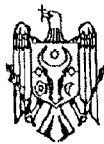




MD/EP 4153151 T2 2024.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 4153151 (13) T2

(51) Int. Cl:A61K 9/70 (2006.01.01)
A61K 47/10 (2017.01.01)
A61K 47/14 (2017.01.01)
A61K 47/32 (2006.01.01)
A61K 31/196 (2006.01.01)
A61P 19/02 (2006.01.01)
A61P 21/00 (2006.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2023 0333 (22) Data de depozit: 2021.05.18 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 21726205.4, 2021.05.18 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4153151, 2023.03.29 (31) Numărul cererii prioritare: 202000011686 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2020.05.20 (33) Țara cererii prioritare: IT	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2024, 2024.04.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 47/2023, 2023.11.22 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2023, 2023.04.30
(71) Solicitant: FIDIA FARMACEUTICI S.P.A., IT (72) Inventator: PIZZOCARO Carlo, IT (73) Titular: FIDIA FARMACEUTICI S.P.A., IT (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) Plastrure medical cu eliberare lentă

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un plastru medical cu eliberare lentă, pe bază de diclofenac, în special un plastru medical pe bază de sare de sodiu de diclofenac, a cărei formulare permite eliberarea ingredientului activ în mod continuu și la concentrații active din punct de vedere terapeutic local timp de 24

2

de ore, precum și la adezivul polimeric, matrice (PSA) pentru utilizare într-un plastru medical pe bază de sare de sodiu de diclofenac.

Revendicări: 11

Figuri: 1

MD/EP 4153151 T2 2024.04.30

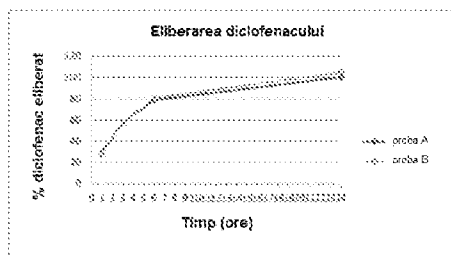


Fig. 1

(54) Slow-release medical plaster**(57) Abstract:**

1

A slow-release medical plaster is described, based on diclofenac, specifically a medical plaster based on diclofenac sodium salt, whose formulation allows the release of the active ingredient continuously and at locally therapeutically active concentrations over 24 hours, and also the polymer adhesive

2

matrix (PSA) for use in a medical plaster based on diclofenac sodium salt.

Claims: 11

Fig.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****OBIECTUL INVENȚIEI**

Prezenta invenție descrie un plastru medical cu eliberare lentă pe bază de diclofenac, în mod precis, un plastru medical pe bază de diclofenac sub formă de sare de sodiu, a cărui formulare permite eliberarea continuă a ingredientului activ și la concentrații active terapeutic local timp de 24 de ore și, de asemenea, o matrice polimerică adezivă (PSA) pentru utilizare într-un plastru medical pe bază de diclofenac sub formă de sare de sodiu.

Plasturele este moale, flexibil, aderă perfect de piele, nu se desprinde nici măcar atunci când este aplicat pe o zonă articulară, se poate îndepărta fără să provoace durere sau iritație. Aceste caracteristici, împreună cu faptul că plasturele trebuie înlocuit doar o dată la 24 de ore, îl fac deosebit de plăcut pentru pacient.

STADIUL TEHNICII

Posibilitatea de administrare a medicamentelor prin piele este cunoscută de ceva vreme și este deosebit de interesantă deoarece este un mijloc neinvaziv de administrare, nesolicitant metabolic pentru organism și mai plăcut pentru pacient decât alte căi de administrare. Pacienții pot simți, de fapt, calmarea durerii localizate fără a lua neapărat medicamente orale sau injectabile. De-a lungul timpului, au fost dezvoltate numeroase sisteme adezive de eliberare care, atunci când sunt aplicate pe piele, eliberează ingredientul activ. Aceste sisteme constau în general dintr-o matrice polimerică adezivă denumită „Adeziv sensibil la presiune” (PSA), care conține, în dispersie sau soluție, ingredientul activ de interes. Matricea este, la rândul ei, împrăștiată pe un suport și acoperită cu un strat protector, care trebuie îndepărtat înainte de aplicare. Matricea polimerică poate fi de diverse tipuri, dar în general sunt utilizați polimeri acrilici și metacrilici și copolimerii acestora.

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

Plasturii transdermici (Transdermal Patches, European Pharmacopoeia 5.0, 616) sunt definiți ca preparate farmaceutice flexibile pentru aplicare topică, având diverse forme și dimensiuni, care conțin unu sau mai multe ingrediente active, pentru a fi aplicate pe pielea sănătoasă: ingredientul activ este eliberat treptat și, după trecerea prin piele, ajunge în fluxul sanguin într-o cantitate activă terapeutic. Plasturii transdermici reprezintă așadar o cale de administrare destinată să dea un efect sistemic și, de fapt, cu titlu de exemplu, sunt cunoscuți în stadiul tehnicii plasturii transdermici pe bază de nicotină pentru renunțarea la fumat, plasturii pe bază de hormoni sexuali, de obicei, estrogeni, pentru sindromul climacteric, sau medicamente pe bază de opiacee pentru tratamentul durerii la pacienți cu boală în stadiu terminal.

