



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0806462-8 A2**

(22) Data de Depósito: 10/01/2008  
(43) Data da Publicação: 06/09/2011  
(RPI 2122)



\* B R P I 0 8 0 6 4 6 2 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 9/70  
A61K 31/245

**(54) Título:** EMPLASTRO MÉDICO PARA LIBERAR COMPOSTOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS NA PELE, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA DISPERSÃO

**(30) Prioridade Unionista:** 11/01/2007 CH 33/07, 31/05/2007 CH 871/07

**(73) Titular(es):** Drossapharm Ag

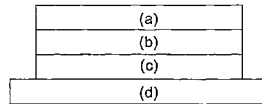
**(72) Inventor(es):** Jürg Lutz, Roger Imboden

**(74) Procurador(es):** Momsen, Leonardos & Cia.

**(86) Pedido Internacional:** PCT CH2008000010 de 10/01/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/083508 de 17/07/2008

**(57) Resumo:** EMPLASTRO MÉDICO PARA LIBERAR COMPOSTOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS NA PELE, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA DISPERSÃO. Um emplastro medicinalmente ativo, para ministrar substâncias farmacêuticas ativas, que são líquidas em temperatura ambiente, sobre a pele, em particular para ministrar a substância antiflogística etofenamato, em que este emplastro tem uma estrutura de acordo com a Figura 1, em que a camada de topo (a) compreende um material inerte, a camada de reforço (c) compreende um polissiloxano auto-adesivo, em que a substância antiflogística, preferivelmente etofenamato, possivelmente junto com um agente promotor de permeação através da pele e, possivelmente, outras substâncias adicionais, é incorporada na forma de uma dispersão, em que a camada de reforço (c) adere diretamente à camada de topo (a) ou, possivelmente, é unida a ela por meio da camada intermediária (b); e a camada protetora descascável (d), compreendendo um material inerte, adere à camada de reforço (c) e pode ser facilmente descascada da última.



(a) = Camada de topo  
(b) = Camada adesiva  
(c) = Camada de reforço  
(d) = Camada protetora descascável



“EMPLASTRO MÉDICO PARA LIBERAR COMPOSTOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS NA PELE, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA DISPERSÃO”

5 A presente invenção refere-se a um emplastro medicinalmente ativo, para liberar compostos ativos farmacêuticos, que são líquidos na temperatura ambiente, na pele, em particular para liberar o composto antiflogisticamente ativo, etofenamato.

10 Os emplastos medicinalmente ativos, para liberar compostos ativos farmacêuticos na pele, são por si conhecidos. Estes emplastos, como regra, compreendem uma camada de topo, uma camada de reforço contendo o composto ativo farmacêutico e uma camada protetora descascável. Entretanto, a produção de tais emplastos é difícil, uma vez que a camada de reforço, em contato com a pele, deve assegurar ótima passagem do composto ativo para dentro da pele e ao mesmo tempo adere à pele menos firmemente do que à  
15 camada de topo, de modo que a argamassa pode ser removida fácil e completamente da pele.

Neste contexto, a camada de reforço deve conter a mais elevada possível concentração do composto ativo, de modo que este possa ser liberado da argamassa em uma concentração farmacêuticamente ativa através  
20 de um período de tempo comparativamente longo. Isto é difícil de conseguir para compostos ativos que são líquidos em temperatura ambiente, uma vez que os compostos ativos líquidos devem ser embutidos na camada de reforço em uma maneira estável e devem ser compatíveis com o material da camada de reforço. O composto ativo deve também ser liberado do material  
25 semicondutor em uma suficiente taxa durante um período de tempo relativamente longo. Neste contexto, não somente a natureza do mistura de reação, mas também a estrutura química do composto ativo, representam um importante papel.

Descobriu-se agora que o composto antiflogisticamente ativo

etofenamato surpreendentemente pode ser embutido em uma forma uniforme e finamente distribuída em uma maneira estável em uma matriz de silicone auto-adesiva e formar ali uma dispersão finamente dividida, de modo que uma matriz com propriedades adesivas muito boas, que libera o composto ativo em uma concentração ativa durante um período de tempo relativamente longo e pode ser usada de acordo com a invenção, como a camada de reforço, é obtida.

A presente invenção é definida nas reivindicações. A presente invenção refere-se a um emplastro médico para liberar compostos farmacêuticos ativos, que são líquidos em temperatura ambiente, na pele, em particular para liberar o composto antiflogisticamente ativo etofenamato, em que este emplastro tem uma estrutura de acordo com a Figura 1, compreendendo a camada de topo (a), a camada de reforço (c), a camada protetora descascável (d) e, opcionalmente, uma camada intermediária (b), caracterizado pelo fato de :

- a camada de topo (a) compreender um material inerte,
- a camada de reforço (c) compreender um polissiloxano auto-adesivo, em que o composto antiflogisticamente ativo, preferivelmente etofenamato, opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e, opcionalmente, outros aditivos, é embutido na forma de uma dispersão, em que
  - a camada de reforço (c) adere diretamente à camada de topo (a) ou é opcionalmente unida a esta via a camada intermediária (b); e
  - a camada protetora descascável (d) compreende um material inerte, adere à camada de reforço (c) e pode facilmente ser descascada da mesma.

Um emplastro médico preferido é aquele que tem uma estrutura de acordo com a Figura 2, compreendendo a camada de topo (a), a camada de reforço (c) e a camada protetora descascável (d), caracterizado

pelo fato de :

- a camada de topo (a) compreender um material inerte,
- a camada de reforço (c) compreender um polissiloxano auto-adesivo, em que o composto antiflogisticamente ativo, preferivelmente etofenamato, opcionalmente junto com um agente que promova permeação através da pele e, opcionalmente, outros aditivos, é embutido na forma de uma dispersão, e esta camada de reforço (c) adere diretamente à camada de topo (a), e

10                   - a camada protetora descascável (d) compreende um material inerte, adere à camada de reforço (c) e pode facilmente ser descascada da mesma.

