(11) Número de Publicação: **PT 1201232 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/70 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2000.07.25**

(30) Prioridade(s): **1999.07.27 JP 21292199**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.05.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.04.18**
043/2007

(73) Titular(es):
HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
408, TASHIRODAIKAN-MACHI TOSU-SHI, SAGA
841-0017 JP

(72) Inventor(es):
HIDEHARU CHONO JP
TOSHIRO YAMAGUCHI JP
HISAKAZU KURITA JP
TETSURO TATEISHI JP
NARUHITO HIGO JP

(74) Mandatário:
MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **EMPLASTROS PAPA USO EXTERNO.**

(57) Resumo:
EMPLASTROS PAPA USO EXTERNO

RESUMO

«EMPLASTROS PARA USO EXTERNO»

Emplastros para uso externo contendo como ingredientes essenciais um fármaco básico, um ácido orgânico e um sal de um ácido orgânico. O fármaco básico é, de preferência, um sal de adição de ácido do fármaco básico. O ácido orgânico é, de preferência, um ácido carboxílico C_{2-7} e, ainda mais preferencialmente, pelo menos um membro seleccionado a partir do grupo constituído pelos ácidos acético, láctico, tartárico, cítrico, málico, benzóico e salicílico. O sal do ácido orgânico é de preferência um sal metálico de um ácido carboxílico, mais preferencialmente acetato de sódio.

DESCRIÇÃO

«EMPLASTROS PARA USO EXTERNO»

Domínio de aplicação técnica

A presente invenção refere-se a uma formulação para um emplastro para uso externo. Em particular, a invenção relaciona-se com uma formulação para um emplastro para uso externo compreendendo um fármaco básico, um ácido orgânico e um sal de um ácido orgânico, com uma boa propriedade de absorção percutânea e uma boa estabilidade.

Antecedentes da invenção

Convencionalmente, conhecem-se vários métodos para a administração de fármacos, tais como as vias de administração oral, rectal, intracutânea ou intravenosa, sendo a via oral a mais frequentemente utilizada. No entanto, a via de administração oral apresenta alguns problemas, por exemplo, que o fármaco tem a tendência de sofrer o efeito da primeira passagem pelo fígado, e que o nível do fármaco no sangue fica temporariamente mais elevado que o necessário após a sua administração oral. Adicionalmente, efeitos adversos tais como distúrbios gastrintestinais, náusea, anorexia, e outros, são comunicados com frequência após administração oral. Além disso, tendo em conta o aumento do número de doentes com dificuldades em engolir nesta sociedade com cada vez mais idosos, tornou-se clinicamente necessária a existência de formulações farmacêuticas que sejam mais fáceis de tomar. Desta forma, as formulações em emplastro para aplicação externa foram desenvolvidas activamente, sendo estes produtos igualmente

comercializados, visto que podem eliminar os problemas relacionados com a administração oral e ser tomados de forma mais segura e contínua por doentes como formulação farmacêutica fácil de tomar.

Porém, muitos fármacos têm uma absorção percutânea tão baixa que as suas formulações em emplastro para uso externo são difíceis de desenvolver, o que impede estas formulações de funcionarem de forma adequada. Por outras palavras, a pele normal tem por inerência uma função de barreira, impedindo que corpos estranhos penetrem no organismo, o que faz com que muitos fármacos não sejam bem absorvidos por via percutânea quando se utiliza uma base típica nestas formulações de emplastros.

Tentou-se, por isso, aumentar a absorção percutânea de fármacos através da camada córnea da epiderme, geralmente por meio da adição à base de um assim chamado intensificador da absorção percutânea. Por exemplo, foram reveladas composições que promovem a absorção incluindo uma alquilamida de baixo peso molecular, como a combinação de dimetilacetamida com álcool etílico, álcool isopropílico ou isopropil palmitato (Patente U. S. N.° 3,472,931); uma combinação de 2-pirrolidina com um óleo adequado, ou um ácido gordo de cadeia simples com um éster de álcool (Patente U. S. N.° 4,017,641); um álcool de baixo peso molecular e um álcool com um número de átomos de carbono entre 7 e 20, um hidrocarboneto alifático com um número de átomos de carbono entre 5 e 30, um éster de álcool de um ácido carboxílico alifático com um número de átomos de carbono entre 19 e 26, um mono- ou diéter com um número de átomos de carbono entre 10 e 24 ou uma combinação de uma cetona com um número de átomos de carbono entre 11 e 15 (Patente sob divulgação Japonesa N.° 61-249934) e semelhantes. Porém, estes intensificadores da absorção percutânea convencionais e composições promotoras da absorção não são suficientemente seguras

para a pele. Adicionalmente, numa formulação de emplastro para uso externo contendo um fármaco básico na forma de um sal de adição de ácido, é pouco provável que o fármaco exibisse o seu efeito.

