



PI 03077772
PI 03077772

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0307777-2

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0307777-2

(22) Data do Depósito: 19/02/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 28/08/2003

(51) Classificação Internacional: A61K 9/70; A61K 47/32; A61K 31/196; A61K 47/12; A61K 47/14; A61K 47/34

(30) Prioridade Unionista: 19/02/2002 JP 2002-42037

(54) Título: EMLASTRO TRANSDÉRMICO

(73) Titular: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.. Endereço: 408, Tashirodaikanmahi, Tosu-Shi - Saga-Ken 841-0017, Japão (JP).

(72) Inventor: YASUNORI TAKADA; KOJI TANAKA; YASUHIRO IKEURA

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 30/06/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 30 de Junho de 2015.

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "EMPLASTRO TRANSDÉRMICO".

Campo da Técnica

A presente invenção refere-se a um emplastro transdérmico que
5 compreende um forro e uma camada adesiva laminada sobre ele.

Antecedentes da Técnica

Com respeito a um agente antiinflamatório tal como o cetoprofen, com a finalidade de ser absorvido através da pele, muitos tipos de emplastos transdérmicos são conhecidos, e um emplastro que utiliza um
10 agente adesivo de base que inclui um elastômero termoplástico tal como a borracha natural, polímeros de acrilato e copolímeros em bloco de estireno - isopreno - estireno são conhecidos. Na Patente Japonesa Nº 2816775, por exemplo, é mostrado um emplastro que tem uma camada adesiva que consiste em copolímeros em bloco de estireno - isopreno - estireno, como um
15 agente adesivo de base (polímero de base), um derivado do éster de colofônia como um agente de pegajosidade, L-mentol como um agente de solubilização, parafina líquida como um plastificante e um agente antiinflamatório tal como o cetoprofeno.

No entanto, para o emplastro analgésico antiinflamatório convencional descrito na Patente Japonesa Nº 2816765, com a finalidade de
20 proporcionar uma estabilidade temporária em sua capacidade de adesão suficiente, o aumento de uma quantidade de formação de composto dos derivados do éster de colofônia é exigido. No entanto, esse aumento traz a tona um problema tal como a redução da capacidade de liberação de um
25 medicamento. O problema é predominante quando um medicamento tal como o diclofenaco ou um sal do mesmo que tem, de um modo geral, uma dificuldade para satisfazer tanto a solubilidade como a capacidade de liberação é usado como o medicamento.

Descrição da Invenção

30 A presente invenção foi alcançada em consideração de tais problemas incluídos na técnica convencional, e o objeto da invenção é o de prover um emplastro transdérmico que, mesmo no caso em que um medi-

camento, como o diclofenaco ou um sal do mesmo, que de um modo geral tem dificuldade em satisfazer tanto uma solubilidade quanto a capacidade de liberação suficiente, é usado, tanto uma solubilidade quanto a capacidade de liberação suficientes de um medicamento é alcançada em um grau elevado
5 com um bom equilíbrio, e que a estabilidade temporal do mesmo em força de adesão também seja superior.

Os presente inventores fizeram esforços para alcançar o objetivo acima mencionado, e descobriram que o objetivo é alcançado através da incorporação de uma resina com base em colofônia e uma resina de petróleo em uma proporção de formação de compostos prescrita como o agente
10 de pegajosidade na camada de adesivo, para alcançar o objetivo da invenção.

Em outras palavras, o emplastro transdérmico da invenção é caracterizado em que sendo um emplastro transdérmico que tem um forro e uma camada de adesivo laminada sobre o forro, em que a camada adesiva compreende uma resina com base em colofônia e uma resina de petróleo como o agente de pegajosidade, a quantidade total na formação do composto da resina com base em colofônia e a resina de petróleo está na faixa de 15% em massa até 50% em massa, e a quantidade da resina de petróleo
15 na formação do composto é 1/3 vezes em massa até 4 vezes em massa, como a resina com base em colofônia.

É de preferência para o emplastro transdérmico da invenção que a resina com base em colofônia seja um éster hidrogenado de colofônia, e que a resina de petróleo seja uma resina alicíclica de petróleo ou uma resina alicíclica hidrogenada de petróleo.
25

De preferência, o emplastro transdérmico da invenção compreende um ou mais selecionados do grupo que consiste em diclofenaco e um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na camada adesiva como um medicamento.

Além disso, de preferência, o emplastro transdérmico da invenção compreende ainda L-mentol e/ou polietileno glicol na camada adesiva. Com relação a esse polietileno glicol é de mais preferência um polietileno
30

glicol que tenha um peso molecular médio em uma faixa a partir de 200 até 20.000.

Breve Descrição dos Desenhos

5 A Figura 1 é uma vista esquemática em corte transversal, que mostra uma modalidade de preferência do emplastro transdérmico da invenção.

A Figura 2 é um gráfico que mostra os resultados dos testes de capacidade de liberação de medicamento nos Exemplos 1, 4 e 5 e no Exemplo Comparativo 1 e 4.

10 A Figura 3. é um gráfico que mostra os resultados de testes de capacidade de liberação de medicamento nos Exemplos 1, 10 e 11.

Melhor Modo para a Execução da Invenção

A Figura 1 é uma vista esquemática em corte transversal, que mostra uma modalidade de preferência do emplastro transdérmico da invenção. O emplastro transdérmico 1 da invenção é um emplastro transdérmico que é composto por um forro 2 e uma camada adesiva (camada adesiva sensível à pressão) 3 laminada sobre o forro 2, que também pode ser laminado com uma película de liberação 4 que é retirada quando usada. Além disso, a camada adesiva 3 compreende uma resina com base em colofônia uma resina de petróleo como o agente de pegajosidade.