Așa cum a fost deja menționat, aceștia sunt plasturi care introduc medicamentul în fluxul sanguin într-o cantitate activă terapeutic, astfel încât să ajungă la locul specific de acțiune. Utilizarea lor este în esență o alternativă la căile de administrare sistemică mai clasice, cum ar fi orală și prin injectare.

Plasturii medicali, pe de altă parte, sunt un alt lucru care, conform definiției (*Medical Plasters*, European Pharmacopoeia 5.0, 626), sunt preparate flexibile pentru aplicare topică, care conțin unu sau mai multe ingrediente active, pentru a fi aplicate pe piele, formulate astfel încât să mențină ingredientul activ în contact permanent cu pielea, astfel încât să fie eliberat lent rămânând în același timp concentrat în zona de aplicare.

Prin urmare, în acest caz, ingredientul activ nu intră în fluxul sanguin, cu excepția unor cantități infime absolut minime și nesemnificative din punct de vedere terapeutic, și acționează exclusiv în zona în care a fost eliberat. Plasturii medicali definesc așadar bine o cale de administrare topică cu acțiune locală și sunt așadar extrem de utili în tratamentul, chiar și cronic, al durerilor articulare sau musculare localizate; ei acționează de fapt acolo unde este nevoie, fără a trece în fluxul sanguin, și evită administrarea sistemică a medicamentelor cu un grad moderat de toxicitate, cum ar fi medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (NSAID-uri), utilizate electiv în bolile menționate mai sus.

Numeroși plasturi medicali pentru utilizare topică, pe bază de AINS, sunt descriși în stadiul tehnicii, în particular, diclofenacul care, așa cum se știe, este o moleculă acidă și slab solubilă în apă. Capacitatea de a fi formulat a diclofenacului, atunci când urmează să fie administrat prin aplicare pe piele, este complexă: trebuie să fie asigurată pătrunderea acestuia prin piele în cantități suficiente pentru menținerea nivelurilor de concentrație terapeutică la locul de administrare.

Prin urmare, ingredientul activ trebuie să treacă prin stratul cornos, care este o barieră hidrofobă, și să fie difuzat în țesutul de bază, caracterizat prin structuri și compartimente atât de natură hidrofobă, cât

și hidrofilă. Diclofenacul în forma sa acidă, nedisociată, are un coeficient de partiție extrem de mare: coeficientul de partiție este raportul dintre concentrațiile unui compus dintr-un amestec de doi solvenți nemiscibili (hidrofobi/hidrofili) la echilibru. Prin urmare, acesta exprimă gradul de hidrofobie al unui compus: cu cât este mai mare acest coeficient, cu atât este mai mare hidrofobicitatea compusului. Acest lucru înseamnă că diclofenacul în formă acidă, în virtutea coeficientului său de partiție, este capabil să treacă ușor prin stratul cornos al pielii, fiind foarte asemănător cu acesta, dar, din cauza solubilității sale scăzute în apă, nu este difuzat cu aceeași ușurință în țesutul de bază. Pe de altă parte, acesta este capabil să se difuzeze în țesutul de bază atunci când este în forma sa salificată, mai puțin hidrofobă, ținând cont însă că gradul de hidrofobicitate este în mod natural legat de tipul de sare avut în vedere. Acest fapt explică de ce, în general, produsele pentru aplicare topică pe bază de diclofenac sunt formulate cu diclofenac salificat variat, indiferent de matricea PSA utilizată. De fapt, salifierea atenuează natura hidrofobă a moleculei, conferindu-i un caracter bifazic care imită natura bifazică a pielii în întregime sa, asigurând astfel o penetrare convenabilă și, mai presus de toate, permițând o capacitate de formulare adecvată.

Pentru scopurile prezentei invenții, trebuie reamintite următoarele:
US2015/202171 A1 abordează problema furnizării unui plastru îmbunătățit de diclofenac sodic cu o permeabilitate sporită a pielii. Acesta dezvăluie un plastru care cuprinde un strat adeziv, care cuprinde 3% în greutate sau mai mult de diclofenac sodic, 3-10% în greutate de dimetilsulfoxid și 0,15-9% în greutate, de preferință, 0,25-5% în greutate, de acid citric. Prin utilizarea combinată a dimetilsulfoxidului și a acidului citric, cristalizarea medicamentului este suprimată, iritația pielii este mai mică și permeabilitatea pielii este îmbunătățită. Stratul adeziv poate conține, de asemenea, un de plastifiere, de preferință, parafină lichidă și polibutenă lichidă, într-o cantitate de 7 până la 70% în greutate, mai preferat, de 10 până la 60% în greutate, și un antioxidant, cum ar fi butilhidroxianisol. Copolimerii de (met)acrilat de metil sunt citați într-o listă de adezivi la alegere pentru stratul adeziv.

