

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046453**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

<p>(45) Дата публикации и выдачи патента 2024.03.15</p> <p>(21) Номер заявки 202292962</p> <p>(22) Дата подачи заявки 2021.05.18</p>	<p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/70</i> (2006.01) <i>A61K 47/10</i> (2017.01) <i>A61K 47/14</i> (2017.01) <i>A61K 47/32</i> (2006.01) <i>A61K 31/196</i> (2006.01) <i>A61P 19/02</i> (2006.01) <i>A61P 21/00</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)</p>
---	--

(54) МЕДИЦИНСКИЙ ПЛАСТЫРЬ С МЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

<p>(31) 102020000011686</p> <p>(32) 2020.05.20</p> <p>(33) IT</p> <p>(43) 2023.01.13</p> <p>(86) PCT/IB2021/054261</p> <p>(87) WO 2021/234562 2021.11.25</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ФИДИА ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)</p> <p>(72) Изобретатель: Пиццокарро Карло (IT)</p> <p>(74) Представитель: Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)</p>	<p>(56) US-A1-2015202171 WO-A1-2012089256 CN-A-1489996 EP-A1-0950408 JP-A-H09208463 WO-A1-2012160125 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, the whole document 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</p>
---	--

(57) Предложен медицинский пластырь с медленным высвобождением, включающий слой основы (подслой), полимерную матрицу из "самоклящегося материала" (СКМ), слой защитного покрытия (покровный материал). Также предложена полимерная матрица из СКМ, которая включает нейтральный сополимер на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в концентрации от 40 до 49% сухой массы от сухой массы матрицы, пластификатор, выбранный из сложных эфиров лимонной кислоты, в концентрации от 40 до 49 мас.% от сухой массы матрицы, бутилгидроксианизол (БГА) в концентрации от 0,10 до 0,20 мас.% от сухой массы матрицы, и в которой диспергирован активный ингредиент, представляющий собой диклофенак натрия, в концентрации от 1 до 20 мас.% от сухой массы матрицы.

B1**046453****046453****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к медицинскому пластырю с медленным высвобождением ингредиента на основе диклофенака, в частности к медицинскому пластырю, включающему натриевую соль диклофенака, состав которого позволяет высвобождать активный ингредиент непрерывно и локально в терапевтически активных концентрациях в течение 24 ч, а также к полимерной клейкой матрице (СКМ), подходящей для применения в медицинском пластыре, содержащем натриевую соль диклофенака.

Пластырь отличается мягкостью, гибкостью, он прочно прилипает к коже, не отклеивается, даже если он закреплен на участке сустава, он может быть удален, без причинения боли или раздражения. Эти особенности, наряду с тем фактом, что пластырь нужно заменять только каждые 24 ч, делает его особенно удобным для пациента.

Уровень техники

О возможности введения лекарственных средств через кожные покровы уже известно в течение некоторого времени, и эта возможность особенно интересна тем, что она является неинвазивным средством введения, не нагружающим метаболически организм и более удобным для пациента, чем другие способы введения. Действительно, пациенты могут облегчить локализованную боль, не принимая пероральных или вводимых через инъекцию лекарственных средств. За прошедшее время были созданы многочисленные системы высвобождения на клейкой основе, которые при нанесении на кожу высвобождают активный ингредиент. Эти системы обычно состоят из клейкой полимерной матрицы, называемой "самоклеющимся материалом" (СКМ), которая содержит в виде дисперсии или раствора целевой активный ингредиент. Матрица, в свою очередь, нанесена на основу и покрыта защитным слоем, который перед использованием изделия нужно удалить. Полимерная матрица может состоять из различных веществ, но обычно применяют акриловые и метакриловые полимеры и их сополимеры.

Из общей категории клейких систем с различным высвобождением, описанной выше, можно выделить трансдермальные пластыри и медицинские пластыри, которые определены в международных фармакопеях как отдельные фармацевтические формы.

Трансдермальные пластыри (Transdermal Patches, European Pharmacopoeia 5.0, 616) определены как гибкие фармацевтические препараты для наружного применения, имеющие различные формы и размеры, содержащие один или более активных ингредиентов, которые следует наносить на здоровые кожные покровы; активный ингредиент высвобождается постепенно, и после проникновения через кожные покровы его терапевтически активное количество попадает в кровяное русло. Таким образом, трансдермальные пластыри обеспечивают путь введения, обеспечивающий системный эффект, и, действительно, согласно существующему уровню техники известны, например, трансдермальные пластыри, содержащие никотин, для прекращения курения, пластыри, содержащие половые гормоны, обычно эстрогены, для облегчения менопаузального синдрома, или пластыри, содержащие лекарственные средства на основе опиатов для лечения болей у неизлечимо больных пациентов.

