



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2022 00733**

(22) Data de depozit: **18/05/2021**

(30) Prioritate:
20/05/2020 IT 10202000011686

(41) Data publicării cererii:
30/05/2023 BOPI nr. **5/2023**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **IB 2021/054261 18/05/2021**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 2021/234562 25/11/2021**

(71) Solicitant:
• **FIDIA FARMACEUTICI S.P.A., VIA PONTE DELLA FABBRICA, 3/A, ABANO TERME(PD) 35031, IT**

(72) Inventatori:
• **PIZZOCARO CARLO, C/O FIDIA FARMACEUTICI S.P.A., VIA PONTE DELLA FABBRICA, 3/A, ABANO TERME (PD), 35031, IT**

(74) Mandatar:
MIHAELA TEODORESCU & PARTNERS-INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE S.R.L., STR.VIORELE, NR.51, BL.37, SC.2, AP.63, P.O. BOX 53-202, SECTOR 4, BUCUREȘTI

(54) **PLASTURE MEDICAL CU ELIBERARE LENTĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un plastru medical cu eliberare lentă de diclofenac sodic (DicloNa) utilizat în tratamentul stărilor inflamatorii și dureroase ale sistemului musculo-scheletic. Plasturele, conform invenției, cuprind: un strat de bază din poliester, o matrice polimerică adezivă (PSA) sensibilă la presiune, constând în procente masice față de greutatea uscată a matricei din 40...49% copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil în raport 2:1, ca dispersie apoasă, 40...49% agent de plastifiere selectat dintre esteri ai

acidului citric, 0,10...0,20% butil hidroxianisol (BHA), 1...20% diclofenac sodic, precum și un strat de acoperire protector din monosilicon care se îndepărtează înainte de aplicarea topică a plasturei care eliberează diclofenac din sarea sodică a acestuia în mod constant, continuu, gradat, în doze terapeutice active locale pentru o durată de 24 h.

Revendicări: 11
Figuri: 1



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2022 00733
Data depozit	18-05-2021

PLASTURE MEDICAL CU ELIBERARE LENTĂ

OBIECTIVUL INVENȚIEI

Invenția de față descrie un plastru medical cu eliberare lentă, bazat pe diclofenac, în mod specific un plastru medical bazat pe diclofenac sare de sodiu, a cărui formulare permite eliberarea continuă a ingredientului activ și la o concentrație terapeutic activă local timp de 24 de ore, și de asemenea o matrice polimerică adezivă (PSA) pentru utilizare în plastrulele medical pe bază de diclofenac sare de sodiu.

Plasturele este moale, flexibil, aderă perfect la piele, nu cade nici chiar când este aplicat pe zona articulațiilor, poate fi îndepărtat fără a produce durere sau iritație. Aceste caracteristici, împreună cu faptul că plastrulele trebuie înlocuit doar odată la fiecare 24 de ore, îl fac în special plăcut pentru pacient.

STADIUL TEHNICII

Posibilitatea de a administra medicamente prin piele a fost cunoscută de ceva timp, și este în special interesantă, deoarece este un mijloc neinvaziv de administrare, care nu este solicitant pentru corp, și este mai plăcut pentru pacient decât alte căi de administrare. Pacienții pot simți calmare a durerii localizate fără a lua în mod necesar medicamente orale sau injectabile. În timp, numeroase sisteme de eliberare adezive au fost dezvoltate, care, atunci când sunt aplicate pe piele, eliberează ingredientul activ. Aceste sisteme constau în general dintr-o matrice polimerică adezivă, denumită „adeziv sensibil la presiune” (PSA), care conține, în dispersie sau soluție, ingredientul activ de interes. Matricea este la rândul ei împrăștiată pe un suport, și acoperită cu un strat protector, care trebuie îndepărtat înainte de aplicare. Matricea polimerică poate fi de diferite tipuri, dar în general polimerii acrilici și metacrilici și copolimerii acestora sunt utilizați.

În categoria generică de sisteme de eliberare adezive descrisă mai sus, platurii transdermici și platurii medicali pot fi distinși, definiți în farmacopeile internaționale ca forme farmaceutice distincte.

Platurii transdermici (Transdermal Patches, European Pharmacopoeia 5.0, 616), sunt definiți ca preparate farmaceutice flexibile pentru aplicare topică, având diferite forme și mărimi, conținând unul sau mai multe ingrediente active, de aplicat pe pielea sănătoasă; ingredientul activ este gradat eliberat, și, după ce trec prin piele, ajung în fluxul sangvin într-o cantitate terapeutic activă. Platurii transdermici de aceea reprezintă o cale de administrare destinată pentru a da un efect sistemic, și, de fapt,

ca exemplu, plasturii transdermici bazați pe nicotină pentru încetarea fumatului, plasturii bazați pe hormoni sexuali, de obicei estrogeni, pentru sindromul climacteriului, sau medicamentele pe bază de opiacee pentru tratamentul durerii la pacienții cu boală terminală, se cunosc în stadiul tehnicii.