WO2006097149 care descrie un plastru transdermic a cărui matrice PSA este pe bază de Eudragit® NE40 (poli(etil-acrilat, metil-metacrilat) 2:1) eliberează diverse ingrediente active în fluxul sanguin și, mai ales, atunci când conține unele ingrediente active, în particular, oxibutinină, elimină problema contracției matricei în sine în timpul fazelor de preparare a plasturei;

WO2016059583 care descrie un plastru medical a cărui matrice PSA este compusă din DuroTak® 387-2516/87-2516 (copolimer acril-acetat de vinil, CAS 326602-88-4) și Eudragit® E100 (poli(butil-metacrilat, (2-dimetilaminoetil)metacrilat, metil-metacrilat) 1:2:1), în proporții specifice (50-60%: 6-16%); acest amestec s-a dovedit că asigură o aderență ridicată la plastru, o stabilitate excelentă și o eliberare adecvată a ingredientului activ dispersat în acesta, în particular, diclofenac sub formă de sare de sodiu, sare de hidroxietilpirolidină (denumită, de asemenea, epolamină) sau de sare de dietilamoniu (DEA). Concentrația de diclofenac prezent în plastru, indiferent de tipul de salificare, variază de la 8 până la 20% și este în medie puțin mai mare decât 15%. Matricea astfel formulată este totuși puternic hidrofobă și, prin urmare, încetinește semnificativ eliberarea completă a ingredientului activ;

WO2012089256 care descrie un plastru medical format dintr-o matrice PSA de Eudragit® NE40 (poli(etil-acrilat, metil-metacrilat) 2:1) la 30-55% și un ester al acidului citric la 42-55% ca de plastifiere, în care este dispersată sare de diclofenac dietilamoniu (DEA), care este eliberată continuu pe parcursul a 24 de ore. Alegerea sării de diclofenac nu este întâmplătoare, deoarece a fost demonstrat chiar de către inventatori că, cu aceeași compoziție în ceea ce privește matricea, ingredientul activ și excipienții, sarea DEA a diclofenacului este eliberată într-un mod constant, continuu, prelungit și în mod eficient terapeutic timp de 24 de ore; diclofenac sub formă de sare de sodiu, dimpotrivă, este eliberat într-un mod minim, absolut neadecvat pentru exercitarea efectului farmacologic dorit, fie timp de 24 de ore, fie pentru intervale de timp mai scurte. Practic, rezultă că sarea de sodiu a diclofenacului este absolut neadecvată pentru a fi inclusă într-un plastru medical a cărui matrice PSA este pe bază de Eudragit® NE40 în formulare cu un ester al acidului citric.

Obiectivul prezentei invenții este de a depăși dezavantajele și problemele indicate anterior care caracterizează stadiul tehnicii.

Solicitantul a constatat, de fapt, în mod surprinzător, că, pornind de la o matrice PSA de Etilacrilat-MetilMetacrilat amestecat cu excipienți adecvați, este posibil să se prepare un plastru medical capabil să elibereze diclofenac sub formă de sare de sodiu într-o manieră constantă, continuă, prelungită, în doze active terapeutic la nivel local timp de 24 de ore. Eliberarea sării de sodiu a diclofenacului are un profil similar cu cel al unui produs lider pe piață, așa cum va fi demonstrat mai jos.

Acest rezultat, care este obținut prin adăugare la matrice a unui component utilizat în mod normal ca antioxidant, dar niciodată utilizat în scopurile descrise aici, reprezintă o depășire clară a stadiului tehnicii: de fapt este pus la dispoziție un plastru medical cu durată mare, ușor de formulat,

practic lipsit de toxicitate și efecte secundare, și plăcut pentru pacient, care îl poate înlocui o singură dată în 24 de ore.