Как уже было отмечено, такие пластыри обеспечивают введение терапевтически активного количества лекарственного средства в кровяное русло, в результате чего лекарственное средство достигает конкретного места воздействия. Применение пластырей по существу является альтернативой более классическим способам системного введения, таким как пероральное введение и инъекция.

С другой стороны, медицинские пластыри также обеспечивают другое воздействие и, согласно определению (Medical Plasters, European Pharmacopoeia 5.0, 626), представляют собой содержащие один или более активных ингредиентов гибкие препараты для наружного применения, которые следует наносить на здоровые кожные покровы; при этом медицинские пластыри изготовлены так, что позволяют поддерживать тесный контакт активного ингредиента с кожным покровом, в результате чего активный ингредиент медленно высвобождается, оставаясь сконцентрированным на участке нанесения.

Таким образом, в этом случае активный ингредиент не поступает в кровяное русло за исключением абсолютно минимальных и терапевтически незначительных количеств и действует исключительно на том участке, где он высвобождается. Поэтому медицинские пластыри четко ограничивают путь наружного введения, действуя локально, и, следовательно, чрезвычайно полезны при лечении, даже длительном, локализованной суставной или мышечной боли; действительно, они воздействуют там, где это необходимо, без попадания медикамента в кровяное русло, и позволяют избежать системного введения лекарственных средств с умеренной степенью токсичности, таких как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), опционально применяемые при вышеуказанных болезненных состояниях.

Различные медицинские пластыри для наружного применения, содержащие НПВС, известны согласно предшествующему уровню техники, в частности, содержащие диклофенак, который, как известно, является кислотной молекулой и плохо растворим в воде. Получение препаратов, содержащих диклофенак, которые предназначены для введения нанесением на кожный покров, затруднительно, поскольку необходимо обеспечить проникновение активного ингредиента через кожные покровы в количествах, достаточных для поддержания концентрации в участке введения на терапевтическом уровне.

Таким образом, активный ингредиент должен проникать через роговой слой эпидермиса, который

является гидрофобным барьером, и диффундировать в нижележащие ткани, включающие структуры и отделы, имеющие как гидрофобную, так и гидрофильную природу. Диклофенак в кислотной, недиссоциированной форме имеет чрезвычайно высокий коэффициент распределения: коэффициент распределения представляет собой отношение концентраций соединения в смеси двух несмешивающихся растворителей (гидрофобного и гидрофильного), находящихся в равновесии. Таким образом, он отражает степень гидрофобности соединения: чем выше этот коэффициент, тем выше гидрофобность соединения. Это означает, что кислотная форма диклофенака, исходя из ее коэффициента распределения, может легко проникать через роговой слой эпидермиса, благодаря схожести с ним, но из-за своей низкой растворимости в воде, не диффундирует с той же легкостью в нижележащие ткани. С другой стороны, диклофенак способен диффундировать в нижележащие ткани в солевой, менее гидрофобной форме; однако следует понимать, что степень гидрофобности, естественно, связана с природой применяемой соли. Это объясняет почему, как правило, изделия для наружного применения на основе диклофенака получают, используя диклофенак в различных солевых формах независимо от применяемой матрицы СКМ. Действительно превращение в соль уменьшает гидрофобность молекулы, придавая ей двухфазный характер, который имитирует двухфазный характер кожного покрова в целом, что обеспечивает хорошее проникновение и, прежде всего, достаточную пригодность для получения композиции.

Исходя из задач настоящего изобретения, необходимо учитывать следующее:

в WO 2006097149 описан трансдермальный пластырь, имеющий матрицу из СКМ на основе Eudragit® NE40 (сополимер этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1), которая высвобождает в кровяное русло различные активные ингредиенты; в частности, если она содержит некоторые активные ингредиенты, в особенности, оксibuтинин, то это позволяет избежать проблем, связанных с усадкой самой матрицы в процессе изготовления пластыря;

в WO 2016059583 описан медицинский пластырь, матрица СКМ которого состоит из DuroTak® 387-2516/87-2516 (сополимера акрила и винилацетата, CAS 326602-88-4) и Eudragit® E100 (сополимера бутилметакрилата, 2-диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата в отношении 1:2:1), взятых в определенных пропорциях (50-60% : 6-16%); было показано, что эта смесь придает пластырю высокую клейкость и высокую стабильность и обеспечивает адекватное высвобождение диспергированного в ней активного ингредиента, в частности, диклофенака, находящегося в виде натриевой соли, гидроксипирролидинового соли (также называемой эполамином) или диэтиламмонийной соли (ДЭА). Концентрация диклофенака в пластыре, независимо от типа образованной соли, составляет от 8 до 20% и, в среднем, немного превышает 15%. Однако получаемая таким образом матрица является сильно гидрофобной и, следовательно, значительно замедляет полное высвобождение активного ингредиента;

