(11) Número de Publicação: **PT 1661583 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 45/06 (2011.01) ***A61P 37/08*** (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2004.09.03**

(30) Prioridade(s): **2003.09.03 JP 2003311904**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.05.31**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.11.09**
036/2012

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

(72) Inventor(es):
K. YOSHITAKE **JP**
K. ATARASHI **JP**
T. KUWAHARA **JP**
K. IKESUE **JP**
M. SAKAI **JP**

(74) Mandatário:
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO EXTERNA PARA ADMINISTRAÇÃO PERCUTÂNEA CONTENDO UM ANALGÉSICO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTERÓIDE**

(57) Resumo:
UMA PREPARAÇÃO EXTERNA PARA ADMINISTRAÇÃO PERCUTÂNEA QUE CONTÉM UM ANALGÉSICO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTERÓIDE FOTOSSENSÍVEL E UM AGENTE DE PROTECÇÃO CONTRA UVA, QUE IMPEDE QUE O ANALGÉSICO PROVOQUE FOTOTOXICIDADE E UMA ALERGIA À LUZ. PODE SER EVITADO, COM MAIOR CERTEZA, QUE ESTA PREPARAÇÃO EXTERNA PARA ADMINISTRAÇÃO PERCUTÂNEA, A QUAL CONTÉM UM ANALGÉSICO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTERÓIDE, PROVOQUE A HIPERSENSIBILIDADE À LUZ ATRIBUÍVEL À FOTOTOXICIDADE E A UMA ALERGIA À LUZ.

RESUMO

Uma preparação externa para administração percutânea que contém um analgésico anti-inflamatório não esteróide fotossensível e um agente de protecção contra UVA, que impede que o analgésico provoque fototoxicidade e uma alergia à luz. Pode ser evitado, com maior certeza, que esta preparação externa para administração percutânea, a qual contém um analgésico anti-inflamatório não esteróide, provoque a hipersensibilidade à luz atribuível à fototoxicidade e a uma alergia à luz.

Descrição

PREPARAÇÃO EXTERNA PARA ADMINISTRAÇÃO PERCUTÂNEA CONTENDO UM ANALGÉSICO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTERÓIDE

Campo Técnico

A presente invenção relaciona-se com uma preparação externa para administração percutânea contendo um fármaco anti-inflamatório não esteróide “FAINE” (em inglês “NSAID”), como descrito nas reivindicações.

Antecedentes

Uma vez que os FAINE, tais como cetoprofeno, possuem uma excelente acção anti-inflamatória e acção analgésica, são contidos como componentes medicinais em várias formas de preparações externas para a administração percutânea, tais como pensos, por exemplo, cataplasmas e emplastros, géis, cremes, unguentos e linimentos. Contudo, algumas mas não todas (Fumikazu Yamazaki, et al., Jpn, J. Dermatol, 2003, 113, páginas 405-411) das preparações externas para administração percutânea de um FAINE são fotossensíveis, e muito ocasionalmente, o desenvolvimento da dermatite fotossensível foi reportado como efeito secundário (ver, por ex., Radschuweit, A. Et al., Photochemistry and Photobiology, 2001, 73(2), páginas 119-127).

Como tentativas para suprimir a dermatite fotossensível, tem sido reportado um caso em cuja formação de um fotolito é suprimido ao adicionar um absorvente de UV para uma preparação externa com cetoprofeno, prevenindo assim a fotólise de cetoprofeno (ref. Publicação de Patente 1), um caso no qual

um suporte de um penso que contém um FAINE é sujeito à protecção de UV (ref. Publicação de Patente 2), e um caso no qual é adicionado óxido de titânio a uma preparação externa anti-inflamatória para a pele (ref. Publicação de Patente 3), mas não pode ser dito que nenhuma destas previne suficientemente o desenvolvimento de dermatite fotossensível, e existe um desejo para melhorar ainda mais estas preparações.

[Publicação de Patente 1] JP, A, 60-155111
[Publicação de Patente 2] WO 01/68061
[Publicação de Patente 3] JP, A, 9-169658
[Publicação de Patente 4] JP, A, 53-99316
[Publicação de Patente 5] JP, A, 56-22711
[Publicação de Patente 6] JP, A, 2000-136122

Vários agentes protectores solares UV são conhecidos na técnica, tais como aqueles descritos em US2003/0124070, US5000937 e JP2002521417.

Descrição da Invenção

Problemas a Serem Resolvidos Pela Invenção

É um objecto da presente invenção prevenir ainda mais, de forma fiável, a dermatite fotossensível numa preparação externa para administração percutânea que contém um FAINE fotossensível.