15                   Se uma camada adesiva (b) estiver presente como uma camada intermediária entre a camada de topo (a) e a camada de reforço (c), esta camada adesiva (b) não contata nenhum composto ativo ou é opcionalmente carregada com composto ativo, em várias quantidades e tem uma resistência adesiva comparativamente alta, de modo que a camada adesiva (b) adere firmemente tanto à camada de topo (a) como à camada de reforço (c). Neste contexto, a resistência adesiva da camada adesiva (b) é largamente independente da camada de reforço (c) contendo o composto ativo e mais elevada do que a resistência adesiva da camada de reforço (c). A resistência adesiva da camada de reforço (c) é somente tão elevada para ser possível remover o emplastro fácil e completamente da pele.

20                   Se a camada adesiva (b) for carregada com composto ativo,, o composto ativo está preferivelmente presente na camada adesiva (b) em pelo menos a mesma quantidade em que o composto ativo está presente na camada de reforço (c). Preferivelmente, a camada adesiva (b) é carregada com o composto ativo até o limite de saturação.

                    A presente invenção também refere-se a um processo para a produção do emplastro de acordo com a Figura 1, compreendendo a camada

adesiva (b), caracterizado pelo fato de os constituintes da camada adesiva (b), no estado liquefeito, isto é, como uma “fusão quente” sem adição de solvente, ou como uma solução em um solvente orgânico adequado, serem aplicados na camada de topo (a) e serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; os constituintes da camada de reforço (c) são então aplicados no estado liquefeito, isto é, como uma “fusão quente”, sem adição de um solvente, ou como uma solução em um solvente orgânico adequado, na camada adesiva (b) e são então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; e a camada protetora descascável (d) é aplicada à camada protetora seca (c). Neste contexto, a camada adesiva (b), como descrito acima, pode, em cada caso, também opcionalmente conter o composto ativo.

A presente invenção também refere-se a um processo para a produção do emplastro de acordo com a Figura 2, caracterizado pelo fato de os constituintes da camada de reforço (c) serem aplicados no estado liquefeito, isto é, como uma “fusão quente”, sem adição de um solvente, ou como uma solução em um solvente orgânico adequado, na camada de topo (a) e serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; e a camada protetora descascável (d) é aplicada à camada seca (c).

A produção do emplastro de acordo com a presente invenção pode também ser iniciada pela camada protetora descascável (d). O processo para a produção do emplastro, por exemplo, de acordo com a Figura 1, é então caracterizado pelo fato de os constituintes da camada de reforço (c), no estado liquefeito, isto é, como uma “fusão quente” sem adição de solvente, ou como uma solução em um solvente orgânico adequado, serem aplicados à camada protetora descascável (d) e serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; em uma etapa separada, os constituintes da camada adesiva (b), no estado liquefeito, isto é, como uma “fusão quente” sem adição de solvente, ou como uma solução em um solvente

orgânico adequado, serem aplicados à camada de topo (a) e serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados. e a camada de reforço (c) é então laminada com a camada de topo (a), que já contém a camada adesiva (b).

5 Analogamente, o processo para a produção do emplastro, por exemplo, de acordo com a Figura 2, é caracterizado pelo fato de os constituintes da camada de reforço (c), no estado liquefeito, isto é, como uma “fusão quente” sem adição de solvente, ou como uma solução em um solvente orgânico adequado, serem aplicados à camada protetora descascável (d) e  
10 serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; e a camada de topo (a) é aplicada à camada de reforço secada (c).

Preferivelmente, a camada adesiva (b) e a camada de reforço (c) são secadas diretamente após a aplicação se estas contiverem solventes. Entretanto, é também possível aplicarem-se todas as camadas em sucessão e  
15 secar estas somente no final.

Preferivelmente, a camada de reforço é processada como uma “fusão quente”. Para isto, os constituintes da camada de reforço (c) são misturados intensamente no estado liquefeito, empregando-se o composto ativo sem adição de solvente, ou como uma solução em um solvente orgânico  
20 adequado, opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e, opcionalmente, outros aditivos. Neste contexto, os constituintes são preferivelmente misturados em uma temperatura na faixa de 80°C – 190°C, preferivelmente na faixa de 140°C – 180°C e, em particular, na faixa de 160°C – 180°C, até a desejada dispersão do composto ativo na  
25 matriz ser formada. A mistura é então permitida esfriar à temperatura de laminação, isto é, a uma temperatura na faixa de 120°C – 140°C, preferivelmente na faixa de 80°C – 120°C e, em particular, a cerca de 100°C, a dispersão sendo aplicada a ou laminada sobre o substrato desejado nesta temperatura, na forma de uma “fusão quente” e processada para fornecer a

camada de reforço (c). Na temperatura de laminação, a dispersão é preferivelmente livre de solvente, ou é então liberada, antes ou após a laminação, do solvente orgânico que pode ainda estar presente. Os polissiloxanos que podem ser aplicados sem solvente e polissiloxanos que são preferivelmente aplicados por um solvente com subsequente remoção do solvente são por si conhecidos.