După cum a fost deja menționat, aceștia sunt plasturi care introduc medicamentul în fluxul sangvin într-o cantitate terapeutic activă, astfel încât acesta atinge locul specific de acțiune. Utilizarea acestora este în mod esențial o alternativă la căile de administrare sistemică mai clasice, cum ar fi orală și prin injecție.

Plasturii medicali, pe de altă parte, sunt un alt lucru, care, în conformitate cu definiția (*Medical Plasters*, European Pharmacopoeia 5.0, 626), sunt preparate flexibile pentru aplicare topică, ce conțin unul sau mai multe ingrediente active, de aplicat pe piele, formulați astfel încât să mențină ingredientul activ în contact strâns cu pielea, astfel încât să fie eliberat lent rămânând în paralel concentrat în zona de aplicare.

În acest caz, de aceea, ingredientul activ nu intră în fluxul sangvin, cu excepția că intră în urme complet minime și ne semnificative terapeutice, și acționează exclusiv în zona în care a fost eliberat. De aceea, plasturii medicali definesc bine o cale de administrare topică cu acțiune locală, și de aceea sunt extrem de utili în tratamentul, chiar cronic, al durerii musculare sau articulare; aceștia acționează de fapt acolo unde este necesar, fără a trece în fluxul sangvin, și evită administrarea sistemică a medicamentelor cu un grad moderat de toxicitate, cum ar fi medicamentele nesteroidiene antiinflamatoare (AINS), utilizate de elecție în bolile mai sus menționate.

Numeroși plasturi medicali pentru utilizare topică pe bază de AINS-uri sunt descriși în stadiul tehnicii, în special cu diclofenac, care, așa cum se cunoaște, este o moleculă acidă și slab solubilă în apă. Capacitatea de formulare a diclofenacului, atunci când este de administrat prin aplicare pe piele, este complexă: trebuie să ne asigurăm că penetrează prin piele în cantități suficiente pentru a menține nivele de concentrație terapeutice la locul de administrare.

Ingredientul activ trebuie de aceea să treacă prin stratul cornos, care este o barieră hidrofobă, și să fie difuzat în țesutul de bază, caracterizat prin structuri și compartimente de natură hidrofobă și hidrofilă. Diclofenacul în forma sa acidă, nedisociată, are un coeficient de partiție extrem de mare: coeficientul de partiție este raportul de concentrații al unui compus dintr-un amestec de doi solvenți nemiscibili (hidrofobi/hidrofili) la echilibru. De aceea acesta exprimă gradul de hidrofobie al compusului. Acest fapt înseamnă că diclofenacul sun forma acidă, datorită

coeficientului de partiție al acestuia, este capabil de a trece rapid prin stratul cornos al pielii, fiind foarte similar cu aceasta, dar, datorită slabei solubilități a acestuia în apă, nu este difuzat cu aceeași ușurință în țesutul de la bază. Pe de altă parte este capabil de a difuza în țesutul de la bază atunci când este salefiat, o formă mai puțin hidrofobă, ținând cont, cu toate acestea, că gradul de hidrofobie este în mod natural asociat cu tipul de sare luată în considerație. Acest fapt explică de ce, în general, produsele pentru aplicare topică bazate pe diclofenac sunt formulate cu diclofenac salefiat variat, indiferent de matricea PSA utilizată. De fapt, salefierea atenuează natura hidrofobă a moleculei, dându-i un caracter bifazic, ce mimează natura bifazică a pielii în întregimea acesteia, asigurând astfel penetrarea convenabilă și mai presus de orice permițând o capacitate de formulare adecvată.

Pentru scopurile invenției de față, ar trebui să se amintească următoarele: WO2006097149, care descrie un platură transdermic a cărei matrice PSA bazată pe Eudragit® NE40 (poli(acrilat de etil, metacrilat de metil) 2:1), eliberează diferite ingrediente active, în particular oxibutinină, elimină problema strângerii matricei înseși în timpul preparării fazelor platurului;

WO2016059583, care descrie un platură medical al cărei matrice PSA este compusă din DuroTak® 387-2516/87-2516 (copolimer acetat de acril-vinil, CAS 326602-88-4), și Eudragit®E100 (poli(metacrilat de butil, (2- dimetilaminoetil)metacrilat, metacrilat de metil) 1:2:1), în proporții specifice (50-60%: 6-16%); acest amestec a dovedit a asigura o adezivitate ridicată platurului, stabilitate excelentă și o eliberare adecvată a ingredientului activ dispersat în acesta, în special diclofenac, sub formă de sare de sodiu, sare de hidroxietil pirolidină (de asemenea denumită epolamină), sau sare de dietil amoniu (DEA). Concentrația de diclofenac prezentă în platură, indiferent de tipul de salefiere, se situează de la 8 la 20% și este în medie ușor mai mare de 15%. Matricea formulată astfel este, cu toate acestea, puternic hidrofobă, și de aceea încetinește semnificativ eliberarea completă a ingredientului activ;