Meios para Solucionar o Problema

Durante uma investigação intensiva por parte dos presentes inventores, no sentido de atingir o objecto acima mencionado, foi notado que, com respeito à dermatite fotossensível induzida por fármaco, existe fototoxicidade, a qual é provocada por um mecanismo não imunológico no qual o oxigénio

activo, gerado quando um fármaco é irradiado com luz solar, provoca lesões no tecido/célula, e fotoalergia, na qual um fármaco haptenado por exposição à luz solar provoca um distúrbio no tecido/célula via um mecanismo imunológico; o primeiro tem a possibilidade de ocorrer em qualquer pessoa, não obstante de predisposição individual, se uma dose suficiente de radiação UV for recebida, enquanto este último apenas afecta alguns indivíduos que tenham sido sensibilizados para a alergia pelo fármaco haptenado, os sintomas surgem não obstante da dose do fármaco ou a intensidade da irradiação da luz solar, e é por isso necessário suprimir ambos estes mecanismos no sentido de prevenir fiavelmente a dermatite fotossensível.

Como resultado da investigação adicional com base em tal ponto de vista, foi descoberto que ao acrescentar à preparação um bloqueador de UVA, o qual, entre raios UV, particularmente bloqueia raios UV com comprimento de ondas longo (UVA: comprimento de onda 320 a 400 nm), tanto a fototoxicidade e a fotoalergia, que se pensa serem as causadoras da dermatite fotossensível induzida por fármaco, podem ser suprimidas, e a presente invenção foi deste modo conseguida.

Isto é, a presente invenção relaciona-se com uma preparação externa para a administração percutânea que contém um FAINE fotossensível, e um bloqueador de UVA que suprime a fototoxicidade e fotoalergia do fármaco anti-inflamatório, em que a forma da preparação é um penso com uma base e um suporte e o FAINE é seleccionado a partir do grupo que consiste de cetoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, benzidamina, naproxeno, diclofenac, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

A presente invenção relaciona-se ainda com a preparação externa para administração percutânea onde o bloqueador de UVA é um bloqueador de UVA inorgânico e/ou um bloqueador de UVA orgânico.

A presente invenção também se relaciona com a preparação externa para administração percutânea, em que o bloqueador de UVA inorgânico é óxido de zinco.

Além disso, a presente invenção relaciona-se com a preparação externa para administração percutânea onde o bloqueador de UVA orgânico é seleccionado do grupo que consiste de um derivado de dibenzoilmetano, um derivado de benzofenona, um derivado de ácido cinâmico, um derivado de cânfora, um derivado de benzotriazolo, um composto baseado em aminoácido e um derivado de benzoil pinacolona.

Além disso, a presente invenção relaciona-se com a preparação externa para administração percutânea onde o bloqueador de UVA orgânico é seleccionado a partir do grupo que consiste em 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico, um alquil éster ramificado de ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico, ácido tereftalilideno-3,3'-dicânfora-10,10'-dissulfónico, 2-(2H-benzotriazolo-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]-fenol, 2-etilhexil dimetoxibenzilidenodioxoimidazolidinapropionato, e 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona.

Efeitos da Invenção

Na preparação externa para administração percutânea da presente invenção, o desenvolvimento da dermatite fotossensível devido a FAINE fotossensível pode ser bastante suprimido. Isto é, a presente invenção, o bloqueador de UVA para bloquear UVA por absorção, dispersão, etc., suprime com eficácia a haptenação do fármaco, bem como a ocorrência de oxigénio activo e radicais livres de um fármaco fotossensível, o qual reage com uma proteína biológica para produzir efeitos adversos, sendo que se pensa que ambos sejam a causa da dermatite fotossensível.

Apesar de serem conhecidas preparações externas às quais um absorvente de UV é adicionado na técnica (ref. Publicação de Patente 1, 3 a 6), em nenhuma é reportado que a fototoxicidade e fotoalergia são suprimidas, e uma preparação externa para administração percutânea de um FAINE com tais efeitos, foi realizada pela primeira vez pela presente invenção.

A preparação externa para administração percutânea da presente invenção contém um bloqueador de UVA e um FAINE pode exibir efeitos anti-inflamatórios e analgésicos ao mesmo tempo que evita, de forma suficiente, o desenvolvimento de dermatoses tais como dermatite de contacto ou dermatite fotossensível devido a fototoxicidade ou fotoalergia, e é esperado ser colocada em utilização prática como um fármaco com uma segurança bastante elevada.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

As formas de realização preferidas da preparação externa para administração percutânea da presente invenção são explicadas em pormenor em baixo.

A preparação externa para administração percutânea da presente invenção contém um FAINE fotossensível e um bloqueador de UVA.