Primeiro, a camada adesiva do emplastro transdérmico de acordo com a invenção será explicada. A camada adesiva de acordo com a invenção compreende um agente adesivo de base e um agente de pegajosidade e, se necessário um medicamento. Os exemplos do agente adesivo de base de acordo com a invenção incluem copolímero em bloco de estireno-isopreno- estireno, copolímero em bloco de estireno- butadieno- estireno, borracha de estireno -isopreno, borracha de estireno- butadieno, poliisopreno, poliisobutileno, borracha de polibutadieno, borracha de silicone, polímero de acrilato (um copolímero de pelo menos duas espécies de acrilato de butila, acrilato de 2-etilhexila, acetato de vinila, metacrilato, acrilato de hidroxietila, metacrilato de glicidila, acrilato de metoxietila e ácido acrílico), borracha natural e borrachas com base de poliuretano. Entre elas, a partir do ponto de

vista da propriedade de coesão, resistência a fenômenos atmosféricos, resistência ao envelhecimento ou resistência química, são de preferência o copolímero em bloco de estireno- isopreno- estireno e poliisobutileno, e uma mistura de copolímero em bloco de estireno- isopreno- estireno e poliisobutileno, são os de preferência de forma especial.

Os exemplos de tais copolímeros em bloco de estireno- isopreno- estireno incluem o Califlex TR-1107, TR-1111, TR-1112, TR-1117 (nome comercial da Schell Chemicals), Quintac 3530, 3421, 3507C (nome comercial da Zeon Corporation), JSR SIS-5000, 5002, (nome comercial, Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.), Kraton D-KX401CS, D-1107CU (nome comercial, Schell Chemicals), Solpreno 428 (nome comercial, Phillips Petroleum) que podem ser usados de modo individual ou em combinação de dois ou mais dos mesmos. A quantidade de formação do composto do copolímero em bloco de estireno- isopreno- estireno é de preferência de 5 até 40% em massa da quantidade total da camada adesiva (formulação de adesivo), de mais preferência de 10 a 35% em massa. A quantidade de formação do composto mais baixa do que o limite mais baixo descrito acima tende a redução da propriedade de coesão ou da propriedade de preservação do formato do agente de base e, por outro lado a quantidade de formação de composto, mais alta do que o limite mais elevado descrito acima tende a aumentar a força de coesão do agente de base para a redução da capacidade de adesão com facilidade, capacidade de processamento e os semelhantes.

Os exemplos do poliisobutileno incluem o Opanol B-3, B-10, B-25, B-50, B-100, B-200 (nome comercial, BASF Ltd.), Vistanex LM-MS, LM-MH, MML-80, LLM-100, LLM-120, LLM-140 (nome comercial, Exxon Chemical Company) e Tetrax 3T, 4T, 5T, 6T (nome comercial, NIPPON PETROCHEMICALS COMPANY, LIMITED), que podem ser usados de forma individual ou em combinação com dois ou mais dos mesmos. A quantidade de formação de composto do poliisobutileno é de preferência de 1 a 25% em massa da quantidade total da camada adesiva (formulação do adesivo), de mais preferência de 2 a 20% em massa. A quantidade de formação

de composto mais baixa do que o limite mais baixo descrito acima tende a redução da capacidade de adesão do agente de base e, por outro lado, quantidade de formação de composto mais elevada do que o limite mais alto descrito acima tende a redução da propriedade de preservação do formato do agente de base durante uma longa preservação.

A camada adesiva de acordo com a invenção compreende uma resina com base em colofônia e uma resina de petróleo como o agente de pegajosidade em conjunto com o agente adesivo de base descrito acima. Os exemplos de resina com base em colofônia incluem a resina de colofônia natural, colofônia desnaturada, ésteres de colofônia (tais como o éster de glicerina de colofônia e o éster de pentaeritritol de colofônia) ésteres hidrogenados de colofônia (tais como o éster de glicerina de colofônia hidrogenado e o éster de pentaeritritol de colofônia hidrogenado). Entre eles, a partir do ponto de vista da irritação da pele e da resistência ao envelhecimento, o éster de colofônia hidrogenado é o de preferência, e o éster de glicerina de colofônia hidrogenado é o de preferência especial. De forma específica, os exemplos de tais resinas com base em colofônia incluem o Éster gum H (nome comercial, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), Pinecrystal KE-100, KE-311 (nome comercial, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), Foral 85, 105 (nome comercial, RIKA-Hercules Inc.), e Stebelite Ester 7, 10 (nome comercial, RIKA-Hercules Inc.), que podem ser usadas de forma individual ou em combinação de duas ou mais das mesmas.

Os exemplos das resinas de petróleo incluem C5 resinas de petróleo sintetizadas (copolímeros de pelo menos dois de isopreno, ciclopentadieno, 1,3-pentadieno e 1-penteno; copolímeros de pelo menos dois de 2-penteno e dicitopentadieno; resinas compostas principalmente de 1,3-pentadieno e as semelhantes), C9 resinas de petróleo sinterizadas (copolímeros de pelo menos dois de indeno, estireno, metilindeno, α -metilestireno e os semelhantes); resinas de petróleo sintetizadas com base em dicitopentadieno (copolímeros compostos principalmente de dicitopentadieno com isopreno e/ ou com 1,3-pentadieno, e os semelhantes). São de preferência as resinas C9 de petróleo sintetizadas a partir do ponto de vista de resistên-

cia a fenômenos atmosféricos e a capacidade de serem miscíveis com o agente adesivo de base. Também, a partir do ponto de vista de uma outra classificação, a resina de petróleo inclui resinas alicíclicas de petróleo (resinas de hidrocarboneto alicíclico), resinas de petróleo alicíclicas hidrogenadas, resinas de petróleo alifáticas (resinas de hidrocarbonetos alifáticos), resinas de petróleo alifáticas hidrogenadas, resinas de petróleo aromáticas e as semelhantes. A partir do ponto de vista da força de adesão, miscibilidade com um agente adesivo de base e de resistência ao envelhecimento, as resinas alicíclicas de petróleo e as resinas alicíclicas de petróleo hidrogenadas são as de preferência, e as resinas de petróleo alicíclicas hidrogenadas, são as de preferência especial. Os exemplos específicos de tais resinas de petróleo incluem ARKON P-70, ARKON P-90, ARKON P-100, ARKON P-115, ARKON P-125 (nome comercial, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), Escorez 8000 (nome comercial, ESSO Petroleum Co., Ltd.), as quais podem ser usadas de forma individual ou em combinação de duas ou mais das mesmas.