в WO 2012089256 описан медицинский пластырь, состоящий из матрицы из СКМ, включающей от 30 до 55% Eudragit® NE40 (сополимера этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1) и от 42 до 55% сложного эфира лимонной кислоты, применяемого в качестве пластификатора, где в матрице диспергирована диэтиламмониевая соль (ДЭА) диклофенака, которая непрерывно высвобождается в течение 24 ч. Выбор соли диклофенака неслучаен, поскольку авторами этого изобретения было показано, что при том же составе матрицы, активного ингредиента и вспомогательных веществ высвобождение ДЭА соли диклофенака происходит с постоянной скоростью, непрерывно, пролонгировано и терапевтически эффективно в течение 24 ч; напротив, натриевая соль диклофенака высвобождается минимально, что совершенно не подходит для достижения требуемого фармакологического действия, как в течение 24 ч, так и в течение более коротких временных интервалов. Строго говоря, отсюда следует, что натриевая соль диклофенака абсолютно непригодна для включения в медицинский пластырь с матрицей из СКМ на основе Eudragit® NE40 в сочетании со сложным эфиром лимонной кислоты.

Задача настоящего изобретения состоит в преодолении вышеуказанных недостатков и проблем, которые характеризуют существующий уровень техники.

Неожиданно было обнаружено, что исходя из СКМ матрицы, состоящей из этилакрилата-метилметакрилата, смешанной с подходящими вспомогательными веществами, можно получить медицинский пластырь, который может с постоянной скоростью высвобождать натриевую соль диклофенака, непрерывно, продолжительным образом, в терапевтически активных дозах на локальном участке в течение 24 ч. Как показано ниже в настоящем описании, профиль высвобождения натриевой соли диклофенака аналогичен профилю высвобождения, обеспечиваемому лидирующим на рынке изделием.

Этот результат, который был достигнут добавлением в матрицу компонента, обычно применяемого в качестве антиоксиданта, но не применявшегося ранее для целей, описанных в настоящей работе, представляет собой явное усовершенствование относительно существующего уровня техники: это позволило получить легко изготавливаемый медицинский пластырь длительного действия, практически не оказывающий токсичного действия и побочных эффектов, удобный для пациента, который может менять пластырь лишь один раз в 24 ч.

Описание изобретения настоящее изобретение относится к медицинскому пластырю, включающему:

слой основы (подслой);

матрицу из "самоклящегося материала" (СКМ);
слой защитного покрытия (покровный материал); где матрица из СКМ включает:
нейтральный сополимер на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в концентрации от 40 до 49% сухой массы от сухой массы матрицы;
пластификатор, выбранный из сложных эфиров лимонной кислоты, в концентрации от 40 до 49 мас.% от сухой массы матрицы;
бутилгидроксианизол (БГА) в концентрации от 0,10 до 0,20 мас.% от сухой массы матрицы;
и в указанной матрице из СКМ диспергирован
активный ингредиент, который представляет собой диклофенак натрия, в концентрации, составляющей от 1 до 20 мас.% от сухой массы матрицы.

Особо отмечается, что нейтральный сополимер на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, выпускается в промышленности в виде водной дисперсии, в которой содержание сухого продукта составляет от 30 или 40 мас.% (соответственно, Eudragit® NE30D и Eudragit® NE40D, Evonik Industries AG Technical Information).

Согласно настоящему изобретению, заявителем настоящего изобретения предложен медицинский пластырь, включающий матрицу из СКМ, и сама матрица из СКМ, включающая:

нейтральный сополимер на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в концентрации от 40 до 49% сухой массы от сухой массы матрицы,
где диапазон от 40 до 49% сухой массы указанного сополимера относится к массе сухого продукта, содержащегося в водной дисперсии, как указано выше. Предпочтительно
это нейтральный сополимер на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в водной дисперсии, содержащей 40 мас.% сополимера (Eudragit® NE40D).

При получении медицинского пластыря согласно настоящему изобретению, матрицу из "самоклящегося материала" (СКМ) наносят распределением по слою основы (подслоя), и затем на указанную матрицу наносят слой защитного покрытия (покровного материала), который удаляют перед использованием.

Основное преимущество медицинского пластыря, содержащего натриевую соль диклофенака согласно настоящему изобретению, состоит в том, что после местного нанесения он высвобождает активный ингредиент в течение следующих 24 ч в терапевтически активных концентрациях на участке нанесения. Пластырь отличается мягкостью, гибкостью, прочно приклеивается к коже, может быть удален, не вызывая боли или сопутствующего раздражения, поддерживает стабильность активного ингредиента в течение времени и обеспечивает его фармакологическое действие в течение 24 ч, что значительно улучшает соблюдение пациентом режима терапии, поскольку пациент должен менять пластырь только один раз в сутки, а не два или более раз в сутки.