O bloqueador de UVA utilizado na preparação externa para administração percutânea da presente invenção pode ser um bloqueador de UVA inorgânico ou um bloqueador de UVA orgânico, tal como um derivado de dibenzoilmetano, um derivado de benzofenona, um derivado de ácido cinâmico, um derivado de cânfora, um derivado da benzotriazolo, um composto baseado em aminoácido ou um derivado de benzoil pinacolona. Na preparação externa para administração percutânea da presente invenção, o óxido de zinco é preferível como bloqueador de UVA inorgânico; 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano é preferível como derivado de dibenzoilmetano; 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n-hexilo* é preferível como derivado de benzofenona; ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico e alquil ésteres ramificados de ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico, tal como isostearil 4-hidroxi-3-metoxicinamato, são preferíveis como derivados de ácido cinâmico e ésteres do mesmo; o ácido tereftalideno-3,3'-dicânfora-10,10'-dissulfónico é preferível como o derivado de cânfora; 2-(2H-benzotriazolo-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3, 3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil] propil]-fenol é preferível como o derivado de benzotriazolo; 2-etilhexil dimetoxibenzilidenodioxoimidazolidinapropionato é preferível como composto baseado em aminoácido; e 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona é preferível como derivado de benzoil pinacolona.

Na preparação externa para administração percutânea da presente invenção, um bloqueador de UVA particularmente preferido é 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

A proporção do bloqueador de UVA na preparação externa para administração percutânea da presente invenção não é particularmente limitada, mas é preferencialmente entre 0,01 a 20 % peso relativamente à quantidade total da preparação. Se a proporção de bloqueador de UVA for inferior ao limite inferior acima mencionado, o efeito na supressão da fototoxicidade e fotoalergia tende a não ser exibido de forma suficiente, enquanto que, se exceder o limite superior acima mencionado, existe a possibilidade de provocar dermatite ou hipersensibilidade.

Como acima descrito, a presente invenção evita de forma mais fiável a dermatite fotossensível devido à fototoxicidade e fotoalergia numa preparação externa para administração percutânea contendo um FAINE como um componente medicinal. Tal FAINE pode ser considerado desde que exista uma possibilidade para o desenvolvimento de dermatite fotossensível; o dito FAINE inclui cetoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, benzidamina, naproxeno, diclofenac, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona, e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Contudo, de acordo com a presente invenção o cetoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, e tolmetina, os quais possuem um esqueleto tipo benzofenona nas suas estruturas, são preferenciais, e o cetoprofeno, o qual tem um esqueleto benzofenona, é particularmente preferível. Tais FAINE podem ser utilizados de forma isolada ou em combinação de dois ou mais tipos.

A proporção de FAINE na preparação externa para administração percutânea da presente invenção não é particularmente limitada, mas é preferencialmente entre 0,1 a 10 % peso relativamente à totalidade da preparação. Se a proporção de FAINE é menor do que o limite inferior acima mencionado, os efeitos anti-inflamatório e analgésico têm a tendência de não ser adequadamente exibidos.

Na presente invenção, “suprimir” significa que, como um resultado da inclusão do bloqueador de UVA da presente invenção, um valor numérico relacionado com a fototoxicidade avaliada por um teste de foto-hemólise (ref. Exemplo 1), um teste de irradiação de luz auricular (ref. Exemplo 2), etc., e um valor numérico relacionado com fotoalergia avaliada por um teste ao gânglio linfático local (ref. Exemplo 3), um teste de fotossensibilização (ref. Exemplo 4), etc. diminui comparativamente com o caso no qual o bloqueador de UVA não está incluído. A extensão da diminuição (taxa de supressão) é preferencialmente, pelo menos 30%, mais preferencialmente, pelo menos 40%, ainda mais preferencialmente, pelo menos 50%, e mais preferencialmente, pelo menos 60%.

A preparação externa para administração percutânea da presente invenção contém em adição aos componentes essenciais acima mencionados (os FAINE e bloqueador de UVA acima mencionados relacionados com a presente invenção), uma base para cada preparação de acordo com a forma da preparação. Exemplos da forma da preparação externa para administração percutânea da presente invenção incluem um penso tal como cataplasma ou um emplastro. A base e um exemplo de formulação de acordo com a forma de cada preparação da preparação externa para administração percutânea da presente invenção são explicados em baixo.

A cataplasma é explicada em primeiro lugar. Uma base de cataplasma usada na cataplasma da presente invenção não é particularmente limitada, e é seleccionada daquelas habitualmente utilizadas. Exemplos de componentes contidos em tal base de cataplasma incluem um espessante (polímeros sintéticos hidrossolúveis tais como poliacrilato de sódio, ácido poliacrílico, álcool polivinil, polivinilpirrolidona, polioxietileno e polivinil metacrilato, produtos naturais tais como goma arábica, amidos e gelatina, metilcelulose, hidroxipropilcelulose, ácido algínico, alginato de sódio, alginato de amónio, carboximetilcelulose de sódio, etc.), um humectante (ureia, glicerol, polietilenoglicol, propilenoglicol, butilenoglicol, sorbitol, etc.), um excipiente (caolino, talco e bentonite, resinas epóxi, ácidos orgânicos (ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, anidrido maleico, ácido sucínico, etc.), cálcio, magnésio, alumínio, etc.), água, um agente de solubilização (carbonato propileno, crotamiton, diisopropil adipato, etc.) um inibidor de irritação (difenidramina hidrocloreto, clorfeniramina maleato, ácido glicirrizínico, dexametasona, betametasona, fluocinolona acetonida, etc.) e outros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenoglicol, 1-mentol, cânfora, vanililamida de ácido nonílico, extracto de pimenta vermelha, óleo de hortelã, Azone (marca registada), etc.), e adicionando os componentes essenciais acima mencionados a uma base de cataplasma formada ao misturar os componentes seleccionados daqueles acima, pode ser obtida a cataplasma da presente invenção.