Na camada adesiva de acordo com a invenção, a quantidade total para formação de composto da resina com base em colofônia e da resina de petróleo é de 15% em massa até 50% em massa, de preferência de 20% em massa até 45% em massa. A quantidade total para formação do composto mais baixa do que o limite mais baixo descrito acima tende a não dar uma capacidade de adesão suficiente que torne possível a fixação a longo prazo, e, por outro lado, o total mais elevado do que o limite mais elevado descrito acima tende a levar a uma diminuição do medicamento, dor na remoção, ou gerar com facilidade irritação na pele. Além disso, na camada adesiva de acordo com a invenção, a quantidade para a formação do composto da resina de petróleo é 1/3 em massa até 4 vezes em massa como a quantidade para a formação do composto da resina com base em colofônia, de preferência 2/5 vezes em massa até 3 vezes em massa. Uma proporção mais baixa do que o limite mais baixo descrito acima deteriora a capacidade de liberação do medicamento e gera a redução da força de adesão com o passar do tempo, devido a penetração de um agente adesivo (aplicador) no

interior do forro durante a preservação devido a uma força de coesão pequena da resina. Por outro lado, uma proporção mais elevada do que o limite mais elevado descrito acima deteriora a miscibilidade com um medicamento para gerar a cristalização do medicamento.

5 Com relação a isso, a camada adesiva de acordo com a invenção pode compreender ainda outro tipo de agente de pegajosidade (tal como uma resina com base em terpeno, uma resina com base em fenol e uma resina com base em xileno) além da resina com base em colofônia e da resina de petróleo acima mencionadas.

10 A camada adesiva de acordo com a invenção compreende, de preferência um medicamento se necessário, além do agente adesivo de base e do agente de pegajosidade descritos acima. O medicamento que pode ser aplicado à invenção não está limitado na medida em que ele é um medicamento que é absorvido de forma transdérmica, por exemplo, inclui um
15 agente antiinflamatório, um relaxante muscular, um estimulante cardíaco, um agente terapêutico para órgão de circulação e um agente antialergia. Entre os mesmos, um agente antiinflamatório selecionado a partir do grupo que consiste em ácido salicílico, sulpirina, amfenac, diclofenaco, loxoprofeno, tolmetina, lobenzarit, cetorolac, cetoprofeno, ibuprofeno, felbinac, flurbiprofeno, indometacina, zomerac, ácido flufenâmico, fenoprofen, bromfenac,
20 succinato de hidrocortizona, fosfato de hidrocortizona, fosfato de dexametazona, m-sulfobenzoato de dexametazona, fosfato de betametazona, succinato de prednisolona, fosfato de prednisolona, succinato de metilprednisolona, sulfato de prasterona, cetocifeno, oxibutinina, fentanila, pergolida e um
25 sal farmacologicamente aceitável dos mesmos são os de preferência. O emplastro transdérmico da invenção permite satisfazer de modo fácil tanto a solubilidade quanto a capacidade de liberação do medicamento, desse modo ele é de preferência específica para a aplicação do diclofenaco ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o que era difícil do modo convencional na satisfação tanto da solubilidade quanto a capacidade de liberação.
30

Os exemplos de um sal farmacologicamente aceitável do medicamento inclui os compostos de metal alcalino, compostos de metal alcalino

terroso e compostos de amônio, e de forma específica sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônia, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, tetrametil amônio, monoetanolamina, dietanolamina e trietanolamina.

5 A quantidade para formação de composto do medicamento na camada adesiva de acordo com a invenção não é limitada, na medida em que um efeito farmacêutico for exercido. De um modo geral, ele é de 0,1 a 40% em massa, de preferência de 0,5 a 30% em massa. O medicamento pode ser usado de forma individual ou em combinação de dois ou mais tipos.

10 No caso em que um medicamento para formação de composto for um medicamento ácido tal como o diclofenaco ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é de preferência que a camada adesiva compreenda, ainda um aduto de substância básica. "Um aduto de uma substância básica" se refere a um composto de uma substância básica adicionado com outra substância para a formação de um sal. De preferência, a substância
15 básica é uma base de Lewis, e a outra substância é uma substância que tenha um sistema deficiente em elétron tal como um ácido de Lewis ou uma substância que possa formar um sistema deficiente de elétron tal como um haleto orgânico. O aduto de uma substância básica inclui de forma específica os sais de compostos de amônio, e de preferência adutos ácidos de amônio tais
20 como o cloreto de amônio e adutos ácidos de aminas tais como o cloridrato de dietilamina. Quando um aduto de uma substância básica é adicionado, as suas porções catiônicas são submetidas à troca de íon ou formam substâncias iônicas complexas com uma parte ou com todas as porções catiônicas de um medicamento ácido, e o corpo submetido à troca de íon ou a substância complexa iônica
25 formada, tende a aumentar a propriedade de absorção transdérmica.

A quantidade para formação de composto do aduto de uma substância básica na camada adesiva de acordo com a invenção pode ser uma quantidade suficiente para a formação de um par de íons com um medicamento ácido, e de um modo geral, de preferência dentro de uma faixa de
30 0,5 a 10 vezes em mol do medicamento ácido. O aduto de uma substância básica pode ser usado de forma individual ou em uma combinação de dois ou mais tipos.

No emplastro da invenção, a camada adesiva pode ainda compreender um ácido orgânico. Os exemplos de tais ácidos orgânicos incluem ácidos (mono-, di-, ou tri-) carboxílicos alifáticos (ácido acético, ácido propiônico, ácido isobutírico, ácido capríco, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maléico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico e os semelhantes), ácidos carboxílicos aromáticos (ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzóico, ácido acetil salicílico e os semelhantes), ácidos alquil sulfônicos (ácido metano sulfônico, ácido etano sulfônico, ácido propil sulfônico, ácido butano sulfônico, ácido polioxietilenoalquiléter sulfônico e os semelhantes), derivados do ácido alquil sulfônico (ácido N-2-hidroxietilpiperidina-N'-2-etano sulfônico e os semelhantes), e derivados de ácidos cólicos (ácido desidrocólico e os semelhantes). Entre os mesmos, são de preferência os ácidos monocarboxílicos ou os ácidos alquil sulfônicos, e de modo especial o ácido acético é o de preferência. Esses ácidos orgânicos podem ser usados na forma de sais dos mesmos ou como uma mistura do ácido orgânico com o sal do mesmo.