DESCRIEREA INVENȚIEI

- 5 Prezenta invenție se referă la un plastru medical care cuprinde
- un strat de bază (suport),
 - o matrice „Adeziv sensibil la presiune” (PSA),
 - un strat de acoperire protector (căptușeală),
- în care matricea PSA cuprinde
- 10 - un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o concentrație cuprinsă între 40 și 49% în greutate uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- un agent de plastifiere selectat dintre esteri ai acidului citric, într-o concentrație care variază de la 40 până la 49% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
 - butilhidroxianisol (BHA) într-o concentrație care variază de la 0,10 până la 0,20% în greutate în raport
- 15 cu greutatea uscată a matricei;
- acestea fiind dispersate în matricea PSA menționată
- un ingredient activ, care este diclofenac sodic, într-o concentrație cuprinsă care variază de la 1 până la 20% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.
- 20 Se precizează că copolimerul neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil în raport de 2:1 este disponibil pe piață în dispersie apoasă la 30% sau 40% în greutate de produs uscat (Eudragit® NE30D și, respectiv, Eudragit® NE40D, Evonik Industries AG Technical Information).
- Conform prezentei invenții, solicitantul revendică un plastru medical care cuprinde o matrice PSA, și matricea PSA în sine, care cuprinde
- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o
- 25 concentrație care variază de la 40 până la 49% în greutate uscată în raport cu greutatea uscată a matricei
- intervalul de la 40 până la 49% în greutate uscată de copolimer menționat, referindu-se astfel la greutatea produsului uscat conținut în dispersia apoasă descrisă mai sus.
- Este de preferat copolimerul neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil în raport de 2:1, într-o dispersie apoasă la 40% în greutate (Eudragit® NE40D).
- 30 În plastrele medical conform prezentei invenții, matricea „Adeziv sensibil la presiune” (PSA) este aplicată prin împrăștiere pe stratul de bază (suport), matricea menționată fiind apoi acoperită de stratul de acoperire protector (căptușeală), care trebuie îndepărtat înainte de aplicare.
- Principalul avantaj al plasturelui medical care conține diclofenac sub formă de sare de sodiu conform prezentei invenții constă în faptul că, după aplicare locală, el eliberează ingredientul activ timp
- 35 de următoarele 24 de ore la concentrații active terapeutic la locul aplicării. Plasturele este moale, flexibil, aderă perfect la piele, se îndepărtează fără să provoace durere sau iritație, menține stabilitatea ingredientului activ în timp și, asigurând efectul farmacologic al acestuia timp de 24 de ore, îmbunătățește semnificativ complianța pacientului, care va trebuie să înlocuiască plasturele o singură dată, și nu de două sau de mai multe ori pe zi.
- 40 Prezenta invenție se referă în plus la plastrele medical menționat pentru utilizare în tratamentul o dată pe zi al afecțiunilor dureroase și inflamatorii care afectează sistemul musculo-scheletic, cum ar fi, de exemplu, osteoartrită, și, de asemenea, al traumatismelor, cum ar fi entorse, rupturi musculare, vânătăi cu pielea intactă, mai precis, atunci când se dorește un efect localizat și este de preferat sau necesar să se evite administrarea de medicamente analgezice / antiinflamatoare pe cale orală sau prin injectare.
- 45 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o matrice de „Adeziv sensibil la presiune” (PSA) care cuprinde sau constă din:
- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1, într-o concentrație care variază de la 40 până la 49% în greutate uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
 - un agent de plastifiere selectat dintre esteri ai acidului citric, într-o concentrație care variază de la 40
- 50 până la 49% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei, așa cum a fost definit mai sus;
- butilhidroxianisol (BHA) într-o concentrație care variază de la 0,10 până la 0,20% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- acestea fiind dispersate în matricea PSA menționată
- un ingredient activ, care este diclofenac sodic, într-o concentrație care variază de la 1 până la 20% în
- 55 greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.
- Plastrele medical conform prezentei invenții cuprinde sau constă în întregime din:
- un strat care acționează ca bază (suport), pe care este împrăștiată uniform
 - o matrice „Adeziv sensibil la presiune” în care este dispersat
 - ingredientul activ, această matrice fiind acoperită de

- un strat protector care acționează ca o căptușeală, care trebuie îndepărtat înainte de aplicare.

5 Suportul este realizat dintr-un material moale și flexibil, care poate fi modelat în orice formă și dimensiune: în general este folosită o bază polimerică, în particular, este utilizat poliester. În plasurele descris aici, suportul este o țesătură nețesută neperforată de 100% poliester, care îmbunătățește adeziunea la piele și împiedică scurgerea în exterior a matricei adezive și, odată cu aceasta, a medicamentului dispersat.

Căptușeala este o foaie protectoare din hârtie monosiliconică, care poate fi îndepărtată cu ușurință.

10 Principiul activ utilizat în plasurele medical conform prezentei invenții este diclofenac sub formă de sare de sodiu (DicloNa); așa cum a fost deja menționat, alegerea diclofenacului salificant este necesară, având în vedere proprietățile chimico-fizice ale acestui ingredient activ. În ceea ce privește alegerea sării, este cunoscut în stadiul tehnicii că natura contraionului cu care este salificat diclofenacul este extrem de importantă: în special, este esențial ca sarea să mențină o hidrofobie suficientă pentru a fi capabil să treacă prin stratul cornos al pielii, dar să fie suficient de hidrofil încât să poată fi difuzat în

15 straturile de bază, atingând concentrații active din punct de vedere terapeutic local, așa cum este necesar pentru un plasure medical. Sărurile de diclofenac care au demonstrat cele mai bune performanțe în acest sens sunt săruri organice cu amine alifaticе, atât liniare, cât și ciclice. Sărurile de diclofenac cu baze anorganice, în particular, cu potasiu sau sodiu, dimpotrivă, sunt mai puțin potrivite pentru acest tip de aplicație, deoarece au coeficienți de partiție foarte mici, de până la 3.000 de ori mai mici decât cei ai diclofenacului acid; hidrofilitatea lor foarte mare limitează, prin urmare, puternic trecerea lor prin stratul cornos al pielii (Fini și colab., 2012, Pharmaceutics, 4, 413-429).