Um exemplo de produção preferida (exemplo de formulação) da cataplasma será agora descrito. Isto é, 0,1 a 10 partes por peso do FAINE e 0,01 a 20 partes por peso do bloqueador de UVA são misturadas, em primeiro lugar, com 0,5 a 8 partes por peso de um agente de solubilização e dissolvidas para originar uma

mistura uniforme A. Separadamente, 5 a 20 partes por peso (preferencialmente 5 a 40 partes por peso de um humectante e 10 a 80 partes por peso de água e dispersado/dissolvido, e 20 partes por peso ou menos de um excipiente são ainda adicionadas aí para originar uma pasta uniforme B. Subsequentemente, a mistura A e a pasta B são misturadas para originar uma pasta uniforme. A pasta deste modo obtida é aplicada ao colocá-la num suporte através de um método padrão, e uma cobertura é então aí afixada para originar a cataplasma da presente invenção. Como suporte, pode ser utilizado um suporte flexível ou não flexível. Exemplos específicos de tal suporte incluem aqueles formados por tecido, tecido não tecido, poliuretano, poliéster, polivinil acetato, cloreto de polivinila, polietileno, tereftalato de polietileno, folha de alumínio e um material compósito dos mesmos. Exemplos de cobertura incluem aqueles formados a partir de polietileno, polipropileno, cloreto de polivinil, poliéster, cloreto de polivinilideno e papel tratado com silicone.

O emplastro é agora explicado. Uma base de emplastro usada no emplastro da presente invenção não é particularmente limitada, e é seleccionada a partir daquelas habitualmente utilizadas. Exemplos de componentes contidos em tal base de emplastro incluem uma base polímero (uma composição acrílica, isto é, um copolímero de ácido éster metacrílico e vinilo monómero, tal como acrilonitrilo, acetato de vinil ou propionato de vinil, uma resina de silicone, borracha de poliisopreno, borracha natural, borracha acrílica, um copolímero em bloco estireno-butadieno-estireno, um copolímero em bloco estireno-isopreno-estireno, etc.), uma gordura ou ácido gordo superior (óleo de amêndoa, óleo de azeitona, óleo de camélia, óleo pérsico, óleo de amendoim, óleo de oleína, parafina líquida, polibuteno, etc.) um taquificante (rosina, ácido maleico modificado por rosina,

éster de rosina hidrogenado, etc.) sal metálico de ácido gordo (undecilenato de zinco, estearato de zinco, estearato de cálcio, estearato de alumínio, estearato de magnésio, estearato de sódio, palmitato de zinco, miristato de zinco, miristato de magnésio, laurato de sódio, laurato de zinco, etc.), um inibidor de irritação e outros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenoglicol, 1-mentol, cânfora, vanililamida de ácido nonílico, extracto de pimenta vermelha, óleo de hortelã, Azone (marca registada), etc.) e ao adicionar os componentes essenciais acima mencionados a uma base de penso formada misturando os componentes seleccionados daqueles acima mencionados, o penso da presente invenção pode ser obtido.

Um exemplo de produção preferida (exemplo de formulação) do emplastro será agora descrito. Isto é, no caso de a produção ser realizada por um método de fusão a quente, 5 a 40 partes por peso da base polímero, 20 a 70 partes por peso da gordura ou ácido gordo superior, 10 a 40 partes por peso da taquificante, e 0,1 a 10 partes por peso do sal metálico de ácido gordo são misturados, em primeiro lugar, usando uma máquina de mistura tal como um misturador ou um misturador enquanto aquecendo a 120 °C até 160 °C, e subsequentemente 0,1 a 10 partes por peso do FAINE e 0,01 a 20 partes por peso do bloqueador de UVA são aí adicionadas. A mistura assim obtida é colocada directamente num suporte ou colocada, em primeiro lugar, num papel, película, etc. que foi tratado como um tratamento de libertação e depois transferido por compressão de modo a cobrir o suporte desejado.