O ácido orgânico e/ ou o sal do mesmo é composto de forma arbitrária de preferência em uma faixa de 0,1 a 20% em massa, de mais preferência de 0,1 a 15% em massa e de preferência especial de 0,1 a 10% em massa, com base sobre o peso total da composição que consiste na camada adesiva em vista da propriedade de permeabilidade da pele e da propriedade de irritação da pele do medicamento. A quantidade para formação de composto mais baixa do que 0,01% em massa tende a tornar insuficiente a permeabilidade na pele do medicamento, e, por outro lado, a quantidade para formação de composto mais elevada do que 120% em massa tende a gerar com facilidade a irritação na pele.

No emplastro da presente invenção, a camada adesiva compreende ainda, de preferência, um agente de aumento de absorção. Como um agente de aumento de absorção, pode ser usado qualquer composto reconhecido de forma convencional como tendo um efeito de aumento de absorção na pele, incluindo, por exemplo,

(1) ácidos graxos, álcoois alifáticos, amidas de ácidos graxos e

ésteres de ácidos graxos que tenham de 6 a 20 átomos de carbono, que podem ser saturados ou não-saturados, e também podem ser cíclicos, lineares ou ramificados;

(2) ácidos orgânicos aromáticos, álcoois aromáticos e ésteres ou éteres de ácidos orgânicos aromáticos; e

(3) ésteres do ácido láctico, ésteres do ácido acético, monoterpenos, sesquiterpenos, Azona, derivados de Azona, ésteres de glicerina de ácidos graxos, ésteres de propileno glicol de ácidos graxos, ésteres de sorbitano de ácidos graxos (Span), polissorbato (Tweem), ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos, óleos de mamona de polietileno hidrogenado (HCO), éteres de polietileno alquila, ésteres de sacarose de ácidos graxos e óleos vegetais.

De forma específica, os exemplos de preferência incluem o ácido caprílico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico, álcool de laurila, álcool de miristila, álcool de oleíla, álcool de isoestearila, álcool de cetila, dietanol amida do ácido láurico, miristato de miristila, miristato de octadodecila, palmitato de cetila, salicilato de metila, etileno glicol do ácido salicílico, ácido cinâmico, cinamato de metila, cresol, lactato de cetila, lactato de laurila, acetato de etila, acetato de propila, geraniol, timol, eugenol, terpineol, L-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dicânfora, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarose, polissorbato 20, monolaurato de propileno glicol, monolaurato de polietileno glicol, monoestearato de polietileno glicol, éter de oleíla de polioxietileno, éter de laurila de polioxietileno, HCO-60, pirotiodecano e óleo de oliva. Entre eles são de mais preferência o ácido oléico, álcool de laurila, álcool de miristila, álcool de oleíla, álcool de isoestearila, dietanol amida do ácido láurico, L-mentol, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propileno glicol, éter de polioxietileno de oleíla, éter de polioxietileno de laurila, e o pirotiodecano, e o ácido oléico, álcool de oleíla e

L-mentol são os de preferência específica. No caso em que o medicamento formado em composto é um medicamento ácido tal como o diclofenaco ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o uso do ácido oléico, do álcool de oleíla ou do L-mentol como o aumentador de absorção tende a
5 aumentar a permeabilidade da pele com relação ao medicamento, e o uso de L-mentol tende, de modo especial a aumentar a mesma.

Esses aumentadores de absorção podem ser usados em uma combinação de dois ou mais tipos, e a combinação de ácido oléico e de L-mentol, ou do álcool de oleíla e o L-mentol é a de preferência especial. Es-
10 sas combinações tendem a aumentar de forma proeminente a permeabilidade do medicamento na pele. Em consideração de permeabilidade suficiente como um emplastro e as propriedades de irritação da pele como avermelhamento ou edema, o promotor de absorção é formado em composto de forma adequada e de preferência dentro de uma faixa de 0,01 a 20% em
15 massa, de mais preferência de 0,05 a 10% em massa, e de preferência especial de 0,1 a 5% em massa com base no peso total da composição que constitui a camada adesiva.

No emplastro da invenção, de preferência, a camada de adesivo compreende ainda um agente de solubilização. Os exemplos de um tal
20 agente de solubilização incluem ésteres líquidos de ácidos graxos (miristato de isopropila, laurato de hexila, sebacato de dietila, sebacato de diisopropila e os semelhantes), dietileno glicol, trietileno glicol, polietileno glicol, propileno glicol, dipropileno glicol, triacetina, citrato de trietila e crotamitom. Entre os mesmos, são de preferência o dietileno glicol, trietileno glicol, polietileno gli-
25 col, propileno glicol e dipropileno glicol. O uso desses agentes de solubilização tende a aumentar a solubilidade e a permeabilidade com relação à pele do medicamento, mesmo quando um medicamento tem, de um modo geral dificuldade em satisfazer tanto a solubilidade quanto a capacidade de libera-
30 ção, tal como quando é usado o diclofenaco ou um sal do mesmo, e a utilização do polietileno glicol tende a aumentar de modo especial aquelas propriedades.

Quando é utilizado o polietileno glicol como um agente de solu-

bilização, o peso molecular médio do mesmo é de preferência de 200 a 20.000, de mais preferência de 400 a 6.000, e de preferência especial de 1.000 a 6.000. O polietileno glicol que tenha o peso molecular médio menor do que o limite menor acima descrito tende a permitir que o polietileno glicol e o medicamento entrem em reação para a formação de um par de ésteres, ocasionando a redução do conteúdo de medicamento com o passar do tempo. Junto com o aumento do peso molecular médio, a redução do conteúdo de medicamento tende a ser suprimido de forma suficiente.