Mais a mais, uma técnica para utilizar uma combinação de um fármaco e um ácido orgânico é também descrita relativamente a formulações de emplastros para uso externo. Por exemplo, é descrita uma formulação em forma de fita adesiva na qual valerato de betametasona e um ácido orgânico são combinados com um adesivo natural à base de borracha (Patente sob divulgação Japonesa N.° 56-61312), uma formulação em forma de fita adesiva em que um analgésico anti-inflamatório não esteróide e um ácido orgânico são combinados com um adesivo de base acrílica (Patente sob divulgação Japonesa N.° 62-126119), bem como uma formulação do tipo cataplasma na qual o metilsalicilato, como componente medicamentoso, um emulsionante, um ácido orgânico, um plastificante, uma resina adesiva e água são combinados com um copolímero em bloco de estireno-isoprenoestireno (Patente sob divulgação Japonesa N.° 63-159315) e semelhantes. No entanto, em qualquer uma destas especificações não é utilizado um sal de um ácido orgânico, e o ácido orgânico é utilizado para melhorar a estabilidade, aumentar a solubilidade e ajustar o pH, mas não para elevar a absorção percutânea do fármaco. Mais a mais, qualquer fármaco nestas especificações é ácido ou neutro, e a utilização do ácido orgânico nas mesmas não se destina nem a elevar a permeabilidade da pele nem a estabilidade do fármaco básico através da formação de um par iónico, como na presente invenção.

Também é experimentada uma outra técnica para aumentar a permeabilidade da pele a uma substância fisiologicamente activa básica. Por exemplo, foram descritas uma formulação em fita adesiva em que ácido cítrico e cloridrato de isoproterenol são combinados em conjunto com um adesivo de base acrílica (Patente

sob divulgação Japonesa N.° 63-79820) e uma formulação em fita adesiva em que um ácido orgânico e vinpocetina são combinados em conjunto com um adesivo de base acrílica (Patente sob divulgação Japonesa N.° 5-25039). No entanto, estas formulações têm o problema de causar irritação quando são retiradas da pele, e não proporcionam a libertação de uma quantidade suficiente do fármaco para efeito terapêutico.

Também foi divulgada uma outra técnica que corresponde à combinação de um fármaco e um ácido orgânico como formulação de administração percutânea. Por exemplo, foram descritas uma formulação contendo um ácido orgânico e um glicol em associação com um sal de um analgésico anti-inflamatório não esteróide (Patente sob divulgação Japonesa N.° 62-181226) e uma formulação de emplastro compreendendo um sal de metal alcalino de um analgésico anti-inflamatório não esteróide e um ácido orgânico mais ácido que a forma livre do analgésico anti-inflamatório não esteróide (Patente sob divulgação Japonesa N.° 7-47535). Estas divulgações, no entanto, não estão relacionadas com fármacos de natureza básica mas sim com fármacos ácidos. Está também divulgada uma formulação em que um fármaco básico ou o seu sal, um álcool com um número de átomos de carbono compreendido entre 2 a 5, um ácido orgânico com um número de átomos de carbono compreendido entre 2 e 5 e um éster de um ácido carboxílico com um número de átomos de carbono compreendido entre 16 e 20 são combinados, apesar de a aplicação de um sal de um ácido orgânico não ser descrita.

Ainda é divulgada, na patente WO 96/16642, uma outra técnica para formular uma formulação de emplastro em que um sal de um ácido orgânico é incluído em conjunto com a forma de sal de um fármaco básico, embora não seja referido que a combinação de um ácido orgânico com um sal de um ácido orgânico possa aumentar a

permeabilidade da pele ao fármaco, nem a estabilidade física da formulação do emplastro para uso externo, tal como a adesão ou a aparência.

A WO 99/24032 divulga um sistema de administração transdérmica compreendendo um 3,4-diarilcromano, de preferência fumarato de levormeloxifeno e um veículo composto por cerca de 4% de ácido oleico, cerca de 20% de propilenoglicol, cerca de 50% de etanol e cerca de 26% de tampão acetato.

A US 4,940,456 divulga uma composição química para o transporte electrolítico transdérmico de uma proteína para a corrente sanguínea do doente compreendendo uma proteína, um co-solvente com constantes de Setschenow negativas e água.

A EP 0 621 263 divulga uma preparação para um emplastro analgésico compreendendo, entre outros, diclofenac hidroxietilpirrolidina, poli-acrilato de sódio, ácido tartárico e água purificada.

A EP 1 170 020 divulga um emplastro para a pele de uso externo obtido cobrindo um substrato com uma base contendo o fármaco, em que a base que contém o fármaco inclui uma base de gel adesivo contendo um polímero solúvel em água, um agente de ligações cruzadas, água e um agente humectante como componentes essenciais.

Em conformidade, não é ainda conhecida uma formulação de emplastro para uso externo que contenha um fármaco básico na forma de um sal de adição de ácido, na qual a formulação do emplastro é não aquosa, possuindo portanto uma estabilidade excelente e também uma absorção percutânea desejável do fármaco contido.

Descrição da invenção

O objectivo da presente invenção é ultrapassar os problemas mencionados acima do estado da arte actual e proporcionar uma formulação de emplastro para uso externo compreendendo um fármaco básico com uma boa propriedade de absorção percutânea do fármaco e uma boa estabilidade.

Depois de muitos esforços para ultrapassar os problemas mencionados em cima, os inventores descobriram que, incluindo quantidades específicas de um ácido orgânico e de um sal de um ácido orgânico numa formulação de emplastro para uso externo que contêm um fármaco básico na forma de um sal de adição de ácido, são formados pares iónicos mais estáveis que num emplastro que inclui apenas o sal do ácido orgânico, e um estado quase estável, capaz de aumentar a permeabilidade da pele ao fármaco nele contido, pode ser mantido de forma constante, sendo que a descoberta resultou na presente invenção.

Em conformidade, a presente invenção relaciona-se com uma formulação de emplastro para uso externo compreendendo um fármaco básico, um ácido orgânico e um sal de um ácido orgânico como componentes essenciais, caracterizada pelo facto de a formulação do emplastro ser não aquosa.

