são obtidos das frações de desti-

lação do petróleo acima de cerca de 300°C e liberados de hidrocarbonetos sólidos por resfriamento. Por fracionamento apropriado podem ser obtidos óleos minerais que são líquidos em torno da temperatura corporal, portanto a cerca de 35 - 37°C, e são sólidos a temperaturas mais baixas, em particular a temperaturas abaixo de 20°C. A seleção do óleo mineral com um ponto de liquefação em torno de 30 - 35°C é preferida. Particularmente preferidas são parafinas e óleos minerais, que correspondem às exigências do Ph. Eur. 6 e/ou da USP 32-NF 27.

[0060] O amaciante está presente na camada adesiva de preferência em uma quantidade na faixa de 0 - 60 % em peso, ainda mais preferido de 10 - 50 % em peso, ainda mais preferido na faixa de 25 - 39,9 % em peso, de preferência 35 % em peso relativo ao peso total da camada adesiva.

[0061] O formador de gel trata-se de preferência de um formador de gel com estrutura particular, que em sua superfície apresenta uma elevada concentração de grupos polares. Esses provocam nos óleos tensões superficiais correspondentemente elevadas, que são parcialmente compensadas por aglomeração das partículas entre si formando suportes de gel. Em consequência disso, os suportes de gel são sempre tão mais sólidos, quanto maior for a diferença de polaridade entre os óleos e a superfície formadora de suporte de gel. De preferência como formador de gel de acordo com a invenção são empregados dióxido de silício altamente disperso ou ácido silícico pirogênico. O tamanho das partículas se situa de preferência na faixa nanométrica e situa-se, por exemplo, na faixa de 400 - 1500 nm, em particular na faixa de 500 - 1000 nm. Ácido silícico pirogênico é comercializado por exemplo com a denominação CAB-O-SIL® e é um conhecido agente espessante para óleo mineral. Um outro exemplo para um formador de gel apropriado é bentonita. Também podem ser empregado como formador de gel o conhecido carbômero de sódio. O formador de gel é

empregado de preferência em uma quantidade de 0,1 - 4,0 % em peso, ainda mais preferido de 0,1 - 2,0 % em peso, mais ainda preferido de 0,5 - 2,0 % em peso, relativo ao peso da camada adesiva.

[0062] Em uma forma particularmente preferida de execução o TTS de acordo com a invenção a camada adesiva contém 60 - 69,9 % em peso de adesivo de contato, a saber poli-isobutileno, sendo que esse pode consistir conforme acima descrito de misturas de poli-isobutileno com pesos moleculares diferentes, 0,1 - 2,0 % em peso de formador de gel, a saber dióxido de silício altamente disperso ou ácido silícico pirogênico, e 25 - 39,9 % em peso de amaciante, por exemplo óleo mineral, relativo ao peso total da camada adesiva.

[0063] Portanto, concluindo, a camada adesiva do TTS de acordo com a invenção é de preferência oclusiva, portanto excludente. Em uma forma de execução preferida, este tipo de camadas de cobertura podem consistir de poliolefinas, em particular de polietileno ou de poliésteres, assim como poliuretanos. Também são vantajosamente empregáveis todas as camadas que contêm vários polímeros diferentes dispostos de modo sobreposto. Materiais apropriados abrangem poliolefinas, celofane, acetato de celulose, etilcelulose, como amaciantes equipados com copolímeros de acetato de vinila-cloreto de vinila, copolímeros de etileno- acetato de vinila, tereftalato de polietileno, nylon, polietileno, polipropileno, cloreto de polivinilideno, copolímeros de metacrilato de etileno, papel, que podem ser opcionalmente revestidos, tecidos têxteis, laminados de alumínio e materiais compósitos polimérico-metálicos. Particularmente preferidos são os laminados de poliéster, tais como os laminados de tereftalato de polietileno. A espessura da camada de suporte, como é comum no estado da técnica, pode ser de por exemplo 10 μm até 100 μm , por exemplo cerca de 40 μm (espessura nominal). Muito particularmente preferidos são laminados dos compostos de PE, PETP e alumínio pigmentados.