Esse agente de solubilização pode ser usado em combinação de dois ou mais tipos. O agente de solubilização é formado em composto de forma adequada, de preferência em uma faixa de 0,5 até 20% em massa, de mais preferência de 1 a 15% em massa e de preferência especial de 1 a 10% em massa no total com base no total da composição que compõe a camada adesiva, enquanto considerando uma permeabilidade suficiente e a manutenção de uma força de coesão suficiente como um emplastro.

No emplastro da invenção, a camada adesiva pode compreender também um plastificante. Os exemplos de tal plastificante incluem a parafina líquida, os óleos de petróleo, (óleos do processamento da parafina, óleos do processamento do nafteno, óleos de processamento aromáticos e os semelhantes), esqualano, esqualeno, óleos vegetais (óleo de oliva, óleo de camélia, óleo de sementes de colza, óleo de "tall", óleo de amendoim e os semelhantes), óleo de silicone, éster de ácido dibásico (ftalato de dibutila, ftalato de dioctila e os semelhantes), borracha líquida (polibuteno, borracha de isopreno líquida, e os semelhantes) e salicilato de glicol. Entre esses, a parafina líquida e o polibuteno líquido são os de preferência especial.

Esse plastificante pode ser usado em combinação de duas ou mais espécies. O plastificante é formado em composto de forma adequada, de preferência em uma faixa de 5 a 70% em massa, de mais preferência em de 10 a 60% em massa, e de 10 a 50% em massa em preferência especial no total com base na composição total que consiste na camada adesiva, enquanto é considerada uma permeabilidade suficiente e a manutenção de uma força de coesão suficiente como um adesivo.

No emplastro da invenção, a camada adesiva pode compreender ainda um antioxidante, um enchimento, um reticulador, um conservante, um absorvente de radiação ultravioleta ou os semelhantes se forem necessários. Os exemplos desejáveis de tais antioxidantes incluem o tocoferol e os derivados de éster do mesmo, ácido ascórbico, éster do ácido ascórbico e do ácido esteárico, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno (BHT) e butilhidroxianisol. Os exemplos desejáveis de tais enchimentos incluem o carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, silicato (como, por exemplo, silicato de alumínio, silicato de magnésio, e os semelhantes), ácido silícico, sulfato de bário, sulfato de cálcio, zincato de cálcio, óxido de zinco e óxido de titânio. Os exemplos desejáveis de tais reticuladores incluem as resinas de fixação térmica, tais como a resina de amino, resina de fenol, resina epóxi, resina alquídica e poliéster não-saturado, compostos de isocianato, compostos de isocianato em bloco, reticuladores orgânicos e reticuladores inorgânicos tais como metais e compostos de metal.

Os exemplos desejáveis de tais conservantes incluem o paraoxibenzoato de etila, paraoxibenzoato de propila e paraoxibenzoato de butila. Os exemplos desejáveis de tais absorventes de radiação ultravioleta incluem os derivados do ácido p-aminobenzóico, derivados do ácido antranílico, derivados do ácido salicílico, derivados de cumarina, compostos de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina e derivados de dioxano.

Esses antioxidantes, enchimentos, reticuladores, conservantes, absorventes de radiação ultravioleta, são formados em compostos de forma adequada em uma faixa de 10% em massa ou menos, de preferência, de 5% em massa ou menos de mais preferência, e de 2% em massa ou menos de preferência especial no total com base no peso total da composição que consiste na camada adesiva do emplastro.

A espessura da camada adesiva de acordo com a invenção (excluindo a espessura de um forro e da camisa destacável descrita abaixo), que é preparada a partir do uso dos componentes descritos acima, é de preferência de 50 a 300 μm , de mais preferência de 80 a 200 μm . Uma es-

pessura mais baixa do que 50 μm tende a redução de persistência de uma adesão ou de uma capacidade de adesão e, por outro lado, uma espessura de mais do que 300 μm tende a reduzir a propriedade de força de coesão ou preservação do formato.

5 Como o forro do emplastro transdérmico da invenção, um forro que não tenha influência na liberação do medicamento e que possa ser, de modo desejável um forro que possa ser esticado ou não-esticado, pode ser usado. Os exemplos de forros que podem ser usados para a invenção incluem uma película, uma folha, um material poroso em forma de folha, espuma
10 em forma de folha, material tramado ou não-tramado de resinas sintéticas tais como o polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de acetato de etileno-vinila, cloreto de polivinila, poliéster, náilon e poliuretano, papel e um laminado do mesmo.

 Em seguida, será explicado um exemplo de preferência do
15 método de produção do emplastro transdérmico da invenção. Primeiro, os componentes respectivos (excluindo um medicamento) que consistem na camada adesiva são misturados com aquecimento em uma proporção determinada sob uma atmosfera inativa tal como o nitrogênio, o medicamento é adicionado, e em seguida a mistura é submetida a mais agitação para dar
20 uma composição homogênea dissolvida. De forma alternativa, os componentes anteriormente mencionados e o medicamento são adicionados a um solvente orgânico tal como o hexano, tolueno ou acetato de etila de modo a se formar a proporção predeterminada, que é agitada para dar uma composição homogênea dissolvida.

25 Em seguida, a composição dissolvida é espalhada através de um método usual diretamente sobre um forro, o qual é coberto por uma camisa destacável e em seguida cortado em um formato desejável. Ou, a composição dissolvida pode ser espalhada de uma vez sobre uma camisa destacável, que em seguida é disposta sobre um forro para pressionar e
30 transferir a composição dissolvida para o forro seguido pelo corte em um formato desejado. Por outro lado, quando a composição homogênea dissolvida tenha sido obtida através da utilização de um solvente orgânico, ela é

de preferência espalhada sobre um forro seguido pela secagem com um secador para a evaporação e a remoção do solvente orgânico, que é em seguida coberta com uma camisa destacável; ou ela pode ser espalhada sobre uma camisa destacável seguido pela secagem com um secador para a evaporação e a remoção do solvente orgânico, que é em seguida submetida à
5 pressão e transferência para um forro.

Os exemplos de tais camisas destacáveis incluem papel removível, celofane e películas de resina sintética (polietileno, polipropileno, poliéster, cloreto de polivinila, cloreto de polivinilideno, e os semelhantes) que
10 tenham sido submetidos a um tratamento para remoção (um tratamento para facilitar a remoção; por exemplo, um tratamento com silicone).