Настоящее изобретение также относится к указанному медицинскому пластырю, предназначенному для нанесения один раз в сутки с целью лечения болезненных и воспалительных состояний костно-мышечной системы, таких как, например, остеоартрит, а также травм, таких как растяжения, надрывы мышц, ушибы с неповрежденным кожным покровом, в частности, если необходимо достичь локализованного эффекта и предпочтительно или необходимо избежать введения болеутоляющих/противовоспалительных лекарственных средств перорально или посредством инъекции.

Настоящее изобретение также относится к полимерной клейкой матрице (СКМ), включающей или состоящей из:

нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в концентрации от 40 до 49% сухой массы от сухой массы матрицы;
пластификатора, выбранного из сложных эфиров лимонной кислоты, в концентрации от 40 до 49 мас.% от сухой массы матрицы, как описано выше;
бутилгидроксианизола (БГА) в концентрации от 0,10 до 0,20 мас.% от сухой массы матрицы,
и в указанной матрице из СКМ диспергирован
активный ингредиент, который представляет собой диклофенак натрия, в концентрации, составляющей от 1 до 20 мас.% от сухой массы матрицы.

Медицинский пластырь согласно настоящему изобретению включает или полностью состоит из:

слоя, который служит основой (подслоем), по которой равномерно распределена матрица из "самоклящегося материала", в которой диспергирован активный ингредиент, и на матрицу нанесен защитный слой, который служит покровным материалом, который удаляют перед использованием.

Подслой выполнен из мягкого и гибкого материала, которому можно придать любую форму и размер; обычно используют полимерную основу, в частности, используют сложный полиэфир. В пластыре, описанном в настоящем документе, подслой выполнен из неперфорированного нетканого полотна, на 100% состоящего из сложного полиэфира, которое улучшает адгезию к коже и предотвращает вытекание клейкой матрицы и диспергированного в ней лекарственного средства.

Покровный материал представляет собой защитный лист из моносилоксановой бумаги, который может быть легко удален.

Активное вещество, применяемое в медицинском пластыре согласно настоящему изобретению, представляет собой натриевую соль диклофенака (DicloNa); как уже было отмечено, учитывая физико-химические свойства диклофенака, образование соли этого активного ингредиента является необходимостью. Что касается выбора соли, то, как известно из предшествующего уровня техники, выбор противоиона, с которым диклофенак образует соль, чрезвычайно важен; в частности, необходимо, чтобы соль сохраняла достаточную гидрофобность для проникновения через роговой слой эпидермиса, но при этом имела достаточную гидрофильность для диффундирования в нижележащие слои и достижения локальных терапевтически активных концентраций, которые требуются при применении медицинского пластыря. Соли диклофенака, обладающие наилучшими свойствами в указанном смысле, представляют собой органические соли с алифатическими аминами, как линейными, так и циклическими. Соли диклофенака с неорганическими основаниями, в частности, с калием или натрием, напротив, меньше подходят для этого типа применения, поскольку они имеют очень низкие коэффициенты распределения, почти в 3000 ниже, чем у кислоты диклофенака; таким образом, их очень высокая гидрофильность сильно ограничивает их способность проникать через роговой слой эпидермиса (Finì с соавт., 2012, *Pharmaceutics*, 4, 413-429).

Это подтверждает наличие продаваемых продуктов на основе диклофенака, предназначенных для наружного применения, в виде эмульгеля, в котором активный ингредиент образует соль с диэтиламином, представляющим собой линейный амин (например, Voltaren Emulgel®), или в виде медицинского пластыря, что более интересно для реализации настоящего изобретения, в котором соль образована гидроксиэтилпирролидином, представляющим собой циклический амин (например, медицинский пластырь Flector®).

Возможность использования натриевой соли диклофенака представляет собой заметное усовершенствование относительно предшествующего уровня техники с точки зрения промышленной обработки и потенциальных побочных эффектов, оказываемых готовым продуктом. В отношении промышленного аспекта, синтез натриевой соли может быть выполнен очень простым и экономичным способом, без применения токсичных реагентов и без необходимости контролируемой утилизации производственных отходов. Что же касается потенциальных побочных эффектов, оказываемых готовым продуктом, известно, что алифатические амины, в особенности, циклические амины, могут быть токсичными или по меньшей мере очень часто вызывают раздражение в результате высвобождения амина как такового или его метаболитов (Myers с соавт., 1997, *J. Tox. Subst. Mech.*, 16, 2; Greim с соавт., 1998, *Chemosphere*, 36, 271-295).