A camada de topo (a) preferivelmente compreende uma estrutura plana têxtil elástica, que é revestida com um mais material polimérico. O material têxtil que é usado é, p. ex., uma estrutura plana têxtil, que é produzida, por exemplo, de algodão e é revestida com tereftalato de polietileno (PET). A estrutura plana têxtil pode também compreender uma fibra têxtil sintética, tal como, por exemplo, PET, PVC, PU e outros plásticos poliméricos, ou ser produzidas em forma não-tecida. Tais materiais são por si conhecidos e comercialmente obteníveis.

A camada adesiva (b) compreende um polímero orgânico que é por si conhecido, é preferivelmente solúvel em um solvente orgânico e tem boas propriedades adesivas. Materiais adesivos adequados são, por exemplo, polímeros de isopreno ou copolímeros de isopreno com estireno, tais como estireno/isopreno/estireno (SIS); polialquil acrilatos, preparados de, por exemplo, amil, butil, hexil, heptil, octil, nonil, 2-etilexil ou 2-metoxietil acrilato, ou copolímeros de tais acrilatos de alquila com ácido acrílico, ácido metacrílico, metil ou etil acrilato, hidroxietil acrilato ou hidroxipropil acrilato. São também adequados copolímeros de estireno/butadieno/estireno (SBS) ou poliisobutilenos e seus copolímeros.

Os copolímeros preparados de 2-etilexil acrilato e metil acrilato, tais como, por exemplo, de cerca de 19,9 % em peso de 2-etilexil acrilato e cerca de 79,3 % em peso de metil acrilato, com um peso molecular médio na faixa de 350.000 a 550.000 dalton, preferivelmente cerca de 400.000 a 500.000 dalton, e polimerizados, p. ex., na presença de

asobisisobutironitrila, são particularmente preferidos para a produção da camada adesiva (b).

Os polímeros de acrilato mencionados são preferivelmente também usados em combinação com polímeros SBS, sendo possível que a relação seja otimizada pela pessoa hábil na arte. Assim, por exemplo, a relação em peso do polímero de acrilato para SBS possa ser na faixa de 2 :2 a 1 :2, preferivelmente na faixa de 5 :3 a 3 :5.

Os copolímeros em bloco de estireno/butadieno/estireno (SBS), copolímeros em bloco de estireno/butadieno (SB) e misturas destes copolímeros com uma temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) de, preferivelmente, menor do que  $-22^\circ\text{C}$  [ $T_g < (-22^\circ\text{C})$ ] são também preferidos para a produção da camada adesiva (b). Estes polímeros podem conter aditivos, tais como, p. ex., o glicerol éster de colofônia ou politerpenos hidrogenados. Uma composição preferida contém, por exemplo, 17,0 % em peso de SB, 11,3 % em peso de SBS, 70,8 % em peso de glicerol éster de colofônia e 0,9 % em peso de um antioxidante. Solventes preferidos para estes materiais adesivos são, por exemplo, hidrocarbonetos saturados e aromáticos, tais como, p. ex., hexano, heptano, octano, benzeno ou tolueno.

Para a produção da camada adesiva (b), os polímeros e/ou copolímeros são preferivelmente dissolvidos em um solvente adequado. Se a camada adesiva (b) contiver o composto ativo, o composto ativo é preferivelmente dissolvido na quantidade desejada em um solvente adequado antecipadamente e misturado na forma dissolvida com o polímero e/ou copolímero da camada adesiva (b). A solução da camada adesiva (b) é aplicada à camada de topo (a) e o solvente é removido. Solventes adequados são, por exemplo, acetato de etila, acetato de propila e hidrocarbonetos saturados e aromáticos, tais como, p. ex., hexano, heptano, octano, benzeno ou tolueno.

Numerosos polímeros que são adequados para a produção da

camada adesiva (b) podem também ser aplicados no estado liquefeito sem a adição de um solvente, como uma “fusão quente”.

Tais polímeros e copolímeros que podem ser usados para a produção da camada adesiva (b) são por si conhecidos e comercialmente obteníveis. Estruturas planares revestidas são obteníveis, por exemplo, como Scotchpak<sup>®</sup> da 3M. Por exemplo, a camada de topo é revestida com cerca de 40 g/m<sup>2</sup> de SBS (como a camada adesiva) em uma primeira etapa. Scotchpak é usado, por exemplo, como a camada protetora (p. ex., Scotchpak 1022 da 3M). Se a camada adesiva (b) é aplicada à camada de topo (a) de um solvente ou sem um solvente não é essencial de acordo com a presente invenção. Preferivelmente, o emplastro de acordo com a presente invenção não compreende camada adesiva (b).

De acordo com a invenção, a camada de reforço (c) compreende um polissiloxano auto-adesivo. Polissiloxanos auto-adesivos são por si conhecidos e são preparados em várias composições e comercializados comercialmente, por exemplo, pela Dow Corning sob o nome comercial BIO-PSA<sup>®</sup> Amine-Compatible Silicone Adhesives. Tais polímeros de silicone podem ser usados de acordo com a presente invenção. Para otimizar as propriedades adesivas, tais polímeros de silicone podem adicionalmente conter aditivos por si conhecidos para modificação das propriedades adesivas, tais como, p. ex., compostos de colofônia, tais como, p. ex., desidrogenados ou hidrogenados colofônia, glicerol éster de colofônia, resinas de terpeno, resinas de politerpeno de alfa ou beta-pineno ou silicones de baixa viscosidade ou polissiloxanos que contêm grupos silanol terminais ou polidimetilsiloxanos, tais como, p. ex., dimeticonol.