20 Pentru a confirma acest lucru, există pe piață produse pe bază de diclofenac pentru aplicare topică sub formă de emulgel, în care ingredientul activ este salificat cu dietilamină, care este o amină liniară (de ex., Voltaren Emulgel®), sau sub forma unui plasure medical, mai interesant pentru scopurile prezentei invenții, în care salificarea are loc cu hidroxietylpirolidină, care este o amină ciclică (de exemplu, plasurele medical Flector®).

25 Posibilitatea utilizării sării de sodiu a diclofenacului reprezintă o îmbunătățire marcată în raport cu stadiul tehnicii în ceea ce privește prelucrarea industrială și potențialele efecte secundare ale produsului final. În ceea ce privește aspectul industrial, sinteza sării de sodiu se realizează foarte simplu și economic, fără utilizarea de reactivi toxici, fără a fi necesară eliminarea controlată a deșeurilor de prelucrare. În ceea ce privește potențialele efecte secundare ale produsului final, se știe că aminele alifaticе, în special, aminele ciclice, pot fi toxice sau cel puțin foarte frecvent pot da naștere unor fenomene iritative, din cauza eliberării aminei ca atare sau a metaboliților acesteia. (Myers și colab., 1997, J Tox Subst Mech, 16, 2; Greim și colab., 1998, Chemosphere, 36, 271-295).

30 Prin urmare, utilizarea sării de sodiu a diclofenacului elimină aceste probleme și face ca plasurele, obiect al invenției, să fie aplicabil, de asemenea, pe pielea sensibilă și ușor iritabilă, cum ar fi cea, de exemplu, a unui pacient în vârstă sau a subiecților potențial alergici sau atopici.

35 Matricea PSA este compusă dintr-o dispersie apoasă de copolimeri derivați din esterii ai acizilor acrilic și metacrilic, de preferință, ea este compusă din Eudragit® NE40D (Evonik Industries), adică un copolimer poli(etil-acrilat, metilmecacrilat) într-un raport de 2:1 într-o dispersie apoasă la 40% în greutate. La acest copolimer este adăugat un agent de plastifiere selectat dintre esterii ai acidului citric, de preferință, un agent de plastifiere care este citratul de tributil; o matrice similară cu cea descrisă, de exemplu, în WO2012089256 este astfel obținută, este deja testată, fără succes, pentru eliberarea diclofenacului sub forma de sare de sodiu.

40 Solicitantul a descoperit totuși în mod surprinzător că adăugarea la matricea descrisă mai sus a unor cantități minime de butilhidroxianisol (BHA) îi modifică în mod semnificativ proprietățile, permițând eliberarea DicloNa dispersată în acesta într-o manieră constantă, continuă, prelungită, în doze active terapeutic la nivel local timp de 24 de ore.

45 Profilul de eliberare este complet comparabil cu cel al unui produs comercial utilizat pe scară largă ca plasure pentru o dată pe zi (Flector®), care conține sare de hidroxietylpirolidină a diclofenacului, deci o sare cu o amină ciclică, și o matrice PSA complet diferită (pe bază de gelatină, polivinilpirolidonă, carboximetilceluloză și alți polimeri).

50 BHA este un ingredient cu acțiune antioxidantă și de conservare, utilizat pe scară largă în industria alimentară, cosmetică și pentru hrana animalelor, pentru evitarea rănecizării grăsimilor conținute în acestea. De asemenea, acesta este utilizat în produse farmaceutice, ca excipient în formulări solide de ingrediente active de natură lipidică, în mod precis, pentru evitarea oxidării și deci a pierderii, sau cel puțin a reducerii, activității farmacologice: ele sunt formulate cu BHA, de exemplu, izotretinoină, unele statine și ketoconazol (Braz J Pharm Sci, 2012, 48, 405-4015). BHA este, de asemenea, utilizat în

formulări farmaceutice lichide, de exemplu, produse injectabile, în prezența ingredientelor active instabile.

În sfera de întindere a prezentei invenții, BHA este utilizat pentru prima dată într-o compoziție solidă pentru utilizare topică, lipsită de componente lipidice și care, prin urmare, nu necesită un antioxidant, asigurând astfel că, așa cum se va demonstra în continuare, diclofenacul sodic dispersat în matricea PSA a plasteului medical, obiect al invenției, este eliberat în mod constant și continuu pe parcursul a 24 de ore, ajungând eventual în sistemul circulator doar în cantități infime, fiind astfel respectată definiția plasteului medical.