No caso de a produção ser realizada por um método solvente, os componentes são dissolvidos num solvente tal como tolueno, hexano, ou cloreto metileno usando uma máquina de mistura, tal como uma misturadora à prova de explosão, a solução assim

obtida é colocada num papel, película, etc. que foi tratado com um tratamento de libertação, o solvente é removido por evaporação usando um secador, e a mistura é então transferida por compressão de modo a cobrir o suporte desejado. Ao afixar uma capa à cobertura colocada no suporte, o penso da presente invenção é obtido. Exemplos específicos de tal suporte incluem aqueles formados por tecido, tecido não tecido, poliuretano, poliéster, polivinil acetato, cloreto de polivinila, polietileno, tereftalato de polietileno, folha de alumínio e um material compósito dos mesmos. Exemplos de capa incluem aqueles formados a partir de polietileno, polipropileno, cloreto de polivinil, poliéster, cloreto de polivinilideno e papel tratado com silicone.

O unguento é agora explicado. Uma base de unguento usada no unguento descrito na presente invenção não é particularmente limitada, e é seleccionada a partir daquelas normalmente utilizadas. Exemplos de componentes contidos em tal base de unguento incluem um ácido gordo superior e um éster do mesmo (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, um éster e ácido adípico, um éster de ácido mirístico, um éster de ácido palmítico, sebacato de dietilo, hexil laurato, cetil isooctanoato, etc.), uma cera (espermacete, cera, ceresina, etc.) um tensioactivo (um éster de ácido fosfórico, éter alquil polioxietileno, etc.) um álcool gordo (cetanol, álcool estearil, álcool cetoestearílico, etc.), um óleo de silicone (dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, metilglicol polisiloxano, polímero de glicol-silicónico, etc.) um hidrocarboneto (petrolato hidrofílico, petrolato branco, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), água, um intensificador de absorção (carbonato propileno, diisopropil adipato, crotamiton, Azone (marca registada), etc.), um agente humidificante (glicerol, propilenoglicol, butilenoglicol,

sorbitol, etc.), um inibidor de irritação e outros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenoglicol, 1-mentol, cânfora, óleo de hortelã, etc.), e ao adicionar os componentes essenciais acima mencionados a uma base de unguento formado ao misturar componentes seleccionados daqueles acima mencionados, o unguento pode ser obtido.

Um exemplo de produção preferida (exemplo de formulação) do unguento será agora descrito. Isto é, 0,1 a 10 partes por peso do FAINE e 0,01 a 20 partes por peso do bloqueador de UVA são misturadas, em primeiro lugar, com 5 a 15 partes por peso de um éster de ácido gordo superior e 1 a 10 partes por peso de um surfactante à temperatura ambiente ou enquanto aquece, 4 a 10 partes por peso de uma cera e 50 a 90 partes por peso de um hidrocarboneto são aí adicionados, e a mistura é aquecida e mantida entre 50 °C a 100 °C. Após todos os componentes se tornarem numa solução transparente, são misturados de forma uniforme usando um *homomixer*. Após isto, a mistura assim obtida é arrefecida até à temperatura ambiente enquanto se mexe para obter o unguento.

O gel é agora explicado. Uma base de gel usada no gel descrito na presente invenção não é particularmente limitada, e é seleccionada daquelas habitualmente utilizadas. Exemplos de componentes contidos em tal base de gel incluem um álcool inferior (etanol, isopropanol, etc.), água, um agente geleificante (polímero carboxivinil, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose, alginato de propilenoglicol, etc.), um agente neutralizante (trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de sódio, etc.), um tensioactivo (sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monoestearato de polietilenoglicol, polioxietileno-

nonilfenil éter, polioxietileno-cetil éter, polioxietileno-lauril éter, etc.), um intensificador de absorção (carbonato de propileno, sebacato de dietilo, diisopropil adipato, crotamiton, Azone (marca registada), propilenoglicol, etc.), um solubilizador (um álcool inferior tal como etanol ou isopropanol, um álcool gordo tal como álcool cetílico, álcool estearílico, álcool batílico, álcool behenílico, álcool oleílico, álcool hexadecílico ou octildodecanol, um éster ácido gordo tal como miristato isopropilo, miristato de octildodecila, miristato de cetilo, miristato de miristilo, sebacato de dietilo, sebacato diisopropil, oleato de oleilo, laurato de hexilo, cetil isooctanoato, um triglicérido de ácido gordo de cadeia média ou um éster de ácido gordo propilenoglicol, *N*-metil-2- pirrolidona, triacetina, álcool benzílico, álcool lanolínico, éter gliceril 1-mentil, etc.) um glicol (glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, sorbitol, 1,3-butilenoglicol, dipropilenoglicol, etc.), um inibidor de irritação e outros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenoglicol, 1-mentol, cânfora, óleo de hortelã, etc.) e ao adicionar os componentes essenciais acima mencionados a uma base gel formada misturando os componentes seleccionados a partir do acima mencionado, e o gel pode ser obtido.