WO2012089256, care descrie un platură medical ce constă dintr-o matrice de PSA din Eudragit® NE40 (pol(acrilat de etil, metacrilat de metil) 2:1) la 30-55%, și un ester al acidului citric la 42-55% ca plastifiant, în care diclofenacul sare de diamoniu (DEA) este dispersat, care este eliberat continuu timp de 24 de ore. Alegerea sării de diclofenac nu este accidentală, deoarece a fost demonstrat de inventatorii înșiși că, cu aceeași compoziție în termeni de matrice, ingredientul activ și excipienții, sarea DEA a diclofenacului este eliberată într-o manieră constantă, continuă, prelungită și

terapeutic eficace timp de 24 de ore; sarea de sodiu a diclofenacului, din contră, este eliberată în manieră minimă, absolut inadecvată pentru a își exercita efectul farmacologic dorit, fie timp de 24 de ore, fie pentru intervale de timp mai scurte. Pe scurt, rezultă că sarea sodică a diclofenacului este absolut inadecvată pentru a fi inclusă într-un plastru medical al cărei matrice PSA este bazată pe Eudragit® NE40 în formulare cu un ester al acidului citric.

Obiectivul invenției de față este de a depăși dezavantajele și problemele indicate anterior, care caracterizează stadiul tehnicii.

Solicitantul a descoperit de fapt în mod surprinzător că, începând de la o matrice de PSA de acrilat de etil-metacrilat de metil amestecată cu excipienți adecvați, este posibil să se prepare un plastru medical capabil de a elibera diclofenacul sodic în manieră constantă, continuă, prelungită, în doze terapeutice active local timp de 24 de ore. Eliberarea diclofenacului sodic sare are un profil similar cu cel al unui produs conducător de pe piață, după cum va fi demonstrat aici mai jos.

Acest rezultat, care este obținut prin adăugarea la componenta de matrice utilizată în mod normal ca antioxidant, dar niciodată utilizată pentru scopurile descrise aici, reprezintă o depășire clară a stadiului tehnicii; un plastru medical cu acțiune prelungită formulat cu ușurință este de fapt făcut disponibil, practic lipsit de toxicitate și de efecte secundare, și plăcut pentru pacient, care îl poate înlocui odată la 24 de ore.

DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția de față se referă la un plastru medical, care cuprinde

- Un strat de bază (suport),
- O matrice „adezivă sensibilă la presiune (PSA)”,
- Un strat de acoperire protector (căptușeală),

în care, matricea PSA cuprinde

- Un copolimer neutru, pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o concentrație situată în intervalul de la 40 la 49% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- Un agent de plastifiere, selectat dintre esteri ai acidului citric, într-o concentrație situată în intervalul de la 40 la 49% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- Butil hidroxianisol (BHA), într-o concentrație situată în intervalul de la 0,10 la 0,20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;

fiind dispersate în matricea PSA menționată:

- Un ingredient activ, care este diclofenacul sodic, într-o concentrație situată de la 1 la 20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

Se specifică faptul că copolimerul neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1 este disponibil pe piață într-o dispersie apoasă la 30% sau 40% din greutatea produsului uscat (în mod corespunzător Eudragit® NE30D și Eudragit® NE40D, Evonik Industries AG Technical Information).

În conformitate cu invenția de față, solicitantul revendică un plasture medical ce cuprinde o matrice PSA, și matricea PSA însăși cuprinzând

- Un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o concentrație situată de la 40 la 49% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei

intervalul de la 40 la 49% din greutatea uscată a copolimerului menționat referindu-se astfel la greutatea produsului uscat conținut în dispersia apoasă așa cum a fost descrisă anterior. Se preferă copolimerul neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil în raport de 2:1, în dispersie apoasă la 40% din greutate (Eudragit® NE40D).

În plasturele medical în conformitate cu invenția de față, matricea „adezivă sensibilă la presiune” (PSA) este aplicată prin împrăștierea pe stratul de bază (suport), matricea menționată fiind apoi acoperită cu stratul de acoperire protector (căptușeală), de îndepărtat înainte de aplicare.

Avantajul principal al plasturelui medical care conține diclofenac sare sodică în conformitate cu invenția de față constă în faptul că, după aplicarea locală, acesta eliberează ingredientul activ pentru următoarele 24 de ore la concentrații terapeutice active la locul de aplicare. Plasturele este moale, aderă perfect la piele, este îndepărtată fără a produce durere sau iritație, menține stabilitatea ingredientului activ în timp, asigurând efectul farmacologic al acestuia timp de 24 de ore, îmbunătățește semnificativ complianța pacientului, care va trebui să înlocuiască plasturele doar odată, și nu de două sau de mai multe ori pe zi.