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

Evaluarea eliberării diclofenacului este efectuată prin Testul de Dizolvare descris în Farmacopeile Oficiale, mai precis, în prezenta cerere prin Testul de Dizolvare descris în Farmacopeea Europeană (Ph. Eur. 5.0, 2.9.4). În legătură cu diversele forme farmaceutice ce urmează a fi testate, dispozitivele pentru efectuarea Testului de Dizolvare diferă între ele prin tipul de suport în care este plasat materialul de analizat. Metodele generale de realizare a testului sunt aceleași: pe scurt, proba care urmează să fie analizată este poziționată într-un suport adecvat, este introdusă la rândul său într-un recipient mai mare în care este plasat un mediu (Mediu de Dizolvare) încălzit la o anumită temperatură, care intră în contact cu proba. Medicamentul este transferat progresiv din probă în mediul de dizolvare; la intervale regulate sunt colectate și analizate fracțiuni din mediul de dizolvare pentru a calcula cantitatea de medicament prezentă în acesta. Analiza este efectuată, în general, cu un spectroscop sau prin cromatografie de lichid de înaltă presiune (HPLC), mai frecvent prin HPLC. În testul de dizolvare este esențial să se lucreze în condiții de scufundare, adică cu volume mari de mediu de dizolvare: numai în acest fel este posibil, de fapt, să se evite ca gradul de dizolvare a ingredientului activ să fie mai mic decât dizolvarea reală, datorită creșterii progresive a concentrației în mediul primitor care, dacă este în volume mici, se apropie rapid de saturație.

Matricea PSA a plasteului medical conform prezentei invenții cuprinde sau constă din:

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

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

Compoziția matricei PSA a plasteului medical conform prezentei invenții, de preferință, cuprinde sau constă din:

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport de 2:1 într-o dispersie apoasă la 40% în greutate, într-o concentrație care variază de la 45 până la 48% în greutate uscată în raport cu greutatea uscată a matricei, așa cum a fost definit mai sus;
 - agentul de plastificare este citrat de tributil, într-o concentrație care variază de la 45 până la 48% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
 - BHA într-o concentrație care variază de la 0,13 până la 0,18% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată într-o concentrație care variază de la 5 până la 10% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

Concentrațiile sunt întotdeauna exprimate în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei; deoarece efectul farmacologic este exercitat de diclofenacul sodic singur dispersat în matricea PSA, deoarece concentrația acestuia din urmă variază în raport cu cantitatea de ingredient activ care trebuie introdusă în platură, cantitățile de copolimer și de plastifiere vor varia în consecință, de asemenea, pentru a completa până la 100% din compoziția finală.

Compoziția matricei PSA a plasteului medical conform prezentei invenții, chiar mai preferat, cuprinde sau constă din:

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil într-un raport 2:1 într-o dispersie apoasă la 40% în greutate, într-o concentrație egală cu 46,3% în greutate uscată în raport cu greutatea uscată a matricei, așa cum a fost definit mai sus;
- citrat de tributil, într-o concentrație egală cu 46,3% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;

- BHA într-o concentrație egală cu 0,15% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei; diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată într-o concentrație egală cu 7,25% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

Procedeul de preparare a plasturei medicale, obiect al invenției, care conține diclofenac sodic (DicloNa) dispersat în matricea PSA descrisă mai sus, constă din diverse faze care pot fi rezumate după cum urmează:

- amestecarea agentului de plastifiere selectat și a BHA până la dizolvare;
- adăugarea de DicloNa și amestecare până la dizolvare;
- adăugarea copolimerului neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil selectat, într-un raport de 2:1 într-o dispersie apoasă și amestecare până la dispersare totală;
- turnarea masei de matrice PSA/DicloNa pe o câptușeală temporară;
- uscarea masei și cuplarea acesteia cu suportul;
- înlocuirea câptușelii provizorii cu câptușeală definitivă;
- tăierea plasturilor la dimensiunea dorită;
- introducerea fiecărui plasture în ambalajul principal al acestuia.

Sunt furnizate câteva exemple pentru a ilustra mai bine scopurile și avantajele prezentei invenții, care, totuși, nu limitează în niciun fel sfera de întindere a revendicărilor.

Exemplul 1

Prepararea unui plasture medical care conține DicloNa 140 mg

Ingredientele pentru prepararea fiecărui plasture medical care are dimensiuni de 140x100mm, care conține 140 mg de diclofenac sodic sunt:

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

Metodă

TBC și BHA au fost amestecate cu agitare și în vid timp de aproximativ 15 minute, până când acestea au fost dizolvate complet. Apoi a fost adăugat diclofenac sodic la amestec, agitând în vid până la dizolvare completă, la o temperatură care nu depășește 25°C. Apoi a fost adăugat Eudragit® NE40D, cu agitare rapidă timp de aproximativ 1 minut, apoi s-a trecut la agitare medie timp de 10 minute și, în final, a fost redusă viteza de agitare la minim și aceasta a fost menținută timp de 2 ore, la o temperatură nu mai mare decât 25°C, continuând prelucrarea în vid.

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

Masa astfel obținută a fost împrăștiată pe o câptușeală temporară fabricată din poliester siliconizat, și au fost plasate într-un uscător cu ventilație forțată timp de 5 minute pentru a se usca, într-un gradient de temperatură care variază de la 65 până la 115°C. Produsul astfel obținut a fost apoi cuplat prin comprimare cu suportul din 100% poliester neșut, și câptușeala temporară a fost înlocuită ulterior cu câptușeala definitivă constând din hârtie monosiliconică, plasturiile au fost apoi tăiate la dimensiunea dorită (140x100mm) ca și ambalajul principal final al plasturilor astfel obținuți.