A ordem para a formação do composto de cada um dos componentes de base, o medicamento e outros componentes de dopagem, no método de produção anteriormente mencionado é descrita somente como
15 um exemplo, e o método de produção do emplastro não está limitado ao método da ordem de formação do composto.

[Exemplos]

A invenção será ainda explicada de forma específica com base nos Exemplos e nos Exemplos Comparativos, no entanto a invenção não
20 está limitada a esses exemplos e muitas mudanças podem ser possíveis dentro do âmbito da idéia técnica da invenção.

Exemplos de 1 a 9 e Exemplos Comparativos de 1 a 4.

Os componentes mostrados na Tabela 1 foram misturados a tolueno para a formação de uma mistura, que foi agitada para dar uma composição homogênea dissolvida. Em seguida, a composição dissolvida foi
25 espalhada sobre uma camisa destacável (película de poliéster) de modo a formar uma camada tendo uma espessura seca de 100 μm seguido pela evaporação e a remoção do tolueno com um secador. Em seguida ela foi disposta em um forro, (tecido de poliéster que tinha uma espessura de cerca
30 de 550 μm) para prensar e transferir a camada adesiva para o forro para dar um adesivo transdérmico.

Os valores numéricos da prescrição representados na Tabela 1

significam "% em massa". Como os componentes relacionados na Tabela 1, foram usados os que se seguem.

SIS (copolímero em bloco de estireno -isopreno- estireno); fabricado por Japan Synthetic Rubber Co. Ltd., nome comercial: SIS-5000.

5 PIB (poliisobutileno): fabricado por BASF, nome comercial: Oppamol B-200.

Parafina líquida: Kaneda Co., Ltd., nome comercial: Hi-Call M-352.

Éster de colofônia hidrogenado: fabricado por RIKA-Hercules Inc., nome comercial: Foral 85.

10 Resina de petróleo alicíclica: fabricada por ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD., nome comercial: ARKON P-100

Éter de polioxietileno de oleíla: fabricado por Nikko Chemicals Co. Ltd., nome comercial: NIKKOL B0-7.

Polietileno glicol: fabricado por Sanyo Chemical Industries, nome comercial:

Macrogol 4000, peso molecular médio: 2600 a 3800.

Exemplos 10 e 11

Foi obtido um emplastro transdérmico de modo similar ao do Exemplo 1, exceto em que foram usados os componentes mostrados na receita que se segue. Os valores numéricos na receita significam, "% em massa".

5

Receita do Exemplo 10:

	SIS	15
	PIB	10
	Parafina líquida	34
10	Éster de colofônia hidrogenado	15
	Resina de petróleo alicíclica	15
	Cloreto de amônio	1
	Álcool de oleíla	3
	L-mentol	2
15	Dipropileno glicol	2
	Diclofenaco de sódio	3

Receita do Exemplo 11:

	SIS	15
	PIB	10
20	Parafina líquida	34
	Éster de colofônia hidrogenado	15
	Resina de petróleo alicíclica	15
	Cloreto de amônio	1
	Ácido oléico	3
25	L-mentol	2
	Dipropileno glicol	2
	Diclofenaco de sódio	3

Exemplos de 12 a 17

Emplastros transdérmicos respectivos foram obtidos de modo similar ao do Exemplo 2, exceto em que foram usados os compostos que se seguem como o polietileno glicol.

30

Exemplo 12: fabricado por Sanyo Chemical Industries, nome comercial:

Macrogol 200, peso molecular médio: 190 a 210.

Exemplo 13: fabricado por Sanyo Chemical Industries, nome comercial:

Macrogol 400, peso molecular médio: 380 a 420.

Exemplo 14: fabricado por Sanyo Chemical Industries, nome comercial:

5 Macrogol 600, peso molecular médio: 570 a 630.

Exemplo 15: fabricado por Sanyo Chemical Industries, nome comercial:

Macrogol 1500, peso molecular médio: 1300 a 1600.

Exemplo 16: fabricado por Sanyo Chemical Industries, nome comercial:

Macrogol 4000, peso molecular médio: 2600 a 3800.

10 Exemplo 17: fabricado por Sanyo Chemical Industries, nome comercial:

Macrogol 6000, peso molecular médio: 7300 a 9300.

Exemplo de teste 1 (teste de propriedade de adesão)

A estabilidade temporal da força de adesão dos emplastos transdérmicos obtidos nos exemplos 1, 5, 6 e 8 e Exemplos Comparativos 1
15 e 4 foram avaliados na maneira que se segue. De forma específica, um em-
plastro que havia sido deixado em um ambiente de temperatura controlada a
25°C durante 30 minutos ou mais precedentemente, foi cortado em um ta-
manho de um anel de retenção de peça de teste, e depois de que uma ca-
misa destacável foi removida, a camada de adesivo foi fixada ao anel de re-
20 tenção da peça de teste enquanto a face adesiva do mesmo era puxada
para baixo para colocar o mesmo sobre uma mesa de teste. Em seguida,
uma haste de sonda foi levantada em uma taxa constante para entrar em
contato com a face adesiva do emplastro, com uma sonda feita de baquelite
tendo um diâmetro de 5 mm com uma carga de pressão de 100 g/cm² du-
25 rante um segundo. Em seguida, a haste da sonda foi movida para baixo de
novo a uma taxa de 0,5 cm/ segundo para a separação da sonda da face
adesiva, e a força (unidade: g/cm²) necessária para aquele tempo foi medida
como uma força de adesão. As medições da força de adesão descritas aci-
ma foram realizadas com relação a um emplastro, imediatamente depois de
30 produzido, e com relação a emplastos que foram preservados durante um
mês, a 40°C ou 50°C para a avaliação da estabilidade da força de adesão
com o passar do tempo. Os resultados obtidos estão mostrados na Tabela 2.