Invenția de față se referă în plus la plasturele medical menționat pentru utilizare într-un tratament odată pe zi al stărilor inflamatorii și dureroase care afectează sistemul musculo-scheletic, cum ar fi, de exemplu, osteoartrita, și de asemenea al traumelor cum ar fi entorsele, rupturile musculare, vânătăilor cu piele intactă, mai specific atunci când un efect localizat este dorit, și este de preferat sau necesar să se evite administrarea de medicamente analgezice/antiinflamatoare oral sau prin injecție.

Invenția de față se referă de asemenea la o matrice adezivă polimerică (PSA), cuprinzând, sau constând din:

- Un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport cu 2:1, într-o concentrație situată în intervalul de la 40 la 49% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- Un agent de plastifiere, selectat dintre esterii acidului citric, într-o concentrație situată de la 40 la 49% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei, așa cum a fost definit mai sus;
- Butil hidroxianisol (BHA), într-o concentrație situată în intervalul de la 0,10 la 0,20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;

fiind dispersate în matricea PSA menționată

- Un ingredient activ, care este diclofenac sodic, într-o concentrație situată în intervalul de la 1 la 20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

Plasturele medical în conformitate cu invenția de față cuprinde, sau constă în întregime a acestuia, din:

- Un strat care acționează ca bază (suport), pe care este împrăștiată uniform
- O matrice „adezivă sensibilă la presiune”, în care este dispersat
- Ingredientul activ, această matrice fiind acoperită de
- Un strat protector care acționează ca căptușeală, de îndepărtat înainte de aplicare.

Suportul este fabricat dintr-un material moale și flexibil, care poate fi format în orice formă și mărime; în general, o bază polimerică este utilizată, în special este utilizat poliester. În plasturele descris aici, suportul este o țesătură neperforată, 100% din poliester, neșesută, care îmbunătățește adeziunea la piele și previne ca matricea adezivă, și cu medicamentul dispersat, să curgă în exterior.

Căptușeala este o coală protectoare de hârtie de monosilicon, care poate fi ușor îndepărtată.

Principiul activ utilizat în plasturele medical în conformitate cu invenția de față este diclofenacul sare de sodiu (DicloNa); după cum a fost deja menționat, alegerea salefierii diclofenacului este necesară, considerând proprietățile fizico-chimice ale acestui ingredient activ. În ceea ce privește alegerea sării, se cunoaște din stadiul tehnicii că natura ionului de semn contrar cu care diclofenacul este salefiat este extrem de importantă: în special, este esențial ca sarea să mențină suficientă hidrofobie pentru a fi capabilă să treacă prin stratul cornos al pielii, dar să fie suficient de hidrofili

pentru a putea să difuzeze în straturile de la bază, ajungând la concentrații locale terapeutice active, așa cum este necesar pentru un plastru medical. Sărurile de diclofenac care au arătat cea mai bună performanță în acest sens sunt sărurile organice cu aminele alifatiche, atât liniare, cât și ciclice. Sărurile de diclofenac cu bazele anorganice, în special cu potasiu sau sodiu, din contră, sunt mai puțin adecvate pentru acest tip de aplicație, deoarece au coeficienți de partiție foarte mici, cu până la 3000 de ori mai mici decât cei ai diclofenacului acid; de aceea, hidrofilia foarte înaltă a acestora le limitează puternic trecerea prin stratul cornos al pielii (Fini et al., 2012, *Pharmaceutics*, 4, 413-429).

În confirmarea acestui fapt, există produse pe piață bazate pe diclofenac pentru aplicație topică sub formă de emulgel, în care ingredientul activ este salefiat cu dietil amină, care este o amină liniară (de ex., Voltaren Emulgel®), sau sub formă de plastru medical, mai interesant pentru scopurile invenției de față, în care salefierea are loc cu hidroxietil piroolidină, care este o amină ciclică (de exemplu, plasturele medical Flector®).

Posibilitatea de utilizare a sării de sodiu a diclofenacului reprezintă o îmbunătățire marcată în raport cu stadiul tehnicii în termeni de prelucrare industrială și efecte secundare potențiale ale produsului final. În raport cu aspectul industrial, sinteza sării de sodiu este efectuată foarte simplu și economic, fără utilizarea de reactivi toxici, fără necesitatea de aruncare controlată a deșeurilor de proces. Cu privire la potențialele efecte secundare ale produsului final, se cunoaște că aminele alifatiche, în special aminele ciclice, pot fi toxice, sau cel puțin foarte frecvent dau naștere la fenomene iritative, datorită eliberării aminei ca atare, sau a metaboliților acesteia (Myers et al, 1997, *J Tox Subst Mech*, 16, 2; Greim et al., 1998, *Chemosphere*, 36, 271-295).

Utilizarea diclofenacului sare de sodiu, de aceea, elimină aceste probleme și face plasturele care este obiectiv al invenției de față, de asemenea aplicabil pe pielea sensibilă sau alergică, cum ar fi, de exemplu, a unui pacient vârstnic sau la subiecții potențial alergici sau atopici.