Exemplul 2

Eliberarea diclofenacului (test de dizolvare)

Eliberarea diclofenacului din plasturiile medicale din prezenta invenție a fost evaluată prin *Testul de dizolvare*, utilizând pentru comparare un produs comercial care eliberează ingredientul activ în 24 de ore. Produsul de referință este Flector® (lot 1506031), care conține 180 mg de diclofenac sub formă de sare hidroxietilpirolidină corespunzătoare la 140 mg de diclofenac sodic.

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

Testul de dizolvare este efectuat așa cum este descris în Farmacopeea Europeană (Ph. Eur. 5.0, 2.9.4), cu metoda cilindrului rotativ, utilizând ca *Mediu de dizolvare* un tampon fosfat în soluție salină cu un pH = 7,4 (PBS - Ph. Eur. 4.1.3), în următoarele condiții de prelucrare:

Volum de <i>Mediu de dizolvare</i>	900 ml
------------------------------------	--------

Temperatură	32°C ± 0,5°C
Viteză de rotație	100 rpm (rotații/minut)
Timpi de prelevare	1, 3, 6, 24 ore
Cantitate prelevată	2 ml

Analiza mediului prelevat a fost efectuată cu echipament HPLC (Agilent 1100), conform cu ceea ce este cunoscut persoanelor de specialitate în domeniu.

Proba A este plasturele preparat conform Exemplului 1, în timp ce Proba B este Flector®.

O porțiune de 20 cm² (2x10 cm) a fost tăiată din fiecare probă și, fără a îndepărta *căptușeala* protectoare, a fost aplicată pe suprafața exterioară a cilindrului cu bandă cu două fețe, astfel încât să fie expusă suprafața care conține matricea PSA și diclofenacul dispersat în acesta la *Mediul de dizolvare*, și astfel încât axa mai mare a porțiunii de plasture să corespundă perfect cu circumferința cilindrului. Atunci când temperatura *Mediului de dizolvare* a atins valoarea așteptată, *căptușeala* protectoare a fost îndepărtată, proba a fost acoperită cu o membrană Cuprophane, care depășește dimensiunea probei cu cel puțin 1 cm, și a fost fixată cu bandă adezivă; cilindrul a fost în final scufundat în mediu și imediat a fost pus în rotație la viteza prescrisă. La intervale stabilite, a fost prelevată o probă de 2 ml dintr-o zonă intermediară dintre suprafața *Mediului de dizolvare* și marginea superioară a cilindrului. Volumul retras a fost imediat înlocuit cu un volum egal de *Mediu de dizolvare* proaspăt.

Valorile și profilul relativ de dizolvare sunt arătate în următorul tabel 1 și, respectiv, în graficul arătat în figura 1.

Tabelul 1

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

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

Proba A, în mod precis, plasturele medical, obiect al invenției, eliberează prin urmare diclofenacul din forma sa de sare de sodiu într-o manieră constantă, continuă și graduală timp de 24 de ore, care își poate exercita în mod eficient efectul farmacologic.

Aceste date sunt destul de surprinzătoare, deoarece acestea arată că
- pornind de la o matrice PSA despre care se știe că eliberează în mod adecvat diclofenac sub formă de sare de dietilamină, dar nu diclofenac sub formă de sare de sodiu, și
- utilizând diclofenac sub formă de sare de sodiu despre care se știe că este neadecvată pentru utilizare în plasturi medicali,

prin adăugare de BHA la formularea de matrice PSA, adică o substanță cunoscută că are proprietăți antioxidante care nu sunt necesare aici, se obține un plasture medical care

- eliberează principiul activ într-o manieră constantă, continuă, prelungită, în doze active terapeutic la nivel local timp de 24 de ore, putând fi deci înlocuit doar o dată pe zi de către persoana care îl utilizează;

- nu conține amine liniare alifatiche sau amine ciclice, și de aceea nu provoacă expunerea la riscul de fenomene toxice sau iritante, și de aceea poate fi aplicat, de asemenea, pe pielea sensibilă sau ușor iritabilă;

- este convenabil din punct de vedere industrial, deoarece procedeul de preparare a sării de sodiu este rapid, economic și nu implică eliminarea controlată a deșeurilor de prelucrare.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- FINI ADAMO ET AL: "Diclofenac Salts, VIII. Effect of the Counterions on the Permeation through Porcine Membrane from Aqueous Saturated Solutions", PHARMACEUTICS, vol. 4, no. 3, 12 September 2012 (2012-09-12), pages 413-429, XP055822027, CH ISSN: 1999-4923, DOI: 10.3390/pharmaceutics4030413
- EP-A1- 0 950 408
- WO-A1-2012/089256
- Güngör Sevgi ET AL: "Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems" In: "Recent Advances in Plasticizers", 21 March 2012 (2012-03-21), InTech, XP055820957, ISBN: 978-953-51-0363-9 DOI: 10.5772/38156, the whole document
- WO-A1-2012/160125
- CN-A- 1 489 996
- JP-A- H09 208 463
- US-A1- 2015 202 171