[Tabela 2]

	Ex. 1	Ex. 5	Ex. 6	Ex. 8	Exemplo Comp. 1	Exemplo Comp. 1
recém produzido	110	105	95	80	112	101
armazenado a 40°C durante 1 mês	107	108	93	79	87	86
armazenado a 50°C durante 1 mês	100	103	85	82	44	55

Como se torna evidente a partir dos resultados mostrados na Tabela 2, foi confirmado que o emplastro da invenção é excelente em estabilidade da força de adesão com o decorrer do tempo e, por outro lado, os
5 emplastros que compreendem ou não uma pequena quantidade de resina de petróleo como o agente de pegajosidade são fracos na estabilidade da força de adesão com o passar do tempo.

Exemplo de Teste 2: (teste de solubilidade do medicamento)

A solubilidade do medicamento (cristalização do medicamento) dos
10 emplastros transdérmicos obtidos nos Exemplos 2, 3, 7 e 9 e nos Exemplos Comparativos 2 e 3 foram avaliados da forma que se segue. Isto é, os emplastros foram preservados em uma condição térmica e hidrostática de 25°C e 60% durante um mês e em seguida a cristalização do medicamento na camada adesiva foi observada e avaliada de acordo com os critérios seguintes:

- 15 x separação do cristal;
 Δ o cristal foi ligeiramente observado;
 o nenhuma separação de cristais.

Os resultados obtidos estão mostrados na Tabela 3.

[Tabela 3]

	Cristalização
Exemplo 2	o
Exemplo 3	o
Exemplo 7	o
Exemplo 9	o
Exemplo Comparativo 2	x
Exemplo Comparativo 3	Δ

3, foi confirmado que o emplastro da invenção é excelente na solubilidade do medicamento, e, por outro lado, os emplastos que compreendem nenhuma ou uma pequena quantidade de resina com base em colofônia como o agente de pegajosidade são fracos quanto à solubilidade do medicamento.

5 Exemplo de Teste 3 (permeabilidade da pele ao medicamento, in vitro)

A permeabilidade com relação à pele ao medicamento dos emplastos transdérmicos obtidos nos Exemplos 1, 4, 5, 10 e 11 e nos Exemplos Comparativos 1 e 4 foram avaliadas da maneira que se segue. Depois de ser extirpada, a pele dorsal de um camundongo sem pelos (8 semanas
10 de idade, fêmea), a gordura em um lado da derme foi removida com cuidado, a qual foi fixada e uma célula de fluxo contínuo, cuja periferia de uma camada receptora foi circulada com água a 37°C, de tal forma que o lado da derme se tornou em um lado de camada receptora. Um emplastro foi fixado à camada do lado coriáceo. Tampão de fosfato, pH 7,4 foi suprida para a
15 camada receptora, e a amostragem foi realizada à velocidade de 1 ml/hora a cada 4 horas durante até 24 horas. Com relação às soluções respectivas que foram obtidas nos tempos respectivos, o volume do fluxo foi medido de forma precisa, a concentração do medicamento foi medida através de cromatografia líquida de alto desempenho, a taxa de permeabilidade durante 4
20 horas foi calculada e a taxa de permeabilidade com relação à pele em um estado estável foi determinada de acordo com a fórmula que se segue. Os resultados obtidos estão mostrados nas Figuras 2 e 3.

Taxa de permeabilidade na pele ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$) = [Concentração na amostra ($\mu\text{g}/\text{ml}$) x volume do fluxo (ml)] / preparação - área aplicada (cm^2)
25 x 4 horas.

Como fica evidente a partir dos resultados mostrados na Figura 2, foi confirmado que o emplastro da invenção é excelente na capacidade de liberação do medicamento e, por outro lado, os emplastos que não contêm nenhuma ou uma pequena quantidade de resina de petróleo como o agente
30 de pegajosidade são fracos na capacidade de liberação do medicamento.

Além disso, como se torna evidente a partir dos resultados mostrados na Figura 3, foi confirmado que o uso da combinação de álcool de

oleíla e L-mentol (Exemplo 10), ou ácido oléico e L-mentol (Exemplo 11), aumenta de forma especial a permeabilidade do medicamento na pele.

Exemplo de teste 4 (teste de estabilidade do medicamento).

A estabilidade do medicamento dos emplastos transdérmicos obtidos nos Exemplos 12 a 17 foi avaliada da maneira que se segue. Isto é, os emplastos foram preservados durante dois meses, 3 meses ou 6 meses a 40°C ou durante 2 meses a 50°C, e em seguida a quantidade restante do medicamento (diclofenaco) nos emplastos depois da preservação foi medida através de cromatografia líquida para ser calculada a proporção (%) do medicamento remanescente. A medição foi repetida três vezes, e a média dos resultados obtidos está mostrada na Tabela 4.

[Tabela 4]

	40°C durante 2 meses	40°C durante 3 meses	40°C durante 6 meses	50°C durante 2 meses
Exemplo 12	94,0	93,2	88,1	89,3
Exemplo 13	95,2	94,7	90,2	90,2
Exemplo 14	96,1	95,3	90,3	90,5
Exemplo 15	99,2	98,5	97,5	97,3
Exemplo 16	98,9	98,8	98,2	98,0
Exemplo 17	99,0	99,0	98,2	98,1

Como é evidente a partir dos resultados mostrados na Tabela 4, foi confirmado que junto com o aumento do peso molecular médio do polietileno glicol, a redução do teor de medicamento é suprimida de forma suficiente.

Aplicabilidade Industrial

Como descrito acima, de acordo com a invenção, mesmo quando um medicamento tem de um modo geral dificuldade em satisfazer tanto a solubilidade e a capacidade de liberação, tal como o diclofenaco ou um sal do mesmo é usado como um medicamento, se torna possível ser obtido um emplastro transdérmico, conseguindo tanto uma solubilidade suficiente do medicamento como uma capacidade suficiente de liberação do medicamento com um bom equilíbrio em um nível elevado e, além disso tendo uma excelente estabilidade temporal da força de adesão.

REIVINDICAÇÕES

1. Emplastro transdérmico caracterizado pelo fato de que compreende um forro e uma camada adesiva laminada sobre o forro, em que a camada adesiva compreende diclofenaco ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, uma resina com base em colofônia e uma resina de petróleo como o agente de pegajosidade, a quantidade total para a formação de composto da resina com base em colofônia e da resina de petróleo está em uma faixa de 15% em massa até 50% em massa, e a quantidade para formação do composto da resina de petróleo é 1/3 de vez em massa até 4 vezes em massa como aquela da resina com base em colofônia.