Таким образом, использование натриевой соли диклофенака устраняет указанные проблемы и делает пластырь согласно изобретению также подходящим для нанесения на чувствительную и легко раздражаемую кожу, такую как, например, кожа пожилого пациента или кожа пациентов, у которых может проявляться аллергия или атопический дерматит.

Матрица из СКМ включает водную дисперсию сополимеров, полученных из сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, предпочтительно она включает Eudragit® NE40D (Evonik Industries), т.е. сополимер этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в водной дисперсии, содержащей 40 мас.% сополимера. К этому сополимеру добавляют пластификатор, выбранный из сложных эфиров лимонной кислоты, предпочтительно пластификатор, представляющий собой трибутилцитрат; это приводит к получению матрицы, аналогичной матрице, описанной, например, в документе WO 2012089256, которую уже проверяли, не достигнув успеха, на высвобождение диклофенака в виде натриевой соли.

Однако неожиданно было обнаружено, что добавление к описанной выше матрице минимального количества бутилгидроксианизола (БГА) значительно изменяет ее свойства, позволяя диспергированному в ней DicloNa высвобождаться непрерывно, с постоянной скоростью, продолжительным образом, локально, в терапевтически активных дозах в течение 24 ч.

Профиль высвобождения сравним с профилем высвобождения продаваемого продукта, широко применяемого в качестве пластыря, наклеиваемого один раз в сутки (Flector®), который содержит гидроксиэтилпирролидиновую соль диклофенака, то есть соль циклического амина, и который имеет совершенно другую матрицу из СКМ (на основе желатина, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы и других полимеров).

БГА представляет собой ингредиент, оказывающий антиоксидантное и консервирующее действие, часто добавляемый в пищевые и косметические продукты, а также в корм для животных для предотвращения разложения содержащихся в них жиров. Его также добавляют в фармацевтические продукты в качестве вспомогательного вещества в твердых композициях активных ингредиентов, имеющих липидный характер, в частности, для предотвращения окисления и, таким образом, предотвращения потери или по меньшей мере снижения фармакологической активности; БГА добавляют в композиции, содержащие, например, изотретиноин, некоторые статины и кетоконазол (Braz. J. Pharm. Sci., 2012, 48, 405-4015). БГА также добавляют в жидкие фармацевтические композиции, например, композиции для инъекций, содержащие нестабильные активные ингредиенты.

При создании настоящего изобретения БГА был впервые применен в твердой композиции для на-

ружного применения, не содержащей липидных компонентов, вследствие чего она не требует добавления антиоксиданта; это добавление привело, как показано ниже, к непрерывному высвобождению с постоянной скоростью в течение 24 ч диклофенака натрия, диспергированного в матрице из СКМ медицинского пластыря согласно изобретению, в результате чего только следовые количества диклофенака натрия возможно попадают в кровоток, что соответствует определению медицинского пластыря.

Этот результат полностью противоречит и не втекает из сведений предшествующего уровня техники.

Оценку высвобождения диклофенака производили в испытании "Растворение", описанном в официальных фармакопеях; в частности, в настоящем документе проводили испытание "Растворение", описанное в Европейской фармакопее (Ph. Eur. 5.0, 2.9.4). При испытании различных фармацевтических форм, устройства для проведения испытания "Растворение" различаются в соответствии с типом держателя, на который помещают анализируемый материал. Общие методы проведения испытания одинаковы: вкратце, анализируемый образец помещают в подходящий держатель, который, в свою очередь, вводят в контейнер большего размера, в который помещена нагретая до определенной температуры среда (растворяющая среда), контактирующая с образцом. Лекарственное средство постепенно перемещается из образца в растворяющую среду; через определенные промежутки времени отбирают фракции растворяющей среды, которые анализируют, вычисляя находящееся в них количество лекарственного средства. Анализ обычно выполняют с помощью спектроскопа или с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), чаще всего ВЭЖХ. Испытание "Растворение" необходимо выполнять в погруженном состоянии, т.е. с большими объемами растворяющей среды: действительно, только в этом случае можно избежать ситуации, в которой степень растворения активного ингредиента будет ниже реальной степени растворения из-за постепенного повышения его концентрации в принимающей среде, которая, при использовании малых объемов, быстро достигнет насыщения.