Polissiloxanos auto-adesivos que são adequados para a produção da camada de reforço (c) sem adição de solvente, como uma “fusão quente”, são comercialmente obteníveis, por exemplo, conhecidos como BIO-PSA<sup>®</sup> 7-4560 Silicone Adhesive da Dow Corning. Tais compostos de

siloxano são conhecidos, p. ex., sob o número CAS 68440-70-0 e número CAS 63148-62-9 e suas misturas, p. ex., compostos de número CAS 68440-70-0 em uma concentração de pelo menos 60 % em peso com compostos de número CAS 63148-62-9 em uma concentração de 10,0 a 30,0 % em peso.

5 Polissiloxanos auto-adesivos que são adequados para a produção da camada de reforço (c) com a adição de um solvente são comercialmente obteníveis, por exemplo, como BIO-PSA<sup>®</sup> 7-4603 ou BIO-PSA<sup>®</sup> 7-4201 da Dow Corning. Polissiloxanos adequados para a produção da camada de reforço (c) podem ser facilmente escolhidos pela pessoa hábil na  
10 arte.

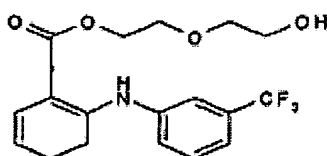
Os polissiloxanos auto-adesivos adequados são obtidos, por exemplo, por condensação de um dimetilpolissiloxano contendo grupos silanol com uma resina de silicato que é solúvel em solventes orgânicos e subsequente reação dos grupos silanol restantes com um composto de  
15 trimetilsilila reativo. Tais polissiloxanos são solúveis em solventes orgânicos, tais como, por exemplo, em acetato de etila, acetato de propila e hidrocarbonetos saturados e aromáticos, tais como, p. ex., hexano, heptano, octano, benzeno ou tolueno.

Em uma forma de realização preferida, o polissiloxano auto-adesivo da camada adesiva (c) contém um composto ou uma mistura de  
20 compostos que diminuem a viscosidade do polissiloxano auto-adesivo contendo o composto ativo, sem adversamente influenciar as outras propriedades do polissiloxano auto-adesivo. Tais compostos são preferivelmente compostos de glicerol e/ou éster de um ácido graxo de cadeia  
25 média com um álcool monoídrico ou poliídrico. Compostos de éster preferidos de um ácido graxo de cadeia média com um álcool monoídrico são, por exemplo, ésteres de propil álcool, isopropil álcool, butil álcool ou isopropil álcool com um ácido graxo-(C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>), preferivelmente com ácidos graxos-(C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) de cadeia média, preferivelmente com ácido láurico, ácido

mirístico ou ácido palmítico, tal como, por exemplo, isopropil miristato. Compostos de éster de ácidos graxos de cadeia média com álcoois poliídricos são, por exemplo, mono, di ou triglicerol ésteres com ácidos graxos-(C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>), preferivelmente mono, di ou triglicerol ésteres com ácidos graxos (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) de  
5 cadeia média e também óleos naturais, preferivelmente óleo de oliva ou óleo de rícino. Compostos que podem também ser usados como compostos que analogamente diminuem a viscosidade do polissiloxano auto-adesivo contendo o composto ativo são parafina líquida, polissorbatos (isto é, compostos de éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano), tais como, por  
10 exemplo, Tween<sup>®</sup>60 (monoestearato de polioxietileno sorbitano) ou Tween<sup>®</sup>80 (monoleato de polioxietileno sorbitano), polietileno glicóis, tais como, p. ex., polietileno glicol 400, propileno glicol e polipropileno glicóis, ésteres de ácidos poliídricos com álcoois, tais como trietil citrato e misturas destes compostos. Os polissiloxanos auto-adesivos usados de acordo com a  
15 invenção preferivelmente contêm cerca de 2 – 15 % em peso, preferivelmente cerca de 5 – 10 % em peso destes compostos, com base no peso total da camada de reforço (c). Os compostos mencionados podem ocasionalmente também atuar como aceleradores de permeação.

- A camada de reforço (c), contendo o composto ativo e  
20 também a camada adesiva (b) opcionalmente contendo o composto ativo contêm o composto ativo opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele. Entretanto, a presença de um agente que promova a permeação através da pele não é crítica. O composto ativo pode adicionalmente também ser misturado com outros compostos ativos e  
25 adicionalmente conter, p. ex., substâncias estabilizantes e odoríferas.

O etofenamato, correspondendo à fórmula química :



etofenamato

isto é, 2-(2-hidroxietóxi)-etil( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-tolil)-antranilato (etofenamato), é preferido.

5 A camada de reforço (c) contém o composto ativo, preferivelmente etofenamato, preferivelmente em uma concentração na faixa de cerca de 1,0 % em peso a cerca de 25,0 % em peso, preferivelmente 2,0 % em peso a 20 % em peso e, preferivelmente, 2,5 % em peso a 15 % em peso, preferivelmente em uma concentração de cerca de 5 % em peso a cerca de 10  
10 % em peso, calculada para o peso total da camada de reforço.

Um processo para a preparação da dispersão, que pode ser usada como a camada de reforço (c) contendo pelo menos um polissiloxano auto-adesivo e o composto ativo, preferivelmente etofenamato, opcionalmente junto com um agente que promove a permeação através da pele e,  
15 opcionalmente, outros aditivos, é caracterizado pelo fato de o polissiloxano auto-adesivo que forma a camada de reforço (c) ser aquecido junto com o composto ativo, opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e, opcionalmente, outros aditivos, a uma temperatura na faixa de 80°C – 200°C, preferivelmente na faixa de 140°C –  
20 190°C e, em particular, na faixa de 160°C – 190°C, com agitação intensa, até a dispersão desejada ter-se formado. Esta dispersão pode ser processada ainda sem um solvente na faixa de temperatura citada, porém preferivelmente na faixa de 120°C – 140°C, preferivelmente na faixa de 80°C – 120°C e, em particular, a cerca de 100°C e aplicada como uma camada fina na quantidade  
25 desejada ao substrato considerado.