Melhor Forma de Executar a Invenção

A invenção será descrita detalhadamente de seguida.

A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção compreende, de preferência, uma camada adesiva, e pode compreender ainda, por exemplo, uma camada de apoio para

suporte da camada adesiva e um revestimento de libertação estabelecido na camada adesiva. De preferência, a formulação de emplastro de acordo com a presente invenção compreende um fármaco básico, um ácido orgânico e um sal de um ácido orgânico na camada adesiva.

Na formulação de emplastro de acordo com a presente invenção, o fármaco básico utilizado na camada adesiva é, de preferência, um sal de adição de ácido do fármaco básico. Os sais de adição de ácido do fármaco básico não se limitam a, em particular, mas incluem, por exemplo, hipnóticos/sedativos (por exemplo, cloridrato de flurazepam, cloridrato de rilmazafona), analgésicos antipiréticos anti-inflamatórios (por exemplo, tartarato de butorfanol, citrato de perisoxal), fármacos contra enxaquecas (por exemplo, tartarato de ergotamina, mesilato de ergotamina), estimulantes/anti-hipnóticos (por exemplo, cloridrato de metanfetamina, cloridrato de metilfenidato), antipsicóticos (por exemplo, cloridrato de clorpromazina, cloridrato de imipramina), anestésicos locais (por exemplo, cloridrato de lidocaína, cloridrato de procaína), fármacos para os órgãos urinários (por exemplo, cloridrato de oxibutinina), relaxantes musculares de músculos esqueléticos (por exemplo, cloridrato de tizanidina, cloridrato de eperizona, pridinol mesilato), fármacos para os nervos autónomos (por exemplo, cloridrato de carpronio, brometo de neostigmina), fármacos para a doença de Parkinson (por exemplo, mesilato de pergolida, mesilato de bromocriptina, cloridrato de trihexifenidilo, cloridrato de amantadina), antihistamínicos (por exemplo, fumarato de clemastina, tanato de difenhidramina), broncodilatadores (por exemplo, cloridrato de tulobuterol, cloridrato de procaterol), tónicos cardíacos (por exemplo, cloridrato de isoprenalina, cloridrato de dopamina), vasodilatadores coronários (por exemplo, cloridrato de diltiazem,

cloridrato de verapamil), vasodilatadores periféricos (por exemplo, citrato de nicametato, cloridrato de tolazolina), fármacos para órgãos circulatórios (por exemplo, cloridrato de flunarizina, cloridrato de nicardipina, cloridrato de benidipina, cloridrato de efonidipina, fumarato de bisoprolol, maleato de timolol, cloridrato de diltiazem, tartarato de metoprolol), antiarrítmicos (por exemplo, cloridrato de propranolol, cloridrato de alprenolol), antialérgicos(por exemplo, fumarato de cetotifeno, cloridrato de azelastina), antivertiginosos(por exemplo, mesilato de betahistina, cloridrato de difenidol), antieméticos agonistas dos receptores de serotonina (por exemplo, cloridrato de ondansetron, cloridrato de granisetron) e analgésicos narcóticos (por exemplo, cloridrato de morfina, citrato de fentanilo).

Estes fármacos básicos podem ser utilizados isoladamente ou em combinações, e tanto na forma de sais inorgânicos como orgânicos. O fármaco básico pode ser adicionado, de preferência num intervalo de 0,1 a 20% de peso por peso total da composição da camada adesiva, tendo em conta a permeabilidade suficiente da pele na forma de formulação de emplastro e o efeito da propriedade adesiva. A adição de menos de 0,1% por peso do fármaco resulta numa potência insuficiente, enquanto que a adição de mais de 20% por peso resulta numa propriedade física pouco adequada como formulação de emplastro.

Na formulação de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção, o ácido orgânico utilizado na camada adesiva não é limitado, em particular, mas é de preferência um ácido carboxílico com um número de átomos de carbono entre 2 e 7. Estes ácidos orgânicos com 2 a 7 átomos de carbono incluem ácidos mono- di- ou tri-carboxílicos (por exemplo, ácidos acético, propiónico, isobutírico, láctico, maleico, fumárico, pirúvico, oxálico, succínico e tartárico), bem como ácidos carboxílicos aromáticos

(por exemplo, ácidos salicílico e benzóico). Em particular, os ácidos acético, láctico, tartárico, cítrico, málico, benzóico e salicílico são os preferidos entre os mesmos.

Estes ácidos orgânicos podem ser utilizados isoladamente ou em combinações. Estes ácidos orgânicos podem ser adicionados, de preferência, no intervalo de 0,01 a 20% por peso total da composição da camada adesiva, com mais preferência entre

0,1 a 15% por peso, e ainda mais preferencialmente entre 0,1 a 10% por peso, tendo em conta a estabilidade e a irritabilidade para a pele da formulação do emplastro. A adição de menos de 0,01% por peso do ácido orgânico na camada adesiva resulta numa fraca estabilidade, enquanto a adição de mais de 20% por peso resulta na irritação da pele. A razão entre o sal de adição de ácido do fármaco básico e o ácido orgânico, na composição, encontra-se de preferência entre 5:1 a 1:5 (razão equivalente). Caso a razão entre o sal de adição de ácido do fármaco básico e o ácido orgânico se encontre fora do intervalo definido entre 5:1 e 1:5, tanto a estabilidade como a permeabilidade da pele serão reduzidas.