Um exemplo de produção preferida (exemplo de formulação) do gel será agora descrito. Isto é, 0,5 a 5 partes por peso de um agente geleificante é adicionado, em primeiro lugar, a 55 partes por peso ou menos de água e aumentado para se obter um produto aumentado A. Separadamente, 0,1 a 10 partes por peso do FAINE e 0,01 a 20 partes por peso do bloqueador de UVA são dissolvidas ou suspensas em 0,1 a 10 partes por peso de um solubilizante, e este é ainda mais dissolvido numa mistura de 40 partes por peso ou menos de um glicol e 60 partes por peso ou menos de um álcool inferior para dar um produto dissolvido

B. Subsequentemente, após o produto dissolvido B ser adicionado ao produto aumentado A, um agente de neutralização é aí adicionado de modo a ajustar o valor pH para 4 a 7, obtendo-se assim o gel.

O creme é agora explicado. A base de creme utilizada no creme descrito na presente invenção não é particularmente limitada, e é seleccionada a partir daquelas habitualmente utilizadas. Exemplos de componentes contidos em tal base de creme incluem um éster de ácido gordo superior (um éster de ácido adípico, um éster de ácido mirístico, um éster de ácido palmítico, sebacato de dietilo, hexil laurato, cetil isooctanoato, etc.), um álcool inferior (etanol, isopropanol, etc.), um hidrato de carbono (parafina líquida, esqualeno, etc.), um álcool polihídrico (propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, etc.), um álcool gordo (2-hexildecanol, cetanol, 2-octildodecanol, etc.), um emulsificador (um éter alquil polioxietileno, um éster de ácido gordo, um éster de ácido gordo polietilenoglicol, etc.), um conservante (um éster de ácido paraoxibenzóico), um intensificador de absorção (carbonato propileno, sebacato de dietilo, diisopropil adipato, crotamiton, Azone (marca registada), propilenoglicol, etc.), um inibidor de irritação e outros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenoglicol, 1-mentol, cânfora, óleo de hortelã, etc.), e ao adicionar os componentes essenciais acima mencionados a uma base de creme formada misturando os componentes seleccionados daqueles acima mencionados, o creme pode ser obtido. Além disso, de modo a obter um creme em gel, o qual tenha propriedades entre um creme e um gel, um agente geleificante (polímero carboxivinil, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose, alginato de propilenoglicol, etc.) e um agente neutralizante (trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de sódio,

etc.) pode ser adicionado ao creme acima mencionado de modo a ajustar o pH para entre 4 a 8 (preferencialmente 5 a 6,5), originando assim o creme gel.

Um exemplo de produção preferida (exemplo de formulação) do creme gel será agora descrito. Isto é, 0,1 a 10 partes por peso do FAINE e 0,01 a 20 partes por peso do bloqueador de UVA são dissolvidas numa mistura de 25 partes por peso ou menos de um éster de ácido gordo superior e 40 partes por peso ou menos de um álcool inferior e, além disso, 0,5 partes por peso ou menos de um conservante, e 5 partes por peso ou menos de um emulsificador são aí adicionados para originar a mistura A. Separadamente, um agente geleificante é adicionado à água de modo a originar uma concentração de entre 0,5 a 5 partes por peso e aumentado para originar o produto aumentado B. Subsequentemente, o produto aumentado B é adicionado à mistura A, a mistura é emulsificada de forma uniforme através de um *homomixer*, e um agente neutralizante é então adicionado ao produto emulsificado deste modo obtido de modo a ajustar o valor de pH para entre 4 a 8, originando assim o creme gel.

O linimento é agora explicado. A base de linimento utilizada no linimento descrito na presente invenção não é particularmente limitada, e é seleccionada daquelas normalmente utilizadas. Exemplos de componentes contidos em tal base de linimento incluem uma mistura de 10 a 70 partes por peso de um álcool (um álcool monohídrico tal como o etanol, propanol ou isopropanol, um álcool polihídrico tal como polietilenoglicol, propilenoglicol, ou butilenoglicol, etc.), 60 partes por peso ou menos de um éster de ácido gordo (vários ésteres de ácido adípico, ácido sebácico ou ácido mirístico, etc.), e 10 partes por peso ou menos de um tensioactivo (um éter alquil polioxietileno, um óleo de rícino endurecido polioxietileno, etc.), e ao adicionar 0,1 a 10

partes por peso do FAINE e 0,01 a 20 partes por peso do bloqueador de UVA à tal base de linimento, o linimento pode ser obtido. Adicionalmente, no linimento, um agente neutralizante para ajustar o pH, um agente de espessamento tal como metilcelulose, um inibidor de irritação, outro aditivo (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenoglicol, 1-mentol, cânfora, óleo de hortelã, extracto de pimenta vermelha, vanililamida de ácido nonílico, crotamiton, Azone (marca registada), carbonato de propileno, diisopropil adipato, etc.) podem ser adicionados.