Um outro processo para a preparação da dispersão que pode ser usada como a camada de reforço (c) contendo pelo menos um

polissiloxano auto-adesivo e o composto ativo, preferivelmente etofenamato, opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e opcionalmente outros aditivos, é caracterizado pelo fato de o polissiloxano auto-adesivo, que forma a camada de reforço (c) ser aquecido  
5 junto com o composto ativo, opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e, opcionalmente, outros aditivos, na presença de um solvente em temperatura elevada, preferivelmente na faixa de 40°C – 90°C, preferivelmente na região do ponto de ebulição do solvente, com agitação intensa, até a dispersão desejada ser formada. Preferivelmente, o  
10 solvente é adicionado em uma quantidade de modo que a dispersão obtida possa ser processada em um emplastro em temperatura ambiente, isto é, a dispersão obtida possa ser aplicada como uma camada fina na quantidade desejada ao substrato considerado em temperatura ambiente.

Alternativamente, é possível remover o solvente  
15 substancialmente ou completamente da dispersão formada [para formação da camada de reforço (c) ] e processar ainda a dispersão formada desta maneira em temperatura elevada, substancial ou completamente sem um solvente e aplicá-la como uma camada fina na quantidade desejada ao substrato considerado.

20 Solventes que são usados são preferivelmente um solvente orgânico, tal como, por exemplo, acetato de etila, acetato de propila e hidrocarbonetos saturados e/ou aromáticos, tais como, p. ex., hexano, heptano, octano, benzeno ou tolueno. O solvente é preferivelmente evaporado em uma temperatura na faixa de 50°C a 90°C, dependendo do ponto de  
25 ebulição do solvente, preferivelmente em uma temperatura de cerca de 60°C a 70°C, durante um período de tempo de cerca de 30 minutos a 60 minutos, da dispersão obtida ou da camada aplicada no emplastro.

A camada de reforço (c) contém o composto ativo em distribuição altamente dispersa, com um tamanho de gotícula médio na faixa

de 0,1  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , preferivelmente de 1,0  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ . A cobertura da superfície para o camada adesiva (b) e a camada de reforço (c) é, em cada caso, na faixa de 30  $\text{g}/\text{m}^2$  a 300  $\text{g}/\text{m}^2$ , preferivelmente na faixa de cerca de 40  $\text{g}/\text{m}^2$  a 200  $\text{g}/\text{m}^2$  e em particular na faixa de cerca de 40  $\text{g}/\text{m}^2$  a 100  $\text{g}/\text{m}^2$ .

5 A resistência adesiva da camada adesiva (b) é preferivelmente na faixa de 0,8 N/25 mm a 2,0 N/25 mm, preferivelmente na faixa de 0,9 N/25 mm a 1,7 N/25 mm. A resistência adesiva da camada de reforço (c) é preferivelmente na faixa de 0,8 N/25 mm a 1,4 N/25 mm.

10 Compostos que promovem a permeação através da pele (intensificadores de permeação) são aditivos que promovem a administração do composto ativo na pele ou penetração do estrato córneo. Tais compostos são por si conhecidos e também para uso em tais emplastos. Substâncias naturalmente ocorrentes, tais como óleos e gorduras naturais, ou ácidos graxos e álcoois graxos superiores e ésteres dos mesmos bem como glicerol e  
15 misturas destes compostos são preferidas. A relação em peso do composto ativo : intensificador de permeação é preferivelmente na faixa de 98 : 2 a 2 : 8, preferivelmente na faixa de 9 : 1 a 3 : 7, preferivelmente cerca de 1 : 2.

Óleos naturais e gorduras são, em particular, mono, di e triglicerídeos, que são ésteres de glicerídeo com ácidos graxos saturados e/ou  
20 insaturados; por exemplo, ésteres de ácidos graxos tendo preferivelmente 4 a 22 átomos de carbono. Tais ácidos graxos são preferivelmente ácido butírico, capróico, cáprico, mirístico, palmítico, esteárico, aracnídeo, palmitoleico, oleico, ricinoleico, linoleico, linolênico ou aracdônico. Tais ácidos graxos tendo preferivelmente 4 a 22 átomos de carbono podem também ser  
25 empregados como aceleradores sozinhos.

Álcoois devem ser entendidos como significando os correspondentes álcoois e álcoois graxos tendo 4 a 22 átomos de carbono, preferivelmente n-, iso e sec-butil álcool; n-, iso- e terc-amil álcool; n-hexil álcool, cicloexil álcool; octil álcool, capril álcool (2-octanol), n-decil álcool,

lauril álcool, miristil álcool, cetil álcool e estearil álcool.

Ésteres de ácido graxo sintéticos dos ácidos graxos mencionados com álcoois inferiores ou superiores, tais como, por exemplo, estearato de etila, cetil éster do ácido palmítico, isopropil miristato, isopropil miristato ou misturas de tais compostos, são também adequados. O miristato de isopropila é preferido.

Os óleos naturais são também, p. ex., óleo de rícino, óleo de oliva, óleo amendoim, óleo de milho, óleo de avelã, óleo de jojoba e óleo de germe de trigo.

A camada protetora descascável (d) compreende um material inerte que adere à camada de reforço (c) e pode facilmente ser descascado desta. Tais materiais são conhecidos na forma de películas finas e são comercialmente obteníveis, por exemplo, na 3M sob o nome comercial Scotchpak<sup>®</sup>. Os seguintes exemplos ilustram a invenção sem limitá-la.