2. Emplastro transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a resina com base em colofônia é um éster de colofônia hidrogenado.

3. Emplastro transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a resina de petróleo e uma ou mais resinas selecionadas a partir do grupo que consiste em resina de petróleo alicíclica e resina de petróleo acíclica hidrogenada.

4. Emplastro transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a camada adesiva também compreende L-mentol.

5. Emplastro transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a camada adesiva também inclui polietileno glicol.

6. Emplastro transdérmico de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o peso molecular médio do polietileno glicol está em uma faixa de 200 a 20.000.

Fig.1

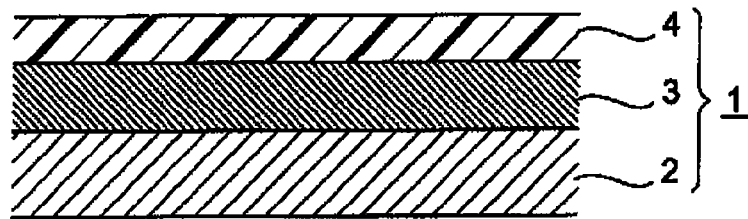


Fig.2

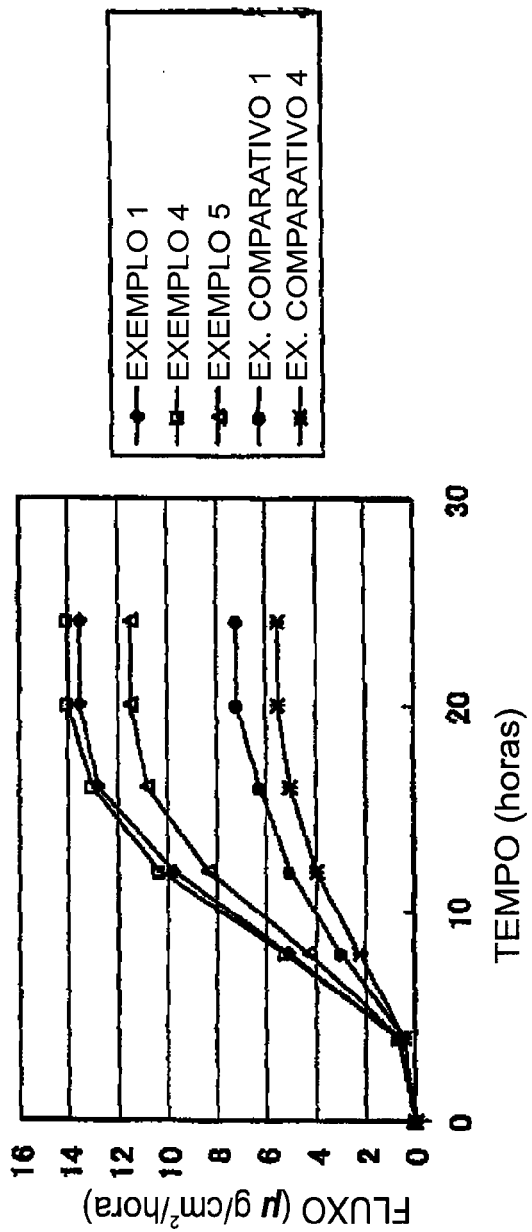
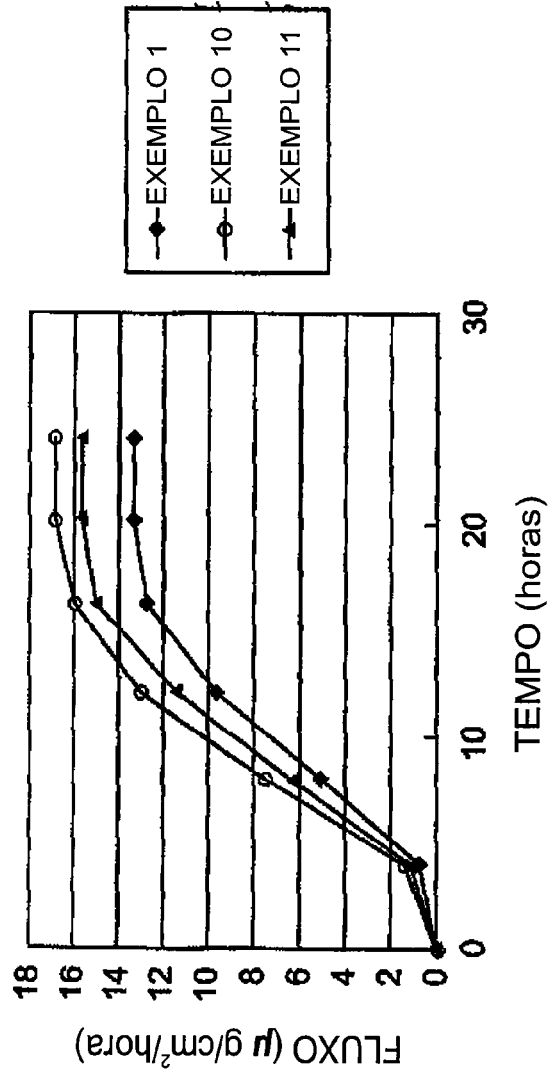


Fig.3



RESUMO

Patente de Invenção: **"EMPLASTRO TRANSDÉRMICO"**.

A presente invenção refere-se a um emplastro transdérmico que compreende um suporte 2 e uma camada adesiva 3 laminada sobre o suporte 2, no qual a camada adesiva 3 compreende uma resina com base em colofônia e resina de petróleo como um agente de pegajosidade, a quantidade total para formação de composto da resina com base em colofônia e da resina de petróleo está em uma faixa de 15% em massa até 50% em massa, e a quantidade para formação de composto da resina de petróleo é de 1/3 vezes em massa até 4 vezes em massa como aquela da resina com base em colofônia.