Na formulação de emplastro para uso externo de acordo com a invenção, o sal de ácido orgânico utilizado na camada adesiva não se limita, em particular, mas pode ser exemplificado por sais inorgânicos respectivamente solúveis em água de ácidos mono- di- ou tri-carboxílicos alifáticos (por exemplo, ácidos acético, propiónico, isobutírico, capróico, caprílico, láctico, maleico, pirúvico, oxálico, succínico e tartárico), ácidos carboxílicos aromáticos (por exemplo, ácidos ftálico, salicílico, benzóico e acetilsalicílico), ácidos alquilsulfónicos (por exemplo, ácido etanosulfónico, ácido propilsulfónico, ácido butanosulfónico e éter polioxietileno de ácido alquilsulfónico), derivados de ácidos

alquilsulfónicos (por exemplo, ácido N-2-Hidroxietilpiperidina-N-2-etanosulfónico (abreviado em baixo como HEPES)) e derivados do ácido cólico(por exemplo, ácido desidrocólico). Entre estes, os carboxilatos de metais são preferidos, sendo o acetato de sódio especialmente preferido. Apesar de estes sais de ácidos orgânicos poderem ser desidratados ou um hidratados, são de preferência um desidrato quando usados numa camada adesiva hidrofóbica.

Estes sais de ácidos orgânicos podem ser utilizados isoladamente ou em combinações. Estes sais de ácidos orgânicos podem ser adicionados, de preferência, num intervalo de 0,01 a 20% do peso total da composição da camada adesiva, com mais preferência entre

0,1 a 15% por peso, e ainda mais preferencialmente entre 0,1 e 10% por peso, tendo em conta a permeabilidade e a irritabilidade para a pele da formulação de emplastro. A adição de menos de 0,01% por peso do sal de ácido orgânico resulta numa fraca permeabilidade da pele, enquanto a adição de mais de 20% por peso resulta na irritação da pele.

A razão entre o sal de adição de ácido do fármaco básico e o sal de ácido orgânico, encontra-se de preferência entre 5:1 a 1:5 (razão equivalente). Caso a razão entre o sal de adição de ácido do fármaco básico e o sal de ácido orgânico se encontre fora do intervalo definido entre 5:1 e 1:5, tanto a permeabilidade da pele como as propriedades físicas se deteriorarão.

Além disso, a razão do ácido orgânico e do sal do ácido orgânico encontra-se de preferência no intervalo entre 3:1 e 1:20 (razão equivalente), mais de preferência entre 2:1 e 1:15 (razão equivalente), e com ainda mais preferência entre 1:1 e 1:10 (razão equivalente). Caso a razão do ácido orgânico e o sal do ácido orgânico se encontre fora do intervalo definido de 3:1 a 1:20,

tanto a permeabilidade da pele como a estabilidade serão reduzidas. Na formulação de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção, a camada adesiva poderá conter não só o fármaco básico, o ácido orgânico e o sal do ácido orgânico na qualidade de componentes essenciais descritos em cima, mas ainda um intensificador da absorção, um plastificante, um polímero lipófilo/hidrófobo, uma resina adesiva e outros aditivos, caso sejam necessários.

Qualquer composto que seja conhecido por promover a absorção cutânea de um fármaco pode ser adequado como intensificador de absorção, tal como um ácido gordo, um álcool alifático, um éster ou éter de um ácido gordo, cada um deles com um número de átomos de carbono compreendido entre 6 e 20; um ácido orgânico aromático, um álcool aromático, um éster ou éter de um ácido orgânico aromático (podendo os compostos mencionados acima ser saturados ou insaturados, cíclicos, lineares ou ramificados); e adicionalmente, um éster de lactato, um éster de acetato, um composto do tipo monoterpeno, um composto do tipo sesquiterpeno, azona, um derivado de azona, um éster de glicerol com um ácido gordo, um éster de sorbitano com um ácido gordo (tipo Span), um polisorbato (tipo Tween), um éster de polietilenoglicol com um ácido gordo, óleo de rícino endurecido com polioxietileno (tipo HCO) ou um éster de sacarose com um ácido gordo.

Exemplos preferidos do intensificador de absorção acima descrito são o ácido caprílico, o ácido cáprico, o ácido capróico, o ácido láurico, o ácido mirístico, o ácido palmítico, o ácido esteárico, o ácido oleico, o ácido linoleico, o ácido linolénico, o álcool laurílico, o álcool miristílico, o álcool oleílico, o álcool cetílico, o laureato de metilo, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octilidodecilo , palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de

etilenoglicol, ácido cinâmico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-cânfora, monolaurato de glicerol, mono-oleato de glicerol, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarose, polisorbato 20, propilenoglicol, monolaurato de polietilenoglicol, mono-estearato de polietilenoglicol, HCO-60, pirotiodecano e outros, sendo especialmente preferidos o álcool laurílico, o 1-mentol, o propilenoglicol e o pirotiodecano.

Estes intensificadores de absorção podem ser utilizados isoladamente ou em combinações. Estes intensificadores de absorção podem ser adicionados, de preferência, no intervalo de 0,01 a 20% por peso do peso total da composição da camada adesiva, com mais preferência entre 0,05 a 10% por peso, e com ainda mais preferência de 0,01 a 5% por peso, tendo em consideração a permeabilidade e a irritação da pele, como eritrema e edema, da formulação do emplastro.