Матрица из СКМ медицинского пластыря согласно настоящему изобретению включает или состоит из:

- нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в концентрации от 40 до 49% сухой массы от сухой массы матрицы, как указано выше;

- пластификатора, выбранного из сложных эфиров лимонной кислоты, в концентрации от 40 до 49 мас.% от сухой массы матрицы;

- бутилгидроксианизола (БГА) в концентрации от 0,10 до 0,20 мас.% от сухой массы матрицы;

- и в указанной матрице из СКМ диспергирован

- активный ингредиент, который представляет собой диклофенак натрия, в концентрации, составляющей от 1 до 20 мас.% от сухой массы матрицы.

Предпочтительно сложные эфиры лимонной кислоты выбраны из триэтилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, трибутилцитрата, более предпочтительно сложный эфир представляет собой трибутилцитрат.

Композиция матрицы из СКМ медицинского пластыря согласно настоящему изобретению предпочтительно включает или состоит из:

- нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в 40 мас.% водной дисперсии, в концентрации от 45 до 48% сухой массы от сухой массы матрицы, как описано выше;

- пластификатора, который представляет собой трибутилцитрат, в концентрации от 45 до 48 мас.% от сухой массы матрицы;

- БГА в концентрации от 0,13 до 0,18 мас.% от сухой массы матрицы;

- где диклофенак натрия диспергирован в указанной матрице из СКМ в концентрации, составляющей от 5 до 10 мас.% от сухой массы матрицы.

Все концентрации выражены в массовых процентах в пересчете на сухую массу матрицы; поскольку фармакологический эффект оказывает только диклофенак натрия, диспергированный в матрице из СКМ, и его концентрация изменяется в зависимости от количества активного ингредиента, добавляемого в пластырь, количества сополимера и пластификатора также будут соответственно изменяться для допечения готовой композиции до 100.

Композиция матрицы из СКМ медицинского пластыря согласно настоящему изобретению более предпочтительно включает или состоит из:

- нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в 40 мас.% водной дисперсии, в концентрации, равной 46,3% сухой массы от сухой массы матрицы, как описано выше;

- трибутилцитрата в концентрации, равной 46,3 мас.% от сухой массы матрицы;

- БГА в концентрации, равной 0,15 мас.% от сухой массы матрицы;

- где диклофенак натрия диспергирован в указанной матрице из СКМ в концентрации, равной 7,25 мас.% от сухой массы матрицы.

Способ получения медицинского пластыря согласно изобретению, содержащего диклофенак натрия (DicloNa), диспергированный в матрице из СКМ, как описано выше, состоит из различных стадий, кото-

рые могут быть кратко описаны следующим образом:

- перемешивание выбранного пластификатора и БГА до растворения;
- добавление DicloNa и перемешивание до растворения;
- добавление выбранного нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1 в водную дисперсию и перемешивание до полного диспергирования;
- наливание массы матрицы из СКМ/DicloNa на временный покровный материал;
- сушку массы и ее соединение с подслоем;
- замену временного покровного материала окончательным покровным материалом;
- нарезку пластырей на изделия требуемого размера;
- помещение каждого пластыря в первичную упаковку.

Ниже для лучшей иллюстрации задач и преимуществ настоящего изобретения приведены некоторые примеры, которые, однако, не ограничивают объем изобретения, определяемый пунктами формулы изобретения.

Примеры

Пример 1.

Получение медицинского пластыря, содержащего 140 мг DicloNa. Ниже приведены ингредиенты для получения каждого из медицинских пластырей размерами 140×100 мм, содержащих 140 мг диклофенака натрия:

Ингредиенты	мг/пластырь	%
Диклофенак натрия	140	7,25
Eudragit® NE40D (сухая масса, соответствующая 2236,38 мг влажной массы)	894,5	46,3
Трибутилцитрат (ТБЦ) (Proviplast 2604 – Proviron)	894,5	46,3
Бутилированный гидроксианизол (БГА)	2,9	0,15

Способ.

ТБЦ и БГА объединяли и перемешивали в вакууме в течение приблизительно 15 мин до полного растворения. Затем к смеси добавляли диклофенак натрия и перемешивали в вакууме до полного растворения при температуре, не превышающей 25°C. Затем добавляли Eudragit® NE40D, энергично перемешивали в течение приблизительно 1 мин, затем переходили на среднюю скорость перемешивания и перемешивали в течение 10 мин, и, наконец, снижали скорость перемешивания до минимума и поддерживали ее в течение 2 ч, проводя все операции в вакууме при температуре, не превышающей 25°C.

Реакционную массу затем оставляли на 8 ч также в вакууме.

Полученную таким образом массу распределяли по временному покровному материалу, изготовленному из силиконизированного сложного полиэфира, и помещали в сушилку с принудительной вентиляцией на 5 мин для сушки при градиенте температуры от 65 до 115°C. Полученный таким образом продукт затем соединяли с подслоем из нетканого полотна, на 100% состоящего из сложного полиэфира, прессованием, и затем временный покровный материал заменяли окончательным покровным материалом, состоящим из моносилексановой бумаги; затем нарезали пластыри требуемого размера (140×100 мм), получая, таким образом, готовые первичные упаковки с пластырями.