Matricea PSA este compusă dintr-o dispersie apoasă de copolimeri care derivă de la esterii ai acizilor acrilici și metacrilici, de preferință este compusă din of Eudragit® NE40D (Evonik Industries), adică un copolimer poli(acrilat de etil – metacrilat de metil, într-un raport de 2:1 într-o dispersie apoasă la greutate de 40%. Un agent de plastifiere selectat dintre esterii ai acidului citric este adăugat la acest copolimer, de preferință un agent de plastifiere care este citratul de tributil; o matrice similară cu cea descrisă de

exemplu în WO2012089256 este astfel obținută, deja testată, fără succes, pentru eliberarea diclofenacului sub formă de sare de sodiu.

Cu toate acestea, solicitantul a descoperit în mod surprinzător că adăugarea la matricea descrisă mai sus a unor cantități minime de butil hidroxianisol (BHA), modifică semnificativ proprietățile acesteia, permițând ca DicloNa dispersat în aceasta să fie eliberat într-o manieră constantă, continuă, prelungită, la doze terapeutice active local pentru o durată de 24 de ore.

Profilul de eliberare este complet comparabil cu cel al produsului comercial utilizat pe larg la platurile odată pe zi (Flector[®]), care conține sarea de hidroxietil pirolidină a diclofenacului, de aceea o sare cu o amină ciclică, și o matrice PSA complet diferită (pe bază de polivinil pirolidonă, carboximetil celuloză și alți polimeri).

BHA este un ingredient cu acțiune antioxidantă și de conservare, utilizat pe larg în industriile alimentară, cosmetică și de hrană pentru animale, pentru evitarea rănirii grăsimilor conținute în acestea. Acesta este utilizat de asemenea în substanțe farmaceutice, ca excipient în formulările solide de ingrediente active de natură lipidică, în mod specific pentru evitarea oxidării și de aceea a pierderii, sau cel puțin a reducerii, activității farmacologice; sunt formulați cu BHA, de exemplu, izotretinoin, unele statine și ketoconazolul (Braz J Pharm Sci, 2012, 48, 405-4015). BHA este de asemenea utilizat în formulări farmaceutice, de exemplu, injecții, în prezență de ingrediente active instabile.

În sfera de cuprindere a invenției de față, BHA este utilizat pentru prima dată într-o compoziție solidă pentru utilizare topică lipsită de componente lipidice, și care de aceea nu necesită un antioxidant, asigurând astfel, după cum va fi demonstrat aici mai departe, diclofenacul sodic dispersat în matricea PSA a platurii medicale care este obiectiv al invenției de față este eliberat în manieră constantă și continuă timp de 24 de ore, posibil ajungând în sistemul circulator doar în urme, astfel respectând definiția platurii medicale.

Acest rezultat este complet contrar și neașteptat în raport cu învățăturile din stadiul tehnicii.

Evaluarea eliberării diclofenacului este efectuată prin testul de dizolvare descris în farmacopeile oficiale, mai specific în cererea de față prin testul de dizolvare din European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 5.0, 2.9.4). În legătură cu diferitele forme farmaceutice de testat, dispozitivele pentru a executa testul de dizolvare diferă unele de altele prin tipul de suport în care materialul de analizat este plasat. Metodele

generale pentru executarea testului sunt aceleași: pe scurt, proba de analizat este poziționată într-un suport adecvat, la rândul acestuia este inserat într-un recipient mai mare, în care un mediu (mediul de dizolvare) încălzit la o temperatură specifică este plasat, care vine în contact cu proba.

Medicamentul este transferat progresiv din probă în mediul de dizolvare; la intervale regulate, fracții de mediu de dizolvare sunt colectate și analizate pentru a calcula cantitatea de medicament prezent în acesta. Analiza este efectuată în general cu un spectroscop sau prin cromatografie lichidă de înaltă presiune (HPLC), mai frecvent cu HPLC. În testul de dizolvare este esențial să se lucreze în condiții de scufundare, adică cu volume mari de mediu de dizolvare; doar în acest mod este posibil, de fapt, să se evite ca proporția de dizolvare a ingredientului activ să fie mai mică decât dizolvarea reală, datorită creșterii progresive a concentrației din mediul primitor, care, dacă este în volume mici, se apropie rapid de saturație.

Matricea PSA a plasturelui medical în conformitate cu invenția de față cuprinde sau constă din:

- Un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o concentrație situată de la 40 la 49% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei, așa cum a fost definit mai sus;
- Un agent de plastifiere, selectat dintre esteri ai acidului citric, într-o concentrație situată în intervalul de la 40 la 49% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- Butil hidroxianisol (BHA), într-o concentrație situată de la 0,10 la 0,20 din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
fiind dispersate în matrice
- Un ingredient activ, care este diclofenac sodic, într-o concentrație situată în intervalul de la 1 la 20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

De preferință, esterii acidului citric sunt selectați dintre citrat de trietil, citrat de acetil trietil, citrat de acetil tributil, citrat de tributil, mai preferabil esterul este citratul de tributil.