Na formulação de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção, o plastificante utilizado na camada adesiva é um óleo à base de petróleo (por exemplo, óleos de base parafínica, óleos de base nafténica ou óleos de base aromática), esqualano, esqualeno, um óleo vegetal (por exemplo, azeite, óleo de camélia, óleo de rícino, óleo de tolu ou óleo de amendoim), óleo de silicone, um éster de um ácido dibásico (por exemplo, dibutilftalato ou dioctilftalato), uma borracha líquida (por exemplo, polibuteno ou borracha de isopreno líquido), dietilenoglicol, polietilenoglicol, salicilato de glicol, propilenoglicol, dipropilenoglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamiton ou sebacato de dietilo. Entre estes, a parafina líquida, o polibuteno líquido, o salicilato de glicol e o crotamiton são especialmente preferidos.

Estes plastificantes podem ser utilizados isoladamente ou em combinações. Estes plastificantes podem ser adicionados no total, de preferência no intervalo de 10 a 70% por peso do peso total da composição da camada adesiva, mais de preferência entre 10 e 60% por peso, e com mais preferência ainda entre 10 a 50% por peso, de modo a assegurar uma boa permeabilidade da pele e a manter uma boa coesão como formulação de emplastro.

Na formulação de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção, o polímero lipófilo/hidrófobo utilizado na camada adesiva é um copolímero em bloco de estireno-isopreno-estireno (abreviado em baixo como "SIS"), borracha de isopreno, poli-isobutileno (abreviado em baixo como "PIB"), copolímero em bloco de estireno-butadiento-estireno (abreviado em baixo como "SBS"), borracha de estireno-butadieno (abreviada em baixo como "SBR") ou um polímero acrílico (um copolímero de pelo menos dois monómeros seleccionados a partir do grupo que consiste em acrilato de 2-etil-hexilo, acetato de vinilo, metacrilatos, acrilato de metoxihexilo e ácido acrílico). Entre estes, o SIS, PIB e misturas de SIS com PIB, bem como polímeros acrílicos, são especialmente preferidos.

Estes polímeros hidrófobos podem ser utilizados isoladamente ou em combinações. Um polímero hidrófobo tal como SIS, PIB ou semelhantes pode ser adicionado, de preferência no intervalo de 10 a 60% de peso por peso total da composição da camada adesiva, com mais preferência entre 15 a 50% por peso, e ainda mais preferencialmente entre 18 e 40% por peso, de modo a formar uma camada adesiva e permitir uma boa permeabilidade da pele como formulação de emplastro. Um polímero acrílico pode ser adicionado de preferência no intervalo definido entre 10 e 98% por peso, com mais preferência entre 20 a 98% por peso, e com ainda mais preferência entre 30 a 98% por peso na mesma base. Na formulação

de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção, a resina adesiva utilizada na camada adesiva é um derivado de colofónia (por exemplo, colofónia, éster de glicerol e colofónia, colofónia hidrogenada, éster de glicerol e colofónia hidrogenada ou éster de pentaeritrol e colofónia), resina de hidrocarboneto saturado alicíclico, resina alifática, resina terpénica ou resina de maleato. Entre estes, o éster de glicerol e colofónia hidrogenada, a resina de hidrocarboneto saturado alicíclico, a resina de hidrocarboneto alifático e a resina de terpeno são especialmente preferidas.

Estas resinas adesivas podem ser utilizadas isoladamente ou em combinações. Estas resinas adesivas podem ser adicionadas, de preferência, no intervalo de 10 a 70% por peso do peso total da composição da camada adesiva, com mais preferência entre 15 a 60% por peso, e com ainda mais preferência de 20 a 50% por peso, tendo em consideração a força adesiva e a irritação da pele após a separação da pele da formulação de emplastro.

Na formulação de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção, a camada adesiva pode conter aditivos tais como anti-oxidantes, excipientes, agentes formadores de ligações cruzadas, conservantes e absorventes de UV, caso sejam necessários.

Exemplos de anti-oxidantes incluem tocoferóis e ésteres derivados dos mesmos, ácido ascórbico, ascorbato de estearoil, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno (BHT) e butilhidroxianisol.

Exemplos de excipientes incluem carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, silicatos (por exemplo, silicato de alumínio e silicato de magnésio), ácido silícico, sulfato de bário, sulfato de cálcio, zincato de cálcio, óxido de zinco e dióxido de titânio.

Exemplos de agentes formadores de ligações cruzadas incluem resina termoendurecida, tal como resina amínica, resina fenólica, resina epóxi, resina alquídica e poliéster insaturado, compostos de isocianato, compostos de isocianato bloqueado, agentes formadores de ligações cruzadas orgânicos e inorgânicos, como metais e compostos metálicos.

Exemplos de conservantes incluem p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo e p-hidroxibenzoato de butilo.

Exemplos de absorventes de UV incluem derivados do ácido p-aminobenzóico, derivados do ácido antranílico, derivados do ácido salicílico, derivados da cumarina, compostos baseados em aminoácidos, derivados da imidazolina, derivados da pirimidina e derivados do dioxano.

Na formulação de emplastro para uso externo de acordo com a invenção, estes aditivos, tais como anti-oxidantes, excipientes, agentes formadores de ligações cruzadas, conservantes e absorventes de UV, podem ser adicionados, de preferência em quantidades iguais ou inferiores a 10% de peso por peso total da composição da camada adesiva, com mais preferência em quantidades iguais ou inferiores a %% por peso, e com ainda mais preferência em quantidades iguais ou inferiores a 2% por peso.