[0064] Na camada adesiva encontra-se uma camada destacável de acordo com a invenção, também denominada "release liner". Essa camada destacável é de preferência preparada a partir de material polimérico, que se apropriado também pode ser metalizado. Exemplos de materiais de preferência utilizados são poliuretano, acetato de polivinila, cloreto de polivinilideno, polipropileno, policarbonato, poliestireno, polietileno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, assim como, se apropriado, papel revestido na superfície com os respectivos polímeros. Trata-se aqui, de preferência, de uma camada destacável, revestida com polímero flúor ou camada destacável siliconizada de um ou ambos os lados. Particularmente preferidos são os laminados de poliéster revestidos com polímero flúor ou siliconizados, como os produtos siliconizados comercialmente disponíveis Primeliner 100 µm e Perlasic LF 75 µm (Firma Loparex, NL e Perlen Converting AG, Suíça) ou os produtos revestidos de um lado de polímero flúor, tais como, por exemplo ScotchPak 1022 (3M Drug delivery).

[0065] Uma forma de execução particularmente preferida do TTS de acordo com a invenção é um TTS para administração de uma substância ativa através da pele, que abrange:

[0066] a) uma camada de cobertura,

[0067] b) um reservatório encontrável na camada de cobertura contendo de 20 - 30 % em peso de substância ativa e 70 - 80 % da matriz polimérica, relativo ao peso total do reservatório, sendo que a matriz polimérica consiste essencialmente de um copolímero de acrilato-acetato de vinila sem grupos hidroxila e sem grupos carboxila, e onde a substância ativa é rivastigmina ou um seu sal, hidrato, solvato ou derivado fisiologicamente compatível;

[0068] c) uma camada adesiva que se encontra sobre o reservatório abrangendo 0,1 - 1 % em peso de dióxido de silício, 25 - 39,9 % em peso de óleo mineral leve (Paraffinum perliquidum) e como adesivo de

contato 60 - 79,9 % em peso de uma mistura de polímero de poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v de cerca de 40.000 g/mol e um polímero de poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v de cerca de 400.000 g/mol; e

[0069] d) uma camada destacável que se encontra sobre a camada adesiva,

[0070] sendo que a quantidade de antioxidante na formulação total sem camada de cobertura e camada destacável é menor do que 0,1 % em peso, de preferência menor do que 0,01%.

[0071] Em uma forma de execução particular o TTS de acordo com a invenção não contém nenhum agente antioxidante selecionado do grupo que consiste em vitamina E e seus ésteres, butilhidroxitolueno e butilhidroxianisol.

[0072] Um terceiro aspecto da presente invenção é um sistema terapêutico transdérmico para administração de uma substância ativa através da pele abrangendo:

[0073] a) uma camada de cobertura,

[0074] b) um reservatório que se encontra sobre a camada de cobertura abrangendo uma matriz polimérica contendo a substância ativa,

[0075] c) uma camada adesiva que se encontra sobre o reservatório abrangendo um adesivo de contato e

[0076] d) uma camada destacável que se encontra sobre a camada adesiva,

[0077] sendo que a substância ativa é rivastigmina ou um seu sal, hidrato, solvato ou derivado fisiologicamente compatíveis, caracterizado pelo fato de que o TTS não contém nenhum agente antioxidante.

[0078] De preferência a matriz polimérica do reservatório (do TTS do terceiro aspecto da invenção) não contém nenhum grupo hidroxila nem grupos carboxila. As outras formas de execução descritas acima

para o primeiro e/ou segundo aspecto da invenção valem para o terceiro aspecto da invenção respectivamente, sem que ela seja novamente repetida aqui.

[0079] Um quarto aspecto da presente invenção é a preparação de um processo para preparação do TTS de acordo com a invenção. O processo abrange

[0080] i) a preparação de um componente contido no reservatório, contendo uma camada de cobertura e o reservatório, que se encontra do lado da camada de cobertura que é determinado como o lado voltado para a pele,

[0081] ii) a preparação de um componente contido na camada de adesiva, contendo a camada destacável e a camada adesiva que se encontra sobre a camada destacável e

[0082] iii) a laminação mútua dos componentes de i) e ii), de modo que a camada de cobertura e a camada destacável se apresentam transversalmente às camadas mais externas opostas ao TTS pronto.

[0083] Uma forma de execução preferida desse processo abrange

[0084] i) a aplicação e se apropriado secagem subsequente de um filme de uma composição formadora de reservatório, se apropriado na forma de uma solução ou dispersão em um meio apropriado, do lado da camada de cobertura, que é determinada como o lado voltado para a pele, e se apropriado a laminação com um laminado destacável siliconizado (liner); ou a aplicação e se apropriado subsequente secagem de um filme de uma composição formadora de reservatório, se apropriado na forma de uma solução ou dispersão em um meio apropriado, em um laminado destacável siliconizado (Liner) e a laminação com uma camada de cobertura;

[0085] ii) a aplicação e se apropriado secagem subsequente de um filme de uma composição formadora da camada adesiva, se apropriado na forma de uma solução ou dispersão em um meio apropriado,

sobre a camada destacável e

[0086] iii) a laminação sucessiva dos componentes de i) e ii), se apropriado destacando o liner, de modo que a camada de cobertura e a camada destacável se apresentam nas camadas mais externas, transversalmente ao TTS pronto opostas umas às outras.