#### 15 Exemplo 1

5,0 partes de acetato de etila puro são adicionadas a 5,0 partes de etofenamato puro em um frasco de fundo redondo de vidro e as substâncias são misturadas intensamente em uma placa agitadora magnética. 85 partes de um polissiloxano auto-adesivo dissolvidas em acetato de etila (BIO-PSA<sup>®</sup> 7-4603 ou, respectivamente, BIO-PSA<sup>®</sup> 7-4560 da Dow Corning) são então adicionadas e a mistura é agitada intensamente em temperatura ambiente por 2,5 horas. Onde apropriado, 10 partes de miristato de isopropila (IPM) são adicionadas à mistura. Um laminado com uma peso por área unitária de 100 g/m<sup>2</sup> e 40 g/m<sup>2</sup> (= camada de reforço (c) em uma camada descascável (d) ] é produzido da mistura resultante usando-se uma unidade de revestimento e é secado em uma cabine de secagem em uma temperatura de 60°C por 60 minutos, até todos os solventes serem removidos. Após a secagem, o laminado obtido é laminado com uma camada de topo (a) compreendendo tecido PET, que é provido com uma camada adesiva (b) (Duro-Tak<sup>®</sup> 87-6173

da National Starch), a camada adesiva tendo um peso por área unitária de 40 g/m<sup>2</sup>. Os exemplos adicionais da Tabela 1 foram produzidos em uma maneira análoga.

Tabela 1

Etofenamato	Bio PSA 7-4603	IPM	Massa de área
5 %	95 %	-	40 g/m <sup>2</sup>
5 %	95 %	-	75 g/m <sup>2</sup>
10 %	90 %	-	40 g/m <sup>2</sup>
10 %	90 %	-	75 g/m <sup>2</sup>
5 %	85 %	10 %	100 g/m <sup>2</sup>
10 %	80 %	10 %	100 g/m <sup>2</sup>

5 Exemplo 2

5,0 partes de etofenamato puro são agitadas intensamente com 10 partes de isopropil miristato (IPM) e 85 partes de um polissiloxano autoadesivo (BIO-PSA<sup>®</sup> 4650 da Dow Corning) em um misturador de alta velocidade de nome comercial Becomix em uma temperatura de 190°C por 2,5 horas. A mistura ou dispersão obtida é permitida esfriar e processada com uma unidade de revestimento da Hofmann & Schwabe em uma temperatura de laminação de 100°C para fornecer um laminado com um peso por área unitária de 100 g/m<sup>2</sup>, 75 g/m<sup>2</sup> e de 40 g/m<sup>2</sup> [= camada de reforço (c) na camada de topo (a), compreendendo tecido PET], que é esfriado à temperatura ambiente. O laminado obtido é então laminado com uma camada protetora (d) (Scotchpak<sup>®</sup>, uma película removível da 3M revestida com um fluoropolímero).

## REIVINDICAÇÕES

1. Emplastro médico para liberar compostos farmacologicamente ativos na pele, que são líquidos em temperatura ambiente, em particular para liberar o composto antiflogisticamente ativo etofenamato, em que este emplastro tem uma estrutura de acordo com a Figura 1, compreendendo a camada de topo (a), a camada de reforço (c), a camada protetora descascável (d) e, opcionalmente, uma camada intermediária (b), caracterizado pelo fato de que :

- a camada de topo (a) compreender um material inerte,

- a camada de reforço (c) compreender um polissiloxano auto-adesivo, em que o composto antiflogisticamente ativo, preferivelmente etofenamato, opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e opcionalmente outros aditivos, é embutido na forma de uma dispersão, em que

- a camada de reforço (c) adere diretamente à camada de topo (a) ou é opcionalmente unida a esta via a camada intermediária (b); e

- a camada protetora descascável (d) compreende um material inerte, adere à camada de reforço (c) e pode facilmente ser descascada da mesma.

2. Emplastro de acordo com a reivindicação 1, tendo uma estrutura de acordo com a Figura 2, compreendendo a camada de topo (a), a camada de reforço (c) e a camada protetora descascável (d), caracterizado pelo fato de :

- a camada de topo (a) compreender um material inerte,

- a camada de reforço (c) compreender um polissiloxano auto-adesivo, em que o composto antiflogisticamente ativo, preferivelmente etofenamato, opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e opcionalmente outros aditivos, é embutido na forma de uma dispersão, e esta camada de reforço (c) adere diretamente à camada de topo

(a), e

- a camada protetora descascável (d) compreende um material inerte, adere à camada de reforço (c) e pode facilmente ser descascada da mesma.

5                    3. Emplastro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de uma camada intermediária (b) estar presente entre a camada de topo (a) e a camada de reforço (c), esta camada adesiva (b) não contém composto ativo ou é carregada com composto ativo, em uma quantidade variável e a resistência adesiva da camada adesiva (b) é mais elevada do que a  
10 resistência adesiva da camada de reforço (c), a resistência adesiva da camada de reforço (c) sendo somente tão elevada para ser possível remover o emplastro fácil e completamente da pele.

                    4. Emplastro de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de a camada adesiva (b) ser carregada com composto ativo, e o  
15 composto ativo estar presente na camada adesiva (b) em pelo menos a mesma quantidade que o composto ativo está presente na camada de reforço (c), a camada adesiva (b) preferivelmente sendo carregada com o composto ativo até o limite de saturação.

                    5. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações  
20 1 a 4, caracterizado pelo fato de a camada de topo (a) compreender uma estrutura plana têxtil elástica, que é revestida com um material polimérico.