Compoziția matricei PSA a plasturelui medical în conformitate cu invenția de față cuprinde, sau de preferință constă din:

- Un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1 într-o dispersie apoasă la 40% din greutate, într-o concentrație situată de la 45 la 48% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei, așa cum a fost definit mai sus;

- Agentul de plastifiere este citrat de tributil, într-o concentrație situată de la 45 la 48% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei,
- BHA într-o concentrație situată de la 0,13 la 0,18 % din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei

diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată într-o concentrație situată de la 5 la 10% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

Concentrațiile sunt întotdeauna exprimate din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei; deoarece efectul farmacologic este exercitat de diclofenacul sodic singur dispersat în matricea PSA, deoarece concentrația ultimei variază în legătură cu cantitatea de ingredient activ de inserat în plasture, cantitățile de copolimer și plastifiant vor varia în consecință de asemenea, pentru a completa 100% din compoziția finală.

Compoziția matricei de PSA a plasturelui medical în conformitate cu invenția de față, chiar mai preferabil cuprinde sau constă din:

- Un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1 într-o dispersie apoasă la 40% din greutate, în concentrație egală cu 46,3% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei, așa cum a fost definit mai sus;
 - Citrat de tributil, într-o concentrație egală cu 46,3% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei
 - BHA într-o concentrație egală cu 0,15% din greutate din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată într-o concentrație egală cu 7,25% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

Procesul de preparare a plasturelui medical care este obiectiv al invenției care conține diclofenac sodic (DicloNa) dispersat în matricea PSA descrisă mai sus, constă în diferite faze care pot fi rezumate astfel:

- Amestecarea agentului de plastifiere selectat și a BHA până la dizolvare;
- Adăugarea DicloNa și amestecarea până la dizolvare;
- Adăugarea copolimerului neutru selectat pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1 într-o dispersie apoasă și amestecarea până la dispersarea totală;
- Turnarea masei de matrice PSA/DicloNa pe o căptușeală temporară;
- Uscarea masei și cuplarea acesteia cu suportul;

- Tăierea plasturilor la mărimea dorită;
- Inserarea fiecărui plasture în ambalajul principal al acestuia.

Unele exemple sunt furnizate, pentru a ilustra mai bine scopurile și avantajele invenției de față, care, cu toate acestea, nu limitează în nici un fel sfera de cuprindere a revendicărilor.

Exemplul 1

Prepararea unui plasture medical care conține DicloNa 140 mg

Ingredientele pentru prepararea fiecărui plasture medical care are dimensiuni de 140x100 mm care conține 140 mg de diclofenac sodic sunt:

Ingrediente	mg/plasture	%
Diclofenac sodic	140	7,25
Eudragit® NE40D	894.5	46,3
(greutate uscată corespunzând la 2236,38 mg greutate umedă)		
Citrat de tributil (TBC)	894,5	46,3
(Proviplast 2604 – Proviron)		
Hidroxianisol butilat (BHA)	2,9	0,15

Metodă

TBC și BHA au fost amestecate cu agitare și sub vid timp de aproximativ 15 minute, până când acestea au fost complet dizolvate. Diclofenacul sodic a fost apoi adăugat la amestec, agitând sub vid până la dizolvarea completă la o temperatură care nu depășește 25 °C. Eudragit® NE40D a fost apoi adăugat, agitând rapid timp de aproximativ 1 minut, apoi a fost trecut pe mediu cu agitare timp de 10 minute, și în final a fost redusă viteza de agitare la un minim și menținute timp de două ore, la o temperatură nu mai mare de 25 °C, continuarea operării sub vid.

Masa a fost în final lăsată în repaus timp de 8 ore, continuu sub vid.

Masa astfel obținută a fost împrăștiată pe o căptușeală temporară fabricată din poliester siliconizat, și plasată într-un uscător cu ventilație forțată timp de 5 minute pentru a se usca, într-un gradient de temperatură situat de la 65 la 115 °C. Produsul astfel obținut a fost apoi cuplat prin comprimare cu suportul de 100% poliester nețesut, și căptușeala temporară a fost ulterior înlocuită cu căptușeala definitivă, constând din hârtie de monosilicon, plasturii au fost apoi tăiați la mărimea dorită (140x100 mm) cu ambalajul principal al plasturilor fiind astfel obținut.

Exemplul 2

Eliberarea diclofenacului (test de dizolvare)

Eliberarea diclofenacului din plasturii medicali ai invenției de față a fost evaluată în testul de dizolvare, utilizând un produs comercial de comparație care eliberează ingredientul activ în 24 de ore. Produsul de referință este Flector® (lot 1506031), care conține 180 mg de diclofenac sare de hidroxietil piroolidină, care corespunde la 140 mg de diclofenac sodic.