[0087] A preparação de um TTS preferido pode ocorrer dispersando-se primeiramente os componentes no reservatório, portanto rivas-tigmina e o polímero formador de matriz, ou copolímero e/ou uma mistura deles, em um solvente orgânico como heptano ou acetato de etila, e/ou dissolvendo-se o mesmo (desde que o polímero já não esteja presente na forma dissolvida). Normalmente o polímero formador de matriz, ou copolímero ou a mistura deles já estão presentes em um solvente. Assim um polímero e/ou copolímero de acordo com a invenção é empregado, conforme definido acima, em correlação com o TTS de acordo com a invenção, portanto um polímero e/ou copolímero sem grupos hidroxila e sem grupos carboxila. As denominadas formas de execução da matriz polimérica preferidas, valem respectivamente para o processo de acordo com a invenção. Na preparação do reservatório é empregado de preferência um solvente volátil. Essa mistura é então aplicada como camada homogênea sobre a camada de cobertura e secada. De preferência o componente fornecido para o reservatório, para proteção com um laminado, de preferência um laminado de poliéster siliconizado, também é denominado "intermediate liner", que é aplicado do lado oposto ao reservatório sobre a camada de cobertura. Alternativamente, e/ou equivalente a isto a mistura também pode ser primeiramente aplicada sobre o "intermediate liner" e secada, sendo que a camada de cobertura em seguida é aplicada no lado oposto "intermediate liner" do reservatório. O "intermediate liner" é removido, imediatamente antes que ao componente do reservatório seja acrescentado o componente contendo a camada adesiva .

[0088] A camada adesiva é preparada em uma etapa de trabalho separada, sendo que a mistura polimérica formadora do adesivo de contato (dissolvido em solvente orgânico), de preferência poliisobutileno de diferentes pesos moleculares médios, é disperso juntamente com o formador de gel e o amaciante em um solvente orgânico como heptano. De preferência, entretanto, o adesivo de contato e o amaciante são dissolvidos no solvente orgânico e em seguida o formador de gel é disperso nessa solução. Essa mistura é então aplicada no laminado destacável e deixada secar.

[0089] Os componentes obtidos nas duas etapas de processo são em seguida laminados entre si, e de tal modo que a camada adesiva é aplicada diretamente no reservatório. Em seguida as películas laminadas prontas podem ser estampadas em pedaços de tamanhos desejados e embaladas.

[0090] Nas etapas de processo individuais os solventes orgânicos que são necessários para levar à solução e/ou para dispersar os respectivos componentes, são afastados assim para que os produtos sejam submetidos a temperaturas crescentes, se apropriado também sob o emprego de uma baixa pressão.

[0091] Um quinto aspecto da presente invenção constitui o uso de um polímero ou copolímero, que não apresenta nem grupos hidroxila nem grupos carboxila, em um TTS contendo rivastigmina. É preferido assim o emprego de poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinila, copolímeros de poliisobutileno e estireno-butadieno. De acordo com a invenção esses polímeros ou copolímeros representam a matriz polimérica do reservatório no qual a substância ativa rivastigmina está assentada.

[0092] No uso de acordo com a invenção são empregados de preferência poliacrilatos e copolímeros de poliacrilato livres de grupos hidroxila e livres de grupos carboxila, tais como copolímeros de acrilato-

acetato de vinila.

[0093] Em uma forma particularmente preferida de execução, de acordo com a invenção, é empregado o copolímero acrilato-acetato de vinila Duro-Tak[®] 87-4098.

[0094] Um sexto aspecto da presente invenção é a preparação do TTS de acordo com a invenção para tratamento de Alzheimer e demência de Parkinson. O TTS de acordo com a invenção é assim de preferência preparado para um espaço de tempo de emprego de mais ou menos 24 horas.

[0095] A seguir são descritas as seguintes formas de execução preferidas do TTS de acordo com a invenção, por meio de exemplos experimentais, e suas propriedades, tendo em vista a estabilidade, são determinadas.