Os exemplos de formulação e exemplos de produção acima mencionados são apenas exemplos, e o linimento pode, obviamente, ser obtido através de uma forma conhecida de produção de um linimento. Além disso, relativamente à composição, ao substituir um componente medicinal de um linimento conhecido com cetoprofeno, etc., e adicionar um bloqueador de UVA, o linimento pode ser facilmente obtido.

As formas de realização preferidas das bases e exemplos de formulação de acordo com cada forma da preparação externa para administração percutânea da presente invenção são explicados em cima, mas as formas de preparação e exemplos de formulação não são limitados ao acima mencionado, e a ordem de mistura de cada componente não é também particularmente limitado. Por exemplo, na formulação de colírios convencionalmente conhecidos ou a formulação de um aerossol convencionalmente conhecido, ao substituir um componente medicinal com 0,1 a 10 partes por peso de FAINE, e adicionando entre 0,01 a 20 partes por peso do bloqueador de UVA, os colírios ou um aerossol podem ser obtidos.

Além disso, na preparação externa para administração percutânea da presente invenção, um antioxidante pode ser

adicionado à formulação acima mencionada. Como tal, um antioxidante, um derivado do fenol tal como *tert*-butil-hidroxianisol, di-*tert*-butil-hidroxitolueno, timol, ou galato de propilo, tocoferol e derivados de éster dos mesmos, ácido ascórbico e derivados de éster dos mesmos, etc., são preferíveis. Tal antioxidante pode ser utilizado de forma isolada ou em combinação de dois ou mais tipos. A proporção do mesmo não é particularmente limitada, mas é preferencialmente entre 0 a 10 % peso relativamente à quantidade total da preparação, e mais preferencialmente entre 0 a 5 % peso.

Exemplos

A presente invenção é mais especificamente explicada em baixo com referência aos Exemplos, mas a presente invenção não deverá ser interpretada como sendo limitada aos Exemplos em baixo. Além disso, nos Exemplos em baixo, '%' significa '% peso' excepto se de outro modo indicado.

Exemplo 1 (teste de fototoxicidade *in vitro*)

A experiência em baixo foi realizada de acordo com "Guidelines for basic biological tests of medical materials and device", part VII "Hemolysis Test". Isto é, cada uma das substâncias de teste de {(4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), ácido tereftalilideno-3,3'-dicânfora-10,10'-dissulfónico (TP-DCS), 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo (DHB-BH)} e cetoprofeno (KP) foram dissolvidos em *N*, N-dimetilformamida (DMF), e depois diluída em tampão fosfato-salino (PBS) para resultar numa concentração que seja o dobro da concentração do teste. Foram adicionadas fracções de 1 mL da mesma a uma placa de 24 poços, e a cada uma foi adicionado 1 mL de PBS,

ao qual foi adicionado 40 µL de sangue venoso de coelho heparinizado (sangue total) por 5 mL, para resultar numa solução de reacção. A concentração final de KP foi de 50 µg/mL. Como controlo, foi preparado um poço para o qual apenas o DMF foi adicionado em vez da solução da substância de teste. Foi removida uma cobertura da placa na qual as soluções de reacção foram colocadas, e foi irradiada a 37 °C com UVA a 7,5 J/cm^2 usando equipamento de irradiação UV (UVP Lamp Fixture, UVP). Quando se irradia com raios UV, uma placa de vidro com 3 mm de espessura foi colocada entre uma fonte de luz e a solução de reacção, cortando assim os raios UV com um comprimento de onda de 320 nm ou menos. O tempo de incubação, incluindo o tempo de irradiação, foi de 60 minutos. Após a reacção estar completa foi centrifugada, 100 µL de sobrenadante deste modo obtido foi colocado numa placa de 96 poços, e absorvência a 540 nm (Abs_{540}) foi medida e usada com um índice de hemólise. A influência de cada substância de teste na reacção foto-hemólise devido ao KP foi avaliada usando o Abs_{540}, e 50% de uma dose de inibição (valor ID_{50}) foram calculados a partir de uma taxa de inibição de hemólise (%) relativa ao grupo de controlo. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Substância de Teste	Valor ID_{50} (µg/mL)
BM-DBM	2,7
TP-DCS	5,4
DHB-BH	2,1

Como ficou claro a partir dos resultados mostrados na Tabela 1, ficou confirmado que, na preparação externa para administração percutânea contendo cetoprofeno como componente medicinal, adicionar um bloqueador de UVA permite que a fototoxicidade seja suprimida de forma surpreendente.