Ingredientul activ care exercită activitate farmacologică și a cărui eliberare trebuie evaluată este diclofenacul și nu sarea acestuia, oricare este aceasta.

Testul de dizolvare este executat așa cum a fost descris în Farmacopeea Europeană (Ph. Eur. 5.0, 2.9.4), cu metoda cilindrului rotativ, utilizând mediu de dizolvare tampon fosfat în soluție salină cu un pH de 7,4 (PBS - Ph. Eur. 4.1.3), în următoarele condiții de operare:

Volumul mediului de dizolvare	900 ml
Temperatura	32°C ± 0.5°C
Viteza de rotație	100 rpm (revoluții/minut)
Timp de prelevare a probei	1, 3, 6, 24 ore
Cantitatea prelevată	2 ml

Analiza mediului de probă prelevat a fost efectuată printr-un echipament de HPLC (Agilent 1100), în conformitate cu ceea ce este cunoscut specialistului din domeniu.

Proba A este plasturele preparat în conformitate cu exemplul 1, în timp ce proba B este Flector®.

O porțiune de 20 cm² (2x10 cm) a fost tăiată din fiecare probă, și, fără îndepărtarea căptușelii protectoare, a fost aplicată pe suprafața externă a cilindrului cu o bandă cu două părți, astfel încât să se expună suprafața care conține matricea de PSA și diclofenacul dispersat în aceasta la mediul de dizolvare, și astfel încât axa mai mare a porțiunii plasturelui să corespundă perfect cu circumferința cilindrului. Atunci când temperatura mediului de dizolvare a atins valoarea așteptată, căptușeala protectoare a fost îndepărtată, proba a fost acoperită cu membrană Cuprophan, care depășește mărimea probei cu cel puțin 1 cm, și a fost fixată cu bandă adezivă; cilindrul a fost în final imersat în mediu și imediat pus în rotație la viteza prescrisă. La intervale stabilite, o probă de 2 ml a fost luată de pe o suprafață intermediară a mediului de dizolvare și marginea superioară a cilindrului. Volumul retras a fost imediat înlocuit cu un volum egal de mediu de dizolvare proaspăt.

Valorile de dizolvare și profilul relativ sunt arătate în mod corespunzător în tabelul 1 care urmează și în graficul prezentat în figura 1.

Tabelul 1

Timp (ore)	Proba A	Proba B
	% de eliberare a diclofenacului	% de eliberare a diclofenacului
1	29,66	27,35
3	57,38	57,34
6	78,67	80,75
24	100,24	104,66

Este evident că diclofenacul prezent în proba A are un profil de eliberare care este absolut comparabil cu diclofenacul conținut în produsul Flector® (proba B), un produs de referință printre plasturii medicali cu durată prelungită.

Proba A, în mod specific pasturele medical obiectiv al invenției, de aceea, eliberează diclofenacul sodic din sarea de sodiu a acestuia într-o manieră constantă, continuă și gradată timp de 24 de ore, care își poate exercita în mod eficace efectul farmacologic.

Aceste date sunt destul de surprinzătoare, deoarece acestea arată că

- Începând de la o matrice PSA care se cunoaște că eliberează în mod adecvat diclofenacul sare de dietil amină, dar nu diclofenac sare de sodiu, și
- Utilizând diclofenac sare de sodiu care se cunoaște că nu este adecvată pentru utilizare în plasturii medicali

prin adăugarea de BHA la formularea de matrice PSA, adică o substanță care se cunoaște că are proprietăți antioxidante care nu sunt necesare aici, un pasture medical care

- Eliberează principiul activ într-o manieră constantă, continuă, prelungită, în doze terapeutice active local pentru o durată de 24 de ore, și de aceea poate fi înlocuit doar odată pe zi de persoana care îl utilizează;
- Nu conține amine alifatice liniare sau amine ciclice, și de aceea nu cauzează expunerea la riscul de fenomene toxice sau iritante, și de aceea poate fi aplicat de asemenea pe pielea sensibilă sau care se irită ușor;

- Este convenabil din punct de vedere industrial, deoarece procesul de preparare a sării sodice este rapid, economic, și nu implică aruncarea controlată a deșeurilor de proces.

Revendicări

1. Plasture medical cuprinzând

- un strat de bază (suport)
- o matrice „adezivă sensibilă la presiune” (PSA),
- un strat de acoperire protector (căptușeală),

în care matricea PSA cuprinde sau constă din:

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o concentrație situată în intervalul de la 40 la 49% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- un agent plastifiant selectat dintre esteri ai acidului citric, într-o concentrație situată în intervalul de la 40 la 49% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- butil hidroxianisol (BHA) într-o concentrație situată în intervalul de la 0,10 la 0,20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei; existând dispersat în matricea PSA menționată
- un ingredient activ, care este diclofenacul sodic, într-o concentrație situată în intervalul de la 1 la 20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

2. Plasturele medical în conformitate cu revendicarea 1, în care esterii acidului citric sunt selectați dintre citrat de trietil, citrat de acetil trietil, citrat de acetil tributil, citrat de tributil, de preferință esterul este citratul de tributil.