Exemplos

Exemplo 1

Preparação de diversas formulações

[0096] Foram preparadas as quatro cargas diferentes A-D de formulações TTS, que contêm rivastigmina. Para o reservatório empregou-se o copolímero de acrilato acetato de vinila como matriz polimérica. Uma visão geral dos constituintes das diferentes cargas é reproduzida na Tabela 1.

Tabela 1: Composição das cargas A até D

Carga	Composição
A	30% de base de rivastigmina 70% de Duro-Tak [®] 87-4098
B	Reservatório: 30% de base de rivastigmina 70% de Duro-Tak [®] 87-4098 Camada adesiva: 30% de Klearol [®] 1% de Cab-O-Sil [®] 69% Oppanol [®] B10/B100 (7/3)

Carga	Composição
C	Reservatório: 20% de base de rivastigmina 80% de Duro-Tak® 87-4098 Camada adesiva: 30% de Klearol® 0,5% de Cab-O-Sil® 69,5% de Oppanol® B10/B100 (7/3)
D	Reservatório: 25% de base de rivastigmina 75% de Duro-Tak® 87-4098 Camada adesiva: 30% de Klearol® 1% de Cab-O-Sil® 69% de Oppanol® B10/B100 (7/3)

[0097] Os componentes empregados nas cargas podem ser descritos minuciosamente da seguinte maneira:

Tabela 2: Visão geral dos componentes dos exemplos de formulação de A até D

Denominação dos componentes	Descrição Química	Função
Duro-Tak® 87-4098	Copolímero de acrilato/acetato de vinila	Matriz polimérica
Cab-O-Sil®	Dioxido de silício pirogênico	Formador de Gel
Klearol®	Óleo mineral leve	Amaciante
Oppanol® B10	Poli-isobutileno ($M_w = 4 \times 10^4$ g/mol)	Adesivo de contato
Oppanol® B100	Poli-isobutileno ($M_w = 1,1 \times 10^6$ g/mol)	Adesivo de contato

Processo de preparação

1. Preparação da camada de reservatório

[0098] O adesivo acrilato-acetato de vinila é introduzido e rivastigmina e acetato de etila são pesados. Em seguida os componentes são misturados em acetato de etila suficiente por meio de um agitador, para que se origine uma massa de revestimento homogênea, espalhável.

[0099] A massa de revestimento homogênea é aplicada em uma

película siliconizada („intermediate liner") como um filme fino. O filme matriz é secado a 60°C/20 min e a 80°C/5 min e em seguida é laminado com uma camada de cobertura de PET.

2. Preparação da camada adesiva e do laminado total

[00100] Os adesivos de poli-isobutileno são pesados conjuntamente e misturados. Em seguida adiciona-se sob agitação heptano, Klearol® e Cab-O-Sil® e agita-se por tanto tempo até que a massa esteja homogênea.

[00101] A massa é aplicada sobre uma camada destacável („release liner") como filme fino e em seguida os solventes são retirados a 60°C/20 min e 80°C/5 min. Após a secagem o laminado com a camada de reservatório é laminado, sendo que o „intermediate liner" é antes removido.

[00102] Do laminado obtido são estampados adesivos de tamanhos apropriados.

Testes de Estabilidade

[00103] As cargas A e B foram submetidas a testes de estabilidade. Assim os TTS foram estampados em laminados de alumínio lacrados e respectivamente armazenados por um mês a 25°C e 60 % de umidade relativa do ar, por exemplo a 40°C e 75 % de umidade relativa do ar. Em seguida o teor de impurezas eventualmente originadas como consequência da decomposição de rivastigmina foi verificado por meio de HPLC e absorção de UV. Os resultados deste ensaio são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3

Carga	Impurezas		Tempo de armazenamento
	25 °C / 60% u.r.	40°C / 75% u.r.	
A	TR = 46 min: 0,18% Total: 0,18%	---	Inicial
	TR = 46 min: 0,22% Total: 0,22%	TR = 46 min: 0,29% Total: 0,29%	1 mês

Carga	Impurezas		Tempo de armazenamento
	25 °C / 60% u.r.	40°C / 75% u.r.	
B	TR = 46 min: 0,34% Total: 0,34%	TR = 46 min: 0,35% Total: 0,35%	2 semanas
	TR = 46 min: 0,36% Total: 0,36%	TR = 46 min: 0,38% Total: 0,38%	1 mês

[00104] A impureza verificada é indicada com seu respectivo tempo de retenção (RT). Os dados das quantidades percentuais da impureza representam o teor de peso total das formulações em questão. O limite inferior dos valores de medição indicados RL (Reporting Limit) é de 0,1 %, já que os seus valores se encontram na faixa da precisão de medição.