Пример 2. Высвобождение диклофенака (испытание "растворение").

Высвобождение диклофенака из медицинских пластырей согласно настоящему изобретению оценивали в испытании "растворение", сравнивая с имеющимся в продаже изделием, из которого активный ингредиент высвобождался в течение 24 ч. Изделие для сравнения представляло собой Flector® (партия 1506031), который содержал 180 мг гидроксизтилпирролидинового соли диклофенака, что соответствует 140 мг диклофенака натрия.

Активным ингредиентом, оказывающим фармакологическое действие, высвобождение которого нужно оценить, является диклофенак, а не его соль, какой бы она ни была.

Испытание "растворение" проводят, как описано в Европейской фармакопее (Ph. Eur. 5.0, 2.9.4), способом с вращающимся цилиндром, используя в качестве растворяющей среды фосфатно-солевой буферный раствор с рН 7,4 (ФСБ - Ph. Eur. 4.1.3), при следующих рабочих условиях:

Объем растворяющей среды:	900 мл
Температура:	32°C ± 0,5°C
Скорость вращения:	100 об./мин. (оборотов в минуту)
Интервалы отбора образцов:	1, 3, 6, 24 часа
Отбираемое количество:	2 мл

Анализ отобранных образцов среды проводили с использованием оборудования для ВЭЖХ (Agilent 1100), в соответствии с информацией, известной специалистам в данной области техники.

Образец А представлял собой пластырь, полученный в соответствии с примером 1, а образец В представлял собой пластырь Flector®.

От каждого образца отрезали часть площадью 20 см² (2×10 см) и, не удаляя защитный покровный материал, наклеивали ее на наружную поверхность цилиндра с помощью двусторонней клейкой ленты так, чтобы поверхность, содержащая матрицу из СКМ и диспергированный в ней диклофенак, подвергалась воздействию растворяющей среды, и чтобы ось, проходящая вдоль самого длинного измерения выбранной части пластыря, полностью совпадала с окружностью цилиндра. По достижении требуемого значения температуры растворяющей среды, защитный покровный материал удаляли, образец покрывали мембраной Curophan, размер которой превышал размер образца по меньшей мере на 1 см, и фиксировали клейкой лентой; цилиндр затем погружали в среду и немедленно начинали вращение с заданной скоростью. Через установленные временные интервалы из промежуточной области между поверхностью растворяющей среды и верхним краем цилиндра отбирали образец объемом 2 мл. Отобранный объем немедленно восполняли равным объемом свежей растворяющей среды.

Параметры растворения и относительные профили представлены, соответственно, в нижеследующей таблице и на графике, показанном на фигуре.

Время (часы)	Образец А	Образец В
	% высвобожденного диклофенака	% высвобожденного диклофенака
1	29,66	27,35
3	57,38	57,34
6	78,67	80,75
24	100,24	104,66

Очевидно, что диклофенак, присутствующий в образце А, имеет профиль высвобождения, сравнимый с профилем высвобождения диклофенака, содержащегося в изделии Flector® (образец В), т.е. в сравнительном продукте, который является одним из медицинских пластырей длительного действия.

Таким образом, образец А, то есть медицинский пластырь согласно изобретению, высвобождает диклофенак из его натриевой соли непрерывно и постепенно, с постоянной скоростью, в течение 24 ч, то есть может эффективно оказывать фармакологическое действие.

Эти данные являются довольно неожиданными, поскольку они показывают, что исходя из матрицы из СКМ, которая, как известно, адекватно высвобождает диэтиламиновую соль диклофенака, но не натриевую соль диклофенака, и применяя натриевую соль диклофенака, которая, как известно, не подходит для применения в медицинских пластырях добавлением БГА в композицию матрицы из СКМ, т.е. добавлением вещества, известного как антиоксидант, который не является необходимым в данном случае, был получен медицинский пластырь, который непрерывно и продолжительно высвобождает активное вещество с постоянной скоростью в локальных терапевтически активных дозах в течение 24 ч и, таким образом, пользователь может заменять пластырь только один раз в сутки;

не содержит линейных алифатических аминов или циклических аминов и, таким образом, не создает риска интоксикации или возникновения раздражения, то есть также может быть нанесен на чувствительную или легко раздражаемую кожу;