Um processo de produção de uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção, com uma composição semelhante à descrita em cima e para uso externo, não pode ser limitada mas qualquer uma aplicável. Como exemplo, depois de fundir por processo térmico uma composição de matriz que contém o fármaco e depois de com ela ter recoberto a superfície de um papel ou substrato do qual o fármaco será libertado, é possível ligar uma cobertura ao substrato ou um pedaço do papel do qual o fármaco será libertado, de modo a preparar a formulação de emplastro.

Adicionalmente, depois de dissolver a composição de matriz que contém o fármaco num solvente, como tolueno, hexano ou acetato de etilo, e depois moldando a solução sobre um pedaço do papel ou substrato de onde o fármaco será libertado, e depois secando a cobertura pela evaporação do solvente, ficando a cobertura ligada à superfície ou ao pedaço de papel de onde o fármaco será libertado de modo a preparar a formulação de emplastro.

A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção é, de preferência, um sistema não solúvel em água, que não contém água.

Mais, desde que a formulação de emplastro para uso externo de acordo com a presente invenção compreenda um fármaco básico, um sal de um ácido orgânico e um ácido orgânico, a outra composição ou o material de qualquer outro componente pode ser de qualquer tipo ou de qualquer espécie.

A camada de apoio, que pode ser estabelecida para suportar a camada adesiva, pode ser formada a partir de um substrato elástico ou não elástico. O substrato pode ser seleccionado a partir de, por exemplo, tecido, tecido não-tecido, poliuretano, poliéster, acetato de polivinilo, cloreto de polivinilideno, polietileno, tereftalato de polietileno, folha de alumínio e materiais compostos dos mesmos.

O revestimento de libertação, que pode ser estabelecido sobre a camada adesiva, pode ser formado utilizando uma película composta de, por exemplo, tereftalato de polietileno, poliéster, cloreto de polivinilo ou cloreto de polivinilideno, ou por uma película de papel ou matéria semelhante de qualidade laminado com poliolefina, sendo cada película siliconizada no lado em contacto com a camada adesiva.

Exemplos

A presente invenção será descrita em mais detalhe por meio dos exemplos que se seguem. Nos exemplos, exemplos de comparação e exemplos de teste, "%" significa sempre "% por peso".

(Exemplo 1)

Acetato de sódio	1,0%
Ácido tartárico	0,5%
Polímero acrílico adesivo	93,5%
(PE-300: Nippon Carbide Industries)	
Agente formador de ligações cruzadas de isocianato	1,0%
(CK-100: Nippon Carbide Industries)	
Pirotiodecano	2,0%
Cloridrato de tizanidina	2,0%
Total	100,0%

De entre estes componentes, ácido tartárico, acetato de sódio, pirotiodecano e cloridrato de tizanidina foram adicionados a acetato de etilo e misturados à temperatura ambiente para se dissolverem. De seguida, adicionou-se e misturou-se uma solução do polímero acrílico adesivo em acetato de etilo e o agente de formação de ligações cruzadas isocianato, e a solução assim obtida foi moldada sobre uma película de tereftalato de polietileno (PET: 30 mm). A cobertura foi levada a formar ligações cruzadas por indução térmica a 90°C durante 15 minutos, de modo a formar uma camada adesiva com 50 mm de espessura. De seguida, foi preparada uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplo 2)

Acetato de sódio	9,0%
Ácido láctico	2,0%
Parafina líquida	14,0%
Adesivo de colofónia	29,0%
(KE-311: Arakawa Chemical Industries)	
PIB	13,0%
SIS	18,0%
Cloridrato de oxibutinina	15,0%
Total	100,0%

De entre estes, os componentes, com a excepção do acetato de sódio, do ácido láctico e do cloridrato de oxibutinina, foram dissolvidos e misturados em tolueno. De seguida, os componentes restantes foram adicionados e dispersados até a mistura estar homogénea, e o conjunto foi então moldado sobre uma película de PET (30 mm) de modo a formar uma camada adesiva com a espessura de 50 mm. De seguida, foi preparada uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplo 3)

Acetato de sódio	9,0%
Ácido cítrico	2,5%
Parafina líquida	10,5%
Resina adesiva de politerpeno	32,0%

(ARKON P-100: Arakawa Chemical Industries)

PIB	13,0%
SIS	18,0%
Cloridrato de oxibutinina	15,0%
Total	100,0%

De entre estes, os componentes, com a excepção do acetato de sódio, do ácido cítrico e do cloridrato de oxibutinina, foram dissolvidos e misturados em tolueno. De seguida, os componentes restantes foram adicionados e dispersados até a mistura estar homogénea, e o conjunto foi então moldado sobre uma película de PET (30 mm) de modo a formar uma camada adesiva com a espessura de 50 mm. De seguida, foi preparada uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplo 4)

Acetato de sódio	1,0%
Ácido málico	0,3%
Parafina líquida	27,4%
Adesivo de colofónia	27,5%

(KE-311: Arakawa Chemical Industries)