[00105] Os resultados desses estudos mostram visivelmente que as formulações TTS de acordo com a invenção são suficientemente estáveis. Em todos os exemplos de formulação as impurezas apresentam um RT = 46 min após um mês a 40°C e abaixo de 0,4 % de 75 % de umidade relativa do ar

Exemplo 2

Preparação de diversas formulações

[00106] Foram preparadas duas cargas diferentes de formulações TTS, que continham base de rivastigmina. Para o reservatório empregou-se copolímero de acrilato/ acetato de vinila como polímero formador de matriz. Uma visão geral dos constituintes das diversas cargas é reproduzida na Tabela 4.

Tabela 4: Composição das cargas 179/181 e 179/182:

Carga	Composição
179/181	Reservatório: 25 % de base de rivastigmina 75 % Duro-Tak [®] 87-4098 Camada adesiva: 30 % de Pionier [®] 7028P (Hansen & Rosenthal) 0,5 % de Cab-O-Sil [®] 69,5 % Oppanol [®] B10 SFN / B50 SF (4/6)
179/182	Reservatório: 25 % de base de rivastigmina 75 % de Duro-Tak [®] 87-4098 Camada adesiva: 35 % de parafina, líquido. (Merck) 0,5 % de Cab-O-Sil [®] 64,5 % de Oppanol [®] B10 SFN / B50 SF (4/6)

[00107] Os componentes empregados nas cargas podem ser descritos em maior detalhe da seguinte maneira:

Tabela 5: Visão geral dos componentes dos exemplos de formulação

Denominação dos componentes	Descrição Química	Função
Duro-Tak [®] 87-4098	Copolímero de acrilato/acetato de vinila	Matriz polimérica
Cab-O-Sil [®]	Dióxido de silício pirogênico	Formador de Gel
Pionier [®] 7028P	Óleo mineral leve (Paraffinum perliquidum)	Amaciante
Oppanol [®] B10 SFN	Poli-isobutileno ($M_v = \text{ca. } 4 \times 10^4 \text{ g/mol}$)	Adesivo de contato
Oppanol [®] B50 SF	Poli-isobutileno ($M_v = \text{ca. } 4 \times 10^5 \text{ g/mol}$)	Adesivo de contato

Processo de Preparação1. Preparação da Camada de reservatório

[00108] O adesivo acrilato acetato de vinila é introduzido e rivastig-

mina e acetato de etila são pesados. Em seguida os componentes em suficiente acetato de etila são misturados por meio de um agitador, de modo que se origine uma massa de revestimento homogênea.

[00109] A massa de revestimento homogênea é aplicada em uma película siliconizada („intermediate liner") como filme fino. O filme matriz é secado a 60°C/20 min e 80°C/5 min e em seguida laminado com camada de cobertura de PET.

2. Preparação da camada adesiva e do laminado total

[00110] Os adesivos de poli-isobutileno são pesados e misturados conjuntamente. Em seguida, sob agitação são introduzidos heptano, Pionier® 7028 P/ parafina líquida e Cab-O-Sil® e agita-se por tanto tempo até que a massa esteja homogênea.

[00111] A massa é aplicada sobre uma camada destacável („release liner") como filme fino e em seguida o solvente é extraído a 60°C/20 min e 80°C/5 min. Após a secagem o laminado é laminado com a camada do reservatório, sendo que o „intermediate liner" é anteriormente removido.

[00112] Do laminado obtido são estampados adesivos de tamanhos apropriados.

Testes de estabilidade

[00113] Ambas as cargas foram submetidas a testes de estabilidade. Assim os TTS estampados são lacrados em sacos de laminado de alumínio e respectivamente armazenados por um mês a 25°C e 60 % de umidade relativa do ar, a saber a 40°C e 75 % de umidade relativa do ar. Em seguida foi determinado o teor de impurezas eventualmente originadas como consequência da decomposição de rivastigmina por meio de HPLC e absorção de UV. Os resultados desses ensaios são resumidos nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Impurezas na Formulação 179/181