3. Plasturele medical în conformitate cu una sau mai multe dintre revendicările anterioare, în care matricea PSA cuprinde sau constă din:

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o dispersie apoasă la 40% din greutate, într-o concentrație situată în intervalul de la 45 la 48% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- un agent plastifiant care este citrat de tributil, într-o concentrație situată în intervalul de la 45 la 48% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- BHA într-o concentrație situată în intervalul de la 0,13 la 0,18% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;

diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată, într-o concentrație situată în intervalul de la 5 la 10% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

4. Plasturele medical în conformitate cu una sau mai multe dintre revendicările anterioare, în care

matricea PSA cuprinde sau constă din

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o dispersie apoasă la 40% din greutate, într-o concentrație egală cu 46,3% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- citrat de tributil, într-o concentrație egală cu 46,3% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- BHA într-o concentrație egală cu 0,15% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;

diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată, într-o concentrație egală cu 7,25% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

5. Plasturele medical în conformitate cu una sau mai multe dintre revendicările anterioare, în care stratul de bază (suport), constă dintr-o țesătură nețesută de poliester 100% neperforată.

6. Plasturele medical în conformitate cu una sau mai multe dintre revendicările anterioare, în care stratul de acoperire protector (căptușeală) este o coală protectoare de hârtie de monosilicon.

7. Plasture medical în conformitate cu una sau mai multe dintre revendicările anterioare, pentru utilizare în tratamentul odată pe zi al afecțiunilor dureroase și inflamatoare care afectează sistemul musculo-scheletic, cum ar fi, de exemplu, osteoartrita, și de asemenea al traumelor cum ar fi entorsele, rupturile musculare, vânătăile cu piele intactă.

8. Matrice polimerică adezivă (PSA), cuprinzând sau constând din:

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o concentrație situată în intervalul de la 40 la 49% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- un agent plastifiant selectat dintre esterii ai acidului citric, într-o concentrație situată în intervalul de la 40 la 49% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- butil hidroxianisol (BHA) într-o concentrație situată în intervalul de la 0,10 la 0,20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;

existând dispersat în matricea PSA menționată

- un ingredient activ, care este diclofenacul sodic, într-o concentrație situată în intervalul de la 1 la 20% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

9. Matricea polimerică adezivă (PSA), în conformitate cu revendicarea 8, în care esterii sunt selectați dintre citrat de trietil, citrat de acetil trietil, citrat de acetil tributil, citrat de tributil, de preferință esterul este citratul de tributil.

10. Matricea polimerică adezivă (PSA), în conformitate cu revendicarea 8, cuprinzând sau constând din:

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o dispersie apoasă la 40% din greutate, într-o concentrație situată în intervalul de la 45 la 48% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- un agent plastifiant, care este citrat de tributil, într-o concentrație situată în intervalul de la 45 la 48% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- BHA într-o concentrație situată în intervalul de la 0,13 la 0,18% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;

diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată, într-o concentrație situată în intervalul de la 5 la 10% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

11. Matricea polimerică adezivă (PSA), în conformitate cu revendicarea 8, cuprinzând sau constând din:

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o dispersie apoasă la 40% din greutate, într-o concentrație egală cu 46,3% din greutatea uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- citrat de tributil, într-o concentrație egală cu 46,3% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- BHA într-o concentrație egală cu 0,15% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;

diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată, într-o concentrație egală cu 7,25% din greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

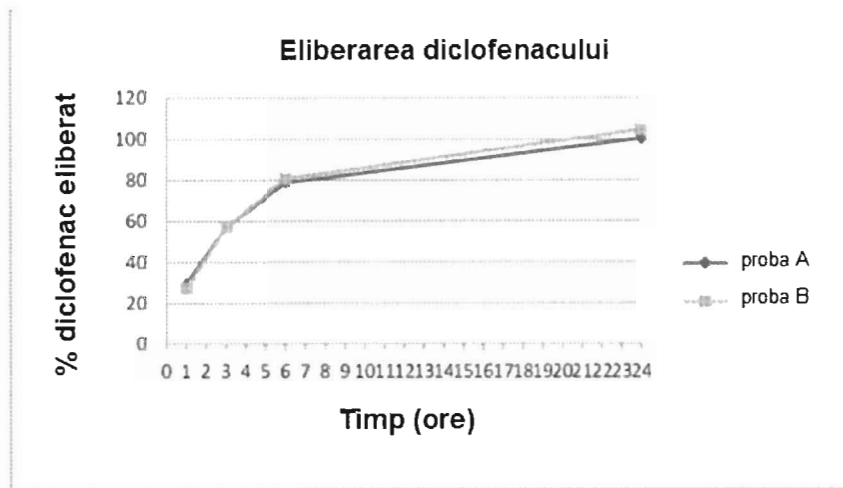


Fig. 1