PIB	12,0%
SIS	22,3%
Pirotiodecano	3,0%
Crotamiton	5,0%
BHT	0,5%

Cloridrato de tizanidina	1,0%
Total	100,0%

De entre estes, os componentes, com a excepção do acetato de sódio, do ácido málico e do cloridrato de tizanidina, foram dissolvidos e misturados em ciclohexano. De seguida, os componentes restantes foram adicionados e dispersados até a mistura estar homogénea, e o conjunto foi então moldado sobre uma película de PET (30 mm) de modo a formar uma camada adesiva com a espessura de 50 mm. De seguida, foi preparada uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplo 5)

Acetato de sódio	1,0%
Ácido benzóico	0,3%
Parafina líquida	27,4%
Adesivo de colofónia	27,5%
(KE-311: Arakawa Chemical Industries)	
PIB	12,0%
SIS	22,3%
Pirotiodecano	3,0%
Crotamiton	5,0%
BHT	0,5%
Cloridrato de tizanidina	1,0%
Total	100,0%

De entre estes, os componentes, com a excepção do acetato de sódio, do ácido benzóico e do cloridrato de tizanidina, foram dissolvidos e misturados em ciclohexano. De seguida, os componentes restantes foram adicionados e dispersados até a mistura estar homogénea, e o conjunto foi então moldado sobre uma película de PET (30 mm) de modo a formar uma camada adesiva com a espessura de 50 mm. De seguida, foi preparada uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplo 6)

Acetato de sódio	1,0%
Ácido salicílico	0,3%
Parafina líquida	27,4%
Adesivo de colofónia	27,5%
(KE-311: Arakawa Chemical Industries)	
PIB	12,0%
SIS	22,3%
Pirotiodecano	3,0%
Crotamiton	5,0%
BHT	0,5%
Cloridrato de tizanidina	1,0%
Total	100,0%

De entre estes, os componentes, com a excepção do acetato de sódio, do ácido salicílico e do cloridrato de tizanidina, foram dissolvidos e misturados em ciclohexano. De seguida, os

componentes restantes foram adicionados e dispersados até a mistura estar homogénea, e o conjunto foi então moldado sobre uma película de PET (30 mm) de modo a formar uma camada adesiva com a espessura de 50 mm. De seguida, foi preparada uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplos de Comparação 1 a 6)

Os Exemplos de Comparação 1 a 6 correspondem aos Exemplos 1 a 6, respectivamente, e estes procedimentos foram equivalentes aos dos Exemplos 1 a 6, respectivamente, excepto pelo facto de que não foi adicionado o acetato de sódio utilizado nos Exemplos 1 a 6 para preparar uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplos de Comparação 7 a 9)

Os Exemplos de Comparação 7 a 9 correspondem aos Exemplos 1 a 3, respectivamente, e estes procedimentos foram equivalentes aos dos Exemplos 1 a 3, respectivamente, excepto pelo facto de que não foram adicionados os ácidos orgânicos respectivos utilizados nos Exemplos 1 a 3 para preparar uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplo de Comparação 10)

O Exemplo de Comparação 10 corresponde ao Exemplo 4, e este procedimento foi equivalente ao do Exemplo 4, excepto pelo facto de que não foi adicionado o ácido orgânico utilizado no Exemplo 4 para preparar uma formulação de emplastro de acordo com a presente invenção.

(Exemplo de Teste 1: Teste *in vitro* da Absorção Percutânea)

Porções de pele dorsal foram excisadas de ratinhos de uma estirpe de ratinho nu (com idades compreendidas entre as 6 e as 9 semanas) Depois da cuidadosa remoção da gordura da face da derme, estas porções foram colocadas na célula de passagem para eléctrodos de forma a que o lado da derme contactasse com a fase receptora. Na célula de passagem para eléctrodos, foi ainda circulada água mantida à temperatura de 37°C, no exterior da fase receptora. Cada emplastro (com uma área de 5 cm^2 na qual a formulação de emplastro tinha sido aplicada) preparado conforme os Exemplos 1 a 6 e os Exemplos de Comparação 1 a 10 foi ligado à camada córnea de cada porção da pele dorsal isolada. De seguida, deixou-se correr a fase receptora, i.e., solução salina fisiológica, à taxa aproximada de 5 ml por hora. Retirou-se uma pequena amostra da solução salina fisiológica de 2 em 2 horas, até às 24 horas após o início da experiência, tendo a taxa de fluxo da fase receptora sido cuidadosamente monitorizada. De seguida, cada amostra da fase receptora foi analisada relativamente à concentração do fármaco através de cromatografia líquida de alta resolução, de forma a calcular a permeação cumulativa da pele, Q, ao fármaco, de acordo com a equação seguinte:

Permeação cumulativa da pele [Q] ($\mu g/cm^2$)

= [concentração do fármaco ($\mu g/ml$) x fluxo (($\mu g/cm^2$)]

/ área De aplicação da formulação do fármaco (cm^2)

O fluxo de permeação da pele é definido como a alteração da permeação por unidade de tempo, e é expresso utilizando tempo, t, da maneira seguinte:

Fluxo ($\mu g/cm^2/h$) = ΔQ ($\mu g/cm^2$)/Δt (h)

Quanto maior for o valor do fluxo para uma formulação, melhor é a absorção percutânea a partir da mesma. Os resultados estão apresentados no Quadro 1.