                    6. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações  
25 1 ou 3 a 5, caracterizado pelo fato de a camada adesiva (b) compreender um polímero orgânico, que é por si conhecido, ser preferivelmente solúvel em um solvente orgânico e ter boas propriedades adesivas, preferivelmente escolhida do grupo consistindo de : 2-etilhexil acrilato, metil acrilato, polímeros de SBS, copolímeros em bloco de estireno/butadieno/estireno (SBS), copolímeros em bloco de estireno/butadieno (SB) e misturas destes copolímeros com uma temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) de preferivelmente menor do que  $-22^{\circ}\text{C}$

[ $T_g < (-22^\circ\text{C})$ ] e estes polímeros opcionalmente conterem aditivos, preferivelmente os glicerol ésteres de colofônia ou politerpenos hidrogenados.

7. Emplastro de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de a camada adesiva (b) compreender predominantemente 2-etilexil acrilato e metil acrilato, preferivelmente cerca de 19,9 % em peso de 2-etilexil acrilato e cerca de 79,3 % em peso de metil acrilato, com um peso molecular médio na faixa de 350.000 a 550.000 dalton, preferivelmente cerca de 400.000 a 500.000 dalton.

8. Emplastro de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de a camada adesiva (b) compreender 17,0 % em peso de SB, 11,3 % em peso de SBS, 70,8 % em peso de glicerol éster de colofônia e 0,9 % em peso de um antioxidante.

9. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de a camada de reforço (c) compreender um polissiloxano auto-adesivo, que opcionalmente contém aditivos por si conhecidos para modificação das propriedades adesivas, preferivelmente compostos de colofônia, preferivelmente colofônia desidrogenada ou hidrogenada, glicerol éster de colofônia, resinas de terpeno, resinas de politerpeno de alfa ou beta-pineno, ou uma mistura destes compostos, ou silicones ou polissiloxanos de baixa viscosidade, que contém grupos silanol terminais, ou polidimetilsiloxanos, preferivelmente tais como, p. ex., dimeticonol.

10. Emplastro de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de a camada de reforço (c) compreender um polissiloxano auto-adesivo, que pode ser usado, ou aplicado ao substrato, na produção do emplastro sem adição de solvente.

11. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de o polissiloxano auto-adesivo da camada de reforço (c) conter glicerol e/ou um composto de éster de um ácido graxo de

cadeia média com um álcool monoídrico, preferivelmente um éster ou propil álcool, isopropil álcool, butil álcool ou isopropil álcool com um ácido graxo- (C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>), preferivelmente com um ácido graxo-(C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) de cadeia média, preferivelmente com ácido láurico, ácido mirístico ou ácido palmítico, preferivelmente isopropil miristato, em que preferivelmente cerca de 2 – 15 % em peso, preferivelmente cerca de 5 – 10 % em peso destes compostos, com base no peso total da camada de reforço (c), estão presentes.

12. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de o polissiloxano auto-adesivo da camada de reforço (c) conter um composto de éster de um ácido graxo de cadeia média com um álcool poliídrico, preferivelmente mono, di ou triglicerol ésteres com ácidos graxos (C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>) de cadeia média, preferivelmente mono, di ou triglicerol ésteres com ácidos graxos (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) de cadeia média e/ou óleos naturais, preferivelmente óleo de oliva ou óleo de rícino, em que preferivelmente cerca de 2 – 15 % em peso, preferivelmente cerca de 5 – 10 % em peso destes compostos, com base no peso total da camada de reforço (c), estão presentes.

13. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de o polissiloxano auto-adesivo da camada de reforço (c) conter parafina líquida, compostos de éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, preferivelmente monoestearato de polioxietileno sorbitano ou monoleato de polioxietileno sorbitano, polietileno glicol, preferivelmente polietileno glicol 400, propileno glicol, polipropileno glicol, ésteres de ácidos polibásicos com álcoois, preferivelmente trietil citrato e misturas destes compostos, em que preferivelmente cerca de 2 – 15 % em peso, preferivelmente cerca de 5 – 10 % em peso destes compostos, com base no peso total da camada de reforço (c), estão presentes.

14. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de a camada de reforço (c) conter pelo menos

um composto que promova a permeação através da pele e, opcionalmente, adicionalmente estabilizadores e substâncias odoríferas.

15. Emplastro de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o composto que promove a permeação através da pele (intensificador de permeação) ser escolhido de substâncias naturalmente ocorrentes, preferivelmente de óleos e gorduras naturais, ou de ácidos graxos e álcoois graxos superiores e ésteres dos mesmos, bem como de glicerol e misturas destes compostos, em que a relação em peso do composto ativo : intensificador de permeação é preferivelmente na faixa de 98 : 2 a 2 : 8, preferivelmente na faixa de 9 : 1 a 3 : 7, preferivelmente cerca de 1 : 2.

16. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de a camada de reforço (c) conter o composto ativo, preferivelmente etofenamato, em uma concentração na faixa de 1,0 % em peso a 25,0 % em peso, preferivelmente 2,0 % em peso a 20 % em peso e preferivelmente 2,5 % em peso a 15 % em peso, preferivelmente em uma concentração de cerca de 5 % em peso a cerca de 10 % em peso, calculados para o peso total da camada de reforço (c).

17. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de a camada de reforço (c) conter o composto ativo em forma dispersa, com um tamanho de gotícula médio na faixa de 0,1  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , preferivelmente de 1,0  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ .

18. Emplastro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de a cobertura da superfície para a camada de reforço (c) ser na faixa de 30  $\text{g}/\text{m}^2$  a 300  $\text{g}/\text{m}^2$ , preferivelmente na faixa de 40  $\text{g}/\text{m}^2$  a 200  $\text{g}/\text{m}^2$ , preferivelmente na faixa de 40  $\text{g}/\text{m}^2$  a 100  $\text{g}/\text{m}^2$ .