Inicial	1 Mês		3 Meses			6 Meses	
	25°C	40°C	5°C	25°C	40°C	25°C	40°C
Imp 1: < RL	Imp 1: <RL						
Imp 4: < RL	Imp 4: <RL	Imp 4: 0,13%	Imp 4: 0,12%	Imp 4: 0,12%	Imp 4: 0,25%	Imp 4: 0,14%	Imp 4: 0,30%
Imp 5: < RL	Imp 5: 0,11%	Imp 5: 0,14%	Imp 5: 0,17%	Imp 5: 0,17%	Imp 5: 0,26%	Imp 5: 0,18%	Imp 5: 0,36%
Total: < RL	Total: 0,11%	Total: 0,27%	Total: 0,29%	Total: 0,29%	Total: 0,51%	Total: 0,32%	Total: 0,66%

Tabela 7: Impurezas na Formulação 179/182

Inicial	1 Mês		3 Meses			6 Meses	
	25°C	40°C	5°C	25°C	40°C	25°C	40°C
Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL
Imp 4: < RL	Imp 4: < RL	Imp 4: 0,16%	Imp 4: < RL	Imp 4: 0,13%	Imp 4: 0,25%	Imp 4: 0,14%	Imp 4: 0,36%
Imp 5: < RL	Imp 5: 0,11%	Imp 5: 0,17%	Imp 5: 0,13%	Imp 5: 0,15%	Imp 5: 0,28%	Imp 5: 0,18%	Imp 5: 0,41%
Total: < RL	Total: 0,11%	Total: 0,33%	Total: 0,13%	Total: 0,28%	Total: 0,53%	Total: 0,32%	Total: 0,77%

[00114] Os dados das quantidades percentuais de impureza representam o teor das concentrações nominais da substância ativa nas formulações em questão. Os limites inferiores dos valores medidos (Reporting Limit) das impurezas individuais são de 0,1 %, já que os valores em questão se encontram na faixa da precisão de medição. Além das impurezas indicadas nas Tabelas 6 e 7 não foram observadas impurezas acima do limite „Reporting Limit" de 0,1%.

[00115] Os resultados desses estudos indicam visivelmente que as formulações TTS de acordo com a invenção são suficientemente estáveis.

[00116] A presente invenção se refere entre outros aos seguintes objetos (1) até (17):

[00117] (1) Sistema terapêutico transdérmico para administração de uma substância ativa através da pele compreendendo:

[00118] a) uma camada de cobertura,

[00119] b) um reservatório que se encontra sobre a camada de cobertura abrangendo uma matriz polimérica contendo a substância ativa, sendo que a substância ativa é rivastigmina ou um seu sal, hidrato, solvato ou derivado fisiologicamente compatíveis,

[00120] c) uma camada adesiva que se encontra sobre o reservatório abrangendo como adesivo de contato um primeiro polímero de poliisobutileno com um peso molecular médio M_v entre 30.000 g/mol e 100.000 g/mol, e um segundo polímero de poli-isobutileno, com um peso molecular médio M_v entre 300.000 g/mol e 500.000 g/mol; e

[00121] d) uma camada destacável que se encontra sobre a camada adesiva,

[00122] caracterizado pelo fato de que a matriz polimérica do reservatório não apresenta nem grupos hidroxila nem grupos carboxila.

[00123] (2) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (1), caracterizado pelo fato de que não contém nenhum agente

antioxidante.

[00124] (3) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (1) ou (2), sendo que o reservatório contém 20 - 30 % em peso de substância ativa e 70 - 80 % em peso da matriz polimérica, relativo ao peso total do reservatório.

[00125] (4) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (1) até (3), sendo que a camada adesiva adicionalmente contém um formador de gel e um amaciante.

[00126] (5) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (4), sendo que a camada adesiva contém 60,0 - 74,9 % em peso de adesivo de contato, 0,1 - 2,0 % em peso de formador de gel e 25 - 39,9 % em peso de amaciante, relativo ao peso total da camada adesiva.

[00127] (6) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (1) até (5), sendo que a matriz polimérica abrange pelo menos um polímero e/ou copolímero, selecionado do grupo que consiste em poli-acrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinila, poli-isobutileno, copolímeros de estireno-butadieno e suas misturas.

[00128] (7) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (1) até (6), caracterizado pelo fato de que o primeiro polímero de poli-isobutileno tem um peso molecular médio M_v de cerca de 40.000 g/mol, e o segundo polímero de poli-isobutileno possui um peso molecular médio M_v de cerca de 400.000 g/mol.

[00129] (8) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (1) até (7), caracterizado pelo fato de que a proporção em peso do primeiro polímero de poli-isobutileno para o segundo polímero de poli-isobutileno é de cerca de 4:6.

[00130] (9) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (4) até (8), caracterizado pelo fato de que o formador de gel SiO_2 está na forma altamente dispersa ou na forma de ácido silícico pirogê-

nico.