(57) Revendicări:

1. Un plastru medical care cuprinde

- un strat de bază,
- o matrice „Adeziv sensibil la presiune” (PSA),
- un strat de acoperire protector,

în care matricea PSA cuprinde sau constă din:

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

acestea fiind dispersate în matricea PSA menționată

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

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

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

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

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

4. Plastrele medical în conformitate cu una sau mai multe dintre revendicările precedente, în care matricea PSA cuprinde sau constă din:

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

- BHA într-o concentrație egală cu 0,15% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei; diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată, într-o concentrație egală cu 7,25% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

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

6. Plasturele medical în conformitate cu una sau mai multe dintre revendicările precedente, în care stratul de acoperire protector este o foaie protectoare din hârtie monosiliconică.

7. Plasturele medical în conformitate cu una sau mai multe dintre revendicările precedente, pentru utilizare în tratamentul o dată pe zi al afecțiunilor dureroase și inflamatorii care afectează sistemul musculo-scheletic, cum ar fi, de exemplu, osteoartrită și, de asemenea, al traumatismelor cum ar fi entorse, rupturi musculare, vânătăi cu pielea intactă.

8. O matrice „Adeziv sensibil la presiune” (PSA) care cuprinde sau constă din:
- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil în raport de 2:1, într-o concentrație care variază de la 40 până la 49% în greutate uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- un agent de plastifiere selectat dintre esteri ai acidului citric, într-o concentrație care variază de la 40 până la 49% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- butilhidroxianisol (BHA) într-o concentrație care variază de la 0,10 până la 0,20% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
acestea fiind dispersate în matricea PSA menționată
- un ingredient activ, care este diclofenac sodic, într-o concentrație care variază de la 1 până la 20% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

9. Matricea "Adeziv sensibil la presiune" (PSA) în conformitate cu revendicarea 8, în care esterii sunt selectați dintre citrat de trietil, citrat de acetil trietil, citrat de acetil tributil, citrat de tributil, de preferință, esterul este citrat de tributil.

10. Matricea „Adeziv sensibil la presiune” (PSA) în conformitate cu revendicarea 8, care cuprinde sau constă din:

- un copolimer neutru pe bază de acrilat de etil și metacrilat de metil în raport de 2:1 într-o dispersie apoasă la 40% în greutate, într-o concentrație care variază de la 45 până la 48% în greutate uscată în raport cu greutatea uscată a matricei;
- un agent de plastifiere care este citrat de tributil, într-o concentrație care variază de la 45 până la 48% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
- BHA într-o concentrație care variază de la 0,13 până la 0,18% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei;
diclofenacul sodic fiind dispersat în matricea PSA menționată, într-o concentrație care variază de la 5 până la 10% în greutate în raport cu greutatea uscată a matricei.

11. Matricea „Adeziv sensibil la presiune” (PSA) în conformitate cu revendicarea 8, care cuprinde sau constă din:

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

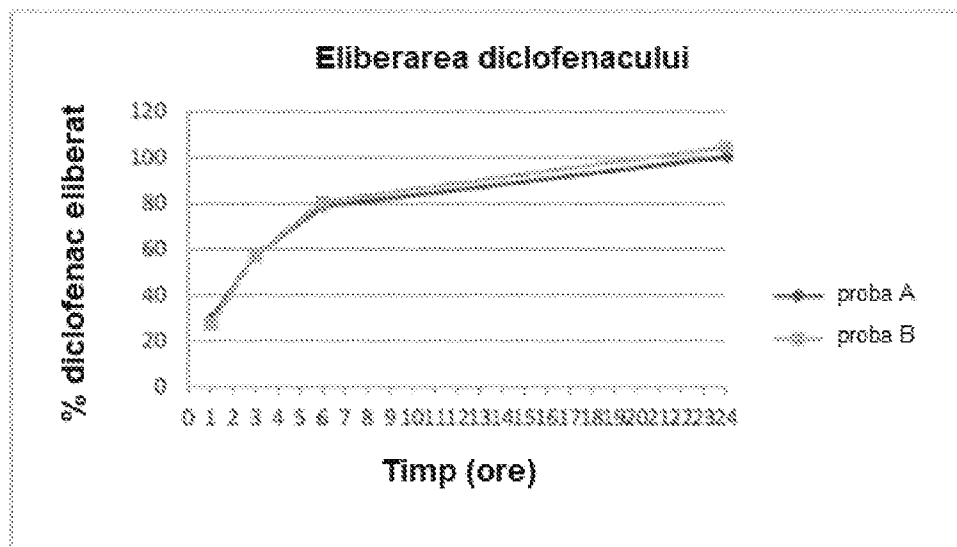


Fig. 1