удобен с точки зрения производства, поскольку способ получения натриевой соли отличается быстротой и экономичностью и не предусматривает контролируемой утилизации производственных отходов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Медицинский пластырь, включающий слой основы (подслой), полимерную матрицу из "самоклеящегося материала" (СКМ), слой защитного покрытия (покровный материал), где полимерная матрица из СКМ включает или состоит из:
 - нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в концентрации от 40 до 49% сухой массы от сухой массы матрицы;
 - пластификатора, выбранного из сложных эфиров лимонной кислоты, в концентрации от 40 до 49 мас.% от сухой массы матрицы;
 - бутилгидроксианизола (БГА) в концентрации от 0,10 до 0,20 мас.% от сухой массы матрицы;
 - и в указанной полимерной матрице из СКМ диспергирован активный ингредиент, который представляет собой диклофенак натрия, в концентрации от 1 до 20 мас.% от сухой массы матрицы.
2. Медицинский пластырь по п.1, в котором сложные эфиры лимонной кислоты выбраны из триэтилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, трибутилцитрата, предпочтительно сложный эфир представляет собой трибутилцитрат.
3. Медицинский пластырь по любому из предшествующих пунктов, в котором полимерная матрица из СКМ включает или состоит из:

нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в 40 мас.% водной дисперсии, в концентрации от 45 до 48% сухой массы от сухой массы матрицы;

пластификатора, который представляет собой трибутилцитрат, в концентрации от 45 до 48 мас.% от сухой массы матрицы;

БГА в концентрации от 0,13 до 0,18 мас.% от сухой массы матрицы;

где диклофенак натрия диспергирован в указанной полимерной матрице из СКМ в концентрации, составляющей от 5 до 10 мас.% от сухой массы матрицы.

4. Медицинский пластырь по любому из предшествующих пунктов, в котором полимерная матрица из СКМ включает или состоит из:

нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в 40 мас.% водной дисперсии, в концентрации, равной 46,3% сухой массы от сухой массы матрицы;

трибутилцитрата, в концентрации, равной 46,3 мас.% от сухой массы матрицы;

БГА в концентрации, равной 0,15 мас.% от сухой массы матрицы;

где диклофенак натрия диспергирован в указанной полимерной матрице из СКМ, в концентрации, равной 7,25 мас.% от сухой массы матрицы.

5. Медицинский пластырь по любому из предшествующих пунктов, в котором слой основы (под-слой) состоит из неперфорированного нетканого полотна, на 100% состоящего из сложного полиэфира.

6. Медицинский пластырь по любому из предшествующих пунктов, в котором слой защитного покрытия (покровный материал) представляет собой защитный лист из моносилоксановой бумаги.

7. Медицинский пластырь по любому из предшествующих пунктов, предназначенный для использования один раз в сутки для лечения болезненных и воспалительных состояний костно-мышечной системы, таких как остеоартрит, а также травм, таких как растяжения, надрывы мышц, ушибы с неповрежденным кожным покровом.

8. Полимерная матрица из СКМ, включающая или состоящая из:

нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в концентрации от 40 до 49% сухой массы от сухой массы матрицы;

пластификатора, выбранного из сложных эфиров лимонной кислоты, в концентрации от 40 до 49 мас.% от сухой массы матрицы;

бутилгидроксианизола (БГА) в концентрации от 0,10 до 0,20 мас.% от сухой массы матрицы;

и в указанной полимерной матрице из СКМ диспергирован

активный ингредиент, который представляет собой диклофенак натрия, в концентрации от 1 до 20 мас.% от сухой массы матрицы.

9. Полимерная матрица из СКМ по п.8, в которой сложные эфиры выбраны из триэтилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, трибутилцитрата, предпочтительно сложный эфир представляет собой трибутилцитрат.

10. Полимерная матрица из СКМ по п.8, включающая или состоящая из:

нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в 40 мас.% водной дисперсии, в концентрации от 45 до 48% сухой массы от сухой массы матрицы;

пластификатора, который представляет собой трибутилцитрат, в концентрации от 45 до 48 мас.% от сухой массы матрицы;

БГА в концентрации от 0,13 до 0,18 мас.% от сухой массы матрицы;

где диклофенак натрия диспергирован в указанной полимерной матрице из СКМ в концентрации, составляющей от 5 до 10 мас.% от сухой массы матрицы.

11. Полимерная матрица из СКМ по п.8, включающая или состоящая из:

нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата в отношении 2:1, в 40 мас.% водной дисперсии, в концентрации, равной 46,3% сухой массы от сухой массы матрицы;

трибутилцитрата в концентрации, равной 46,3 мас.% от сухой массы матрицы;

БГА в концентрации, равной 0,15 мас.% от сухой массы матрицы;

где диклофенак натрия диспергирован в указанной полимерной матрице из СКМ, в концентрации, равной 7,25 мас.% от сухой массы матрицы.

Высвобождение диклофенака