[00131] (10) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (4) até (9), caracterizado pelo fato de que o amaciante é parafina, óleo neutro, óleo mineral ou polibuteno ou uma mistura deles.

[00132] (11) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com o objeto (1) até (10), sendo que a superfície da camada adesiva corresponde à superfície do reservatório.

[00133] (12) Sistema terapêutico transdérmico para administração de uma substância ativa através da pele, compreendendo:

[00134] a) uma camada de cobertura,

[00135] b) um reservatório localizado sobre a camada de cobertura contendo de 20 - 30 % em peso de substância ativa e 70 - 80 % de matriz polimérica, relativo ao peso total do reservatório, sendo que a matriz polimérica consiste essencialmente de um copolímero de acrilato-acetato de vinila sem grupos hidroxila e sem grupos carboxila;

[00136] c) uma camada adesiva localizada sobre o reservatório abrangendo de 0,1 - 1 % em peso de dióxido de silício, 25 - 39,9 % em peso de Paraffinum perliquidum (Ph. Eur.) e 60 - 79,9 % em peso de uma mistura de poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v de cerca de 40.000 g/mol e poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v de cerca de 400.000 g/mol; e

[00137] d) uma camada removível localizada sobre a camada adesiva.

[00138] (13) Processo para preparação de um sistema terapêutico transdérmico, de acordo com um dos objetos (1) até (12), compreendendo

[00139] i) a preparação de um componente contendo o reservatório, contendo a camada de cobertura e o reservatório, que se encontra do lado da camada de cobertura, que é determinado como o lado voltado para a pele,

[00140] ii) a preparação de um componente contido na camada adesiva, que compreende a camada removível e a camada adesiva localizada sobre a camada removível e

[00141] iii) a laminação sucessiva dos componentes de i) e ii), de modo que a camada de cobertura e a camada removível no corte transversal do TTS pronto apresentam as camadas mais externas opostas.

[00142] (14) Processo de acordo com o objeto (13), compreendendo

[00143] i) a aplicação e se apropriado a secagem subsequente de um filme de uma composição formadora do reservatório, se apropriado na forma de uma solução ou de uma dispersão em um meio apropriado, do lado da camada de cobertura, que é determinada como o lado voltado para a pele.

[00144] ii) a aplicação e se apropriado a secagem subsequente de um filme de uma composição formadora da camada adesiva, se apropriado na forma de uma solução ou de uma dispersão em um meio apropriado, sobre a camada removível e

[00145] iii) a laminação sucessiva dos componentes de i) e ii), de modo que a camada de cobertura e camada removível no corte transversal TTS pronto apresentam as camadas mais externas opostas.

[00146] (15) Processo de acordo com o objeto (13), compreendendo

[00147] i) a introdução e se apropriado a secagem subsequente de um filme de uma composição formadora do reservatório, se apropriado na forma de uma solução ou de uma dispersão em um meio apropriado, do lado da camada de cobertura, que é determinada como o lado voltado para a pele.

[00148] ii) a aplicação e se apropriado a secagem subsequente de um filme de uma composição formadora da camada adesiva, se apro-

priado na forma de uma solução ou de uma dispersão em um meio apropriado, sobre a camada removível e

[00149] iii) a laminação sucessiva dos componentes de i) e ii), de modo que a camada de cobertura e camada removível no corte transversal TTS pronto apresentam as camadas mais externas opostas.

[00150] (16) Emprego de um polímero ou copolímero, que não apresenta nem grupos hidroxila nem grupos carboxila e é selecionado do grupo que consiste em poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinila, copolímeros de poli-isobutileno e de estireno-butadieno, para preparação de sistemas terapêuticos transdérmicos contendo rivastigmina.

[00151] (17) Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com um dos objetos de (1) até (12) para tratamento de Alzheimer e demência de Parkinson.

[00152] Os objetos (1) até (17) podem ser combinados com outros nestas formas de execução descritas neste pedido de patente.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema terapêutico transdérmico para administração de uma substância ativa através da pele, compreendendo:

- (a) uma camada de cobertura,
- (b) um reservatório localizado na camada de cobertura compreendendo uma matriz polimérica contendo a substância ativa,
- (c) uma camada adesiva localizada no reservatório que compreende um adesivo de contato, e
- (d) uma camada removível localizada na camada adesiva, sendo que a substância ativa é rivastigmina ou um sal fisiologicamente compatível da mesma,

o referido sistema sendo caracterizado pelo fato de que a matriz polimérica do reservatório não apresenta nem grupos hidroxila nem grupos carboxila.

2. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que não contém nenhum agente antioxidação.

3. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o reservatório contém 20-30 % em peso de substância ativa e 70-80 % em peso da matriz polimérica, relativo ao peso total do reservatório.

4. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a camada adesiva adicionalmente contém um formador de gel e um amaciante.

5. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a camada adesiva contém 60,0-74,9 % em peso de adesivo de contato, 0,1-2,0 % em peso de formador de gel e 25-39,9 % em peso de amaciante, relativo ao peso total da camada adesiva.

6. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a matriz polimérica abrange pelo menos um polímero e/ou copolímero, selecionado do grupo que consiste em poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinila, poli-isobutileno, copolímeros de estireno-butadieno e suas misturas.

7. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o adesivo de contato é poli-isobutileno.

8. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o poli-isobutileno é uma mistura de dois polímeros de poli-isobutileno com diferentes pesos moleculares.

9. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o primeiro polímero de poli-isobutileno apresenta um peso molecular médio M_V de 40.000 g/mol, e o segundo polímero de poli-isobutileno apresenta um peso molecular médio M_V de 400.000 g/mol.

10. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a proporção em peso do primeiro polímero de poli-isobutileno para o segundo polímero de poli-isobutileno é de 4:6.

11. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizado pelo fato de que o formador de gel é SiO_2 na forma altamente dispersa ou na forma de sílica pirogênica.

12. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 11, caracterizado pelo fato de que o amaciante é parafina, óleo neutro, óleo mineral ou uma mistura deles.

13. Sistema terapêutico transdérmico para administração

de uma substância ativa através da pele, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) uma camada de cobertura,

(b) um reservatório localizado na camada de cobertura contendo de 20 - 30 % em peso de substância ativa e 70 - 80 % de matriz polimérica, relativo ao peso total do reservatório, sendo que a matriz polimérica consiste essencialmente em um copolímero de acrilato-acetato de vinila sem grupos hidroxila e sem grupos carboxila;

(c) uma camada adesiva localizada no reservatório abrangendo de 0,1 - 1 % em peso de dióxido de silício, 25 - 39,9 % em peso de Paraffinum perliquidum (Ph. Eur.) e 60 - 79,9 % em peso de uma mistura de poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v de cerca de 40.000 g/mol e poli-isobutileno com um peso molecular médio M_v de cerca de 400.000 g/mol; e

(d) uma camada removível localizada na camada adesiva.

14. Processo para preparação de um sistema terapêutico transdérmico, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende:

(i) a preparação de um componente contido no reservatório, que compreende a camada de cobertura e o reservatório que se encontra do lado da camada de cobertura, que é determinada como o lado voltado para a pele,

(ii) a preparação de um componente contido na camada adesiva, que compreende a camada removível e a camada adesiva localizada na camada removível e

(iii) a laminação sucessiva dos componentes de i) e ii), de modo que a camada de cobertura e a camada removível no corte transversal do TTS pronto apresentam as camadas mais externas opostas.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que compreende:

(i) a aplicação e a secagem subsequente de um filme de uma composição formada no reservatório, na forma de uma solução ou de uma dispersão em um meio apropriado, do lado da camada de cobertura, que é determinada como o lado voltado para a pele.

(ii) a aplicação e a secagem subsequente de um filme de uma composição formadora da camada adesiva, na forma de uma solução ou de uma dispersão em um meio apropriado, sobre a camada removível e

(iii) a laminação sucessiva dos componentes de (i) e (ii), de modo que a camada de cobertura e camada removível no corte transversal TTS pronto apresentam as camadas mais externas opostas.

16. Uso de um polímero ou copolímero, que não apresenta nem grupos hidroxila nem grupos carboxila e é selecionado do grupo que consiste em poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinila, poli-isobutileno e copolímeros de estireno-butadieno, caracterizado pelo fato de que é para preparação de sistemas terapêuticos transdérmicos contendo rivastigmina, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

17. Uso de um polímero ou copolímero, que não apresenta nenhum grupo hidroxila livre e nenhum grupo carboxila livre e é selecionado do grupo que consiste em poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinila, poli-isobutilenos e copolímeros de estireno-butadieno, caracterizado pelo fato de que é para estabilização da substância ativa rivastigmina em um sistema terapêutico transdérmico e/ou para redução da decomposição da substância ativa rivastigmina em um sistema terapêutico transdérmico, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

18. Sistema terapêutico transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que é para tratamento de Alzheimer e demência de Parkinson.