(Exemplo de Teste 2: Teste de Estabilidade da Formulação)

Cada emplastro para uso externo foi preparado nos Exemplos 1 a 6 e nos Exemplos de Comparação 1 a 10 e armazenado a 25°C durante 3 meses. A avaliação decorreu por observação directa para verificação de ocorrência ou não de cristalização nos mesmos. Caso ocorra cristalização no período de tempo, a aparência do emplastro altera-se, sendo este o ponto de verificação da sua qualidade, pelo que a formulação não é classificada como formulação farmacêutica estável. Mais a mais, a cristalização altera as características de libertação e de adesão da formulação, mais uma razão para não ser considerada estável. Os resultados estão também apresentados no Quadro 1.

. Avaliação Global da Absorção Percutânea e da Estabilidade das Formulações

No que respeita aos Exemplos 1 a 6 e aos Exemplos de Comparação 1 a 10, um exemplo em que tanto a absorção percutânea como a estabilidade da formulação foram classificadas como boas está marcado com um círculo aberto, apesar de um exemplo em que

apenas uma ou a outra das características avaliadas, ou nenhuma delas, tenham sido classificadas como boas estar marcado com uma cruz, com base nos resultados dos testes mencionados em cima dos Exemplos de Teste 1 e 2. Os resultados encontram-se também incluídos no Quadro 1.

Quadro 1

	Absorção percutânea (fluxo de permeação da pele) (gg/cm^2/h)	Estabilidade física da formulação (cristalização)	Avaliação global da absorção percutânea e da estabilidade das formulações
Exemplo 1	3,8	Sem cristalização	?
2	23,0	Sem cristalização	?
3	27,0	Sem cristalização	?
4	4,7	Sem cristalização	?
5	5,4	Sem cristalização	?
6	4,0	Sem cristalização	?
Exemplo	0,2	Sem	X

de Comparação 1		cristalização	
2	1,0	Sem cristalização	X
3	0,9	Sem cristalização	X
4	0,2	Sem cristalização	X
5	0,2	Sem cristalização	X
6	0,1	Sem cristalização	X
7	3,2	Cristalização	X
8	19,1	Cristalização	X
9	22,1	Cristalização	X
10	3,8	Cristalização	X

Como se torna evidente pelos resultados apresentados no Quadro 1, os emplastros para uso externo dos Exemplos 1 a 6, nos quais foram combinados um fármaco básico, um ácido orgânico e um sal de um ácido orgânico apresentaram tanto uma boa absorção percutânea como uma boa estabilidade.

Pelo contrário, os emplastros para uso externo dos Exemplos de

Comparação 1 a 6, nos quais foram combinados apenas um fármaco básico e um ácido orgânico, apresentaram uma boa estabilidade mas uma absorção percutânea muito baixa. Pelo contrário, os emplastros para uso externo dos Exemplos de Comparação 7 a 10, nos quais foram combinados apenas um fármaco básico e um ácido orgânico, apresentaram uma boa absorção percutânea mas uma estabilidade muito baixa.

Aplicabilidade Industrial

A presente invenção proporciona uma formulação de emplastro para uso externo compreendendo um fármaco básico, com uma boa absorção percutânea do fármaco contido e uma boa estabilidade.

Lisboa, 12/07/2007

REIVINDICAÇÕES

1. Uma formulação de emplastro para uso externo compreendendo um fármaco básico, um ácido orgânico e um sal de um ácido orgânico como componentes essenciais, **caracterizada pelo facto de** a formulação do emplastro ser não aquosa.

2. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** o fármaco básico ser um sal de adição de ácido do mesmo.

3. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** o ácido orgânico ser um ácido carboxílico com um número de átomos de carbono compreendido entre 2 e 7.

4. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 1 ou 3, **caracterizada pelo facto de** o ácido orgânico ser pelo menos um ácido seleccionado de entre o grupo composto pelos ácidos acético, láctico, tartárico, cítrico, málico, benzóico e salicílico.

5. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** o sal do ácido orgânico ser um sal metálico de um ácido carboxílico.

6. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 1 ou 5, **caracterizada pelo facto de** o sal do ácido orgânico ser o acetato de sódio.

7. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** compreender 0,1 a 20% por peso do fármaco básico, 0,01 a 20% por peso do ácido orgânico e 0,01 a 20% por peso do sal do ácido orgânico, com base no peso total da composição da camada adesiva.

8. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada pelo facto de** a razão entre o sal de adição de ácido do fármaco básico e o sal do ácido orgânico se encontrar no intervalo de 5:1 a 1:5 (razão equivalente).

9. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada pelo facto de** a razão entre o sal de adição de ácido do fármaco básico e o ácido orgânico se encontrar no intervalo de 5:1 a 1:5 (razão equivalente).

10. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** a razão entre ácido orgânico e o sal do ácido orgânico se encontrar no intervalo de 3:1 a 1:20 (razão equivalente).

11. A formulação de emplastro para uso externo de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada pelo facto de** o sal de adição de ácido do fármaco básico ser pelo menos um dos agentes seleccionados do grupo que consiste em hipnóticos/sedativos, analgésicos antipiréticos anti-inflamatórios , fármacos contra enxaquecas, agentes contra enxaquecas, antipsicóticos, anestésicos locais, fármacos para os órgãos urinários, relaxantes musculares de músculos esqueléticos, fármacos para os nervos autónomos, fármacos para a doença de Parkinson, antihistamínicos, broncodilatadores, tónicos cardíacos, vasodilatadores coronários, vasodilatadores periféricos, fármacos para órgãos circulatórios, antiarrítmicos, antialérgicos, antivertiginosos, antieméticos agonistas dos receptores de serotonina e analgésicos narcóticos.

Lisboa, 12/07/2007