19. Processo para a preparação da dispersão que pode ser usada como a camada de reforço (c) como definido em uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de o polissiloxano auto-adesivo, que forma a camada de reforço (c), ser misturado junto com o composto ativo,

opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e, opcionalmente, outros aditivos, em uma temperatura na faixa de 80°C – 190°C, preferivelmente na faixa de 140°C – 180°C e, em particular, na faixa de 160°C – 180°C, até a dispersão desejada do composto ativo na matriz ter-se formado, a mistura sendo então permitida esfriar a uma temperatura na faixa de 120°C - 140°C, preferivelmente na faixa de 80°C – 120°C e, em particular, a cerca de 100°C, a dispersão sendo aplicada ao substrato desejado nesta temperatura na forma de uma “fusão quente” e processada para fornecer a camada de reforço (c) e, onde apropriado, esta é liberada, antes ou após a laminação do solvente orgânico que pode ainda estar presente.

20. Processo para a preparação da dispersão que pode ser usada como a camada de reforço (c) como definida em uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de o polissiloxano auto-adesivo, que forma a camada de reforço (c), ser aquecido com o composto ativo, opcionalmente junto com um agente que promova a permeação através da pele e, opcionalmente, outros aditivos, na presença de solvente suficiente em temperatura elevada, preferivelmente na faixa de 40°C – 90°C, preferivelmente na região do ponto de ebulição do solvente, com intensa agitação, até a dispersão desejada ter-se formado.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de o solvente ser substancial ou completamente removido da dispersão formada.

22. Processo para a produção do emplastro de acordo com a Figura 1 de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de os constituintes da camada adesiva (b), no estado liquefeito ou como uma solução em um solvente orgânico adequado, serem aplicados à camada de topo (a) e serem então liberados do solvente orgânico que podem estar presentes, ou secados; os constituintes da camada de reforço (c) serem então aplicados no estado liquefeito ou como uma solução em um solvente orgânico

adequado à camada adesiva (b) e serem liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; e a camada protetora descascável (d) ser aplicada à camada de reforço (c) secada.

5 23. Processo para a produção do emplastro de acordo com a Figura 2 de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de os constituintes da camada de reforço (c) serem aplicados no estado liquefeito ou como uma solução em um solvente orgânico adequado à camada de topo (a) e serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; e a camada protetora descascável (d) ser aplicada à camada secada  
10 (c).

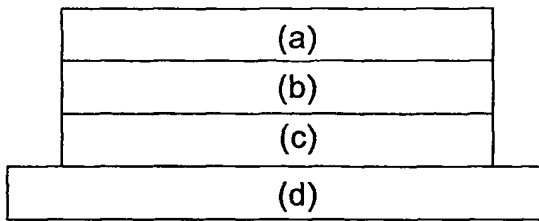
24. Processo para a produção do emplastro de acordo com a Figura 1 de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de os constituintes da camada de reforço (c), no estado liquefeito ou como uma solução em um solvente orgânico adequado, serem aplicados à camada  
15 protetora descascável (d) e serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; em uma etapa separada, os constituintes da camada adesiva (b), no estado liquefeito ou como uma solução em um solvente orgânico adequado, serem aplicados na camada de topo (a) e serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; e a  
20 camada de reforço (c) ser então laminada com a camada de topo (a), que já contém a camada adesiva (b).

25. Processo para a produção do emplastro de acordo com a Figura 2 de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de os constituintes da camada de reforço (c), no estado liquefeito ou como uma  
25 solução em um solvente orgânico adequado, serem aplicados à camada protetora descascável (d) e serem então liberados do solvente orgânico que pode estar presente, ou secados; e a camada de topo (a) ser aplicada à camada de reforço (c) secada.

26. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações

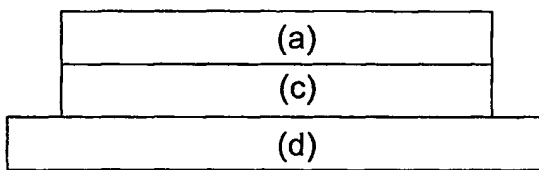
22 a 25, caracterizado pelo fato de a camada de reforço (c) ser aplicada sem um solvente em uma temperatura na faixa de 120°C – 140°C, preferivelmente na faixa de 80°C – 120°C e em particular a cerca de 100°C.

**FIGURA 1**



- (a) = Camada de topo
- (b) = Camada adesiva
- (c) = Camada de reforço
- (d) = Camada protetora descascável

**FIGURA 2**



- (a) = Camada de topo
- (c) = Camada de reforço
- (d) = Camada protetora descascável

RESUMO

“EMPLASTRO MÉDICO PARA LIBERAR COMPOSTOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS NA PELE, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA DISPERSÃO”

5 Um emplastro medicinalmente ativo, para ministrar substâncias farmacêuticas ativas, que são líquidas em temperatura ambiente, sobre a pele, em particular para ministrar a substância antiflogística etofenamato, em que este emplastro tem uma estrutura de acordo com a Figura 1, em que a camada de topo (a) compreende um material inerte, a  
10 camada de reforço (c) compreende um polissiloxano auto-adesivo, em que a substância antiflogística, preferivelmente etofenamato, possivelmente junto com um agente promotor de permeação através da pele e, possivelmente, outras substâncias adicionais, é incorporada na forma de uma dispersão, em que a camada de reforço (c) adere diretamente à camada de topo (a) ou,  
15 possivelmente, é unida a ela por meio da camada intermediária (b); e a camada protetora descascável (d), compreendendo um material inerte, adere à camada de reforço (c) e pode ser facilmente descascada da última.