Exemplo 2 (teste de fototoxicidade *in vivo*)

A experiência em baixo foi realizada ao melhorar parcialmente o método de Gerberick et al., (Food Chem. Toxicol., 27, 813-819 (1989)). Isto é, um rato-Balb/c (fêmea, 9 a 11 semanas de idade) foi usado como animal de teste, cada uma das substâncias de teste {4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), 2-etilhexil dimetoxibenzilidenodioxoimidazolidinapropionato (DB-DIH), ácido tereftalilideno-3,3'- dicânfora-10,10'-dissulfónico (TP-DCS), 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil) benzoato (DHB-BH) de *n*-hexilo} e 2% de cetoprofeno (KP) foram dissolvidos em etanol e aplicados ao aurículo, e foram irradiados com UVA a 40 J/cm^2. 24 horas após a irradiação por UVA, foi medida a espessura da orelha, e foi calculada a espessura da orelha anteriormente ao início do teste. O efeito na supressão da fototoxicidade devido ao KP foi avaliado para cada substância de teste usando como um índice o grau de supressão do aumento da espessura da orelha devido ao KP, isto é, a taxa (%) de supressão do inchaço da orelha relativamente ao grupo KP. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 2 e Tabela 3.

Tabela 2

Substância de Teste (Concentração: 0,5%)	Taxa (%) de Supressão do Inchaço da Orelha
BM-DBM	98
DB-DIH	34
TP-DCS	65
DHB-BH	84

Tabela 3

Substância de Teste (Concentração: %)	Taxa (%) de Supressão do Inchaço da Orelha
BM-DBM (0,1)	41
BM-DBM (0,3)	81
BM-DBM (0,5)	98

Como ficou claro a partir da Tabela 2 e Tabela 3, ficou confirmado que, na preparação externa para administração percutânea contendo cetoprofeno como um componente medicinal, adicionar um bloqueador de UVA permite que a fototoxicidade seja suprimida de forma surpreendente.

Exemplo 3 (teste de fotoalergia *in vivo* 1)

Um teste de detecção de fotoalergia KP foi realizado ao melhorar o Ensaio Dos Gânglios Linfáticos Locais (LLNA) proposto pelo Comité De Coordenação Interagências Em Matéria De Validação De Métodos Alternativos (em inglês, Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)). Isto é, um rato Balb/c (fêmea, 8 a 12 semanas de idade) foi usado como um animal de teste, foi aplicada uma solução de uma substância de teste {4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM)} e 2% de cetoprofeno (KP) preparado em acetona - azeite (4:1, v/v) à traseira do pavilhão auricular, e foi irradiado com UVA a 20 J/cm^2. Este tratamento de indução de sensibilização foi realizado durante 3 dias consecutivos. 5 dias após iniciar a sensibilização, foi injectada uma solução de 20 µCi por rato de metil-timidina-^3H (^3H- TdR)/PBS na veia caudal, e 5 horas mais tarde, foi removido um gânglio linfático auricular. O gânglio linfático removido foi transformado numa suspensão de uma única célula linfática usando um filtro celular, e após

lavagem dupla com PBS foi depois deixada assentar numa solução de 5% de ácido tricloroacético (TCA) a 4 °C durante a noite para assim formar precipitado de ADN. Depois de o precipitado ser suspenso em 1 mL da solução de 5% de TCA, a radioactividade foi medida usando um contador de cintilação líquida. O efeito da substância de teste na supressão da fotoalergia devido ao KP foi avaliado usando como índice o grau da supressão do aumento na incorporação de ^{3}H-TdR pelo KP, isto é, a taxa (%) de supressão de incorporação de ^{3}H-TdR face ao grupo KP. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4

Concentração de BM-DBM (%)	Taxa (%) de Supressão da Incorporação de ^{3}H-TdR
0,06	30
0,13	51
0,25	24
0,50	94
1,00	99

Como ficou claro a partir dos resultados mostrados na Tabela 4, ficou confirmado que, na preparação externa para administração percutânea contendo cetoprofeno como um componente medicinal, adicionar o bloqueador de UVA permite que a fotoalergia seja suprimida de forma surpreendente.

Exemplo 4 (teste de fotoalergia *in vivo* 2)

Um teste de fotoalergia à pele usando uma cobaia foi realizado ao melhorar parcialmente o "Adjuvant and Strip Method" de Sato et al., (The Nishinihon Journal of Dermatology, 42, 831-837 (1980)). Isto é, a nuca de uma cobaia fêmea branca Hartley (um

grupo de 8 animais) foi depilada, foi administrado um adjuvante nos quatro cantos de 2 x 2 cm, foi abertamente aplicada uma solução de 2% de etanol de cetoprofeno (KP) ou uma solução de 2% de KP + 2% de substância de teste {4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM)} a uma área de 2 x 2 cm, e 1 hora mais tarde foi irradiada com UVA (10 J/cm^2). Este tratamento de indução de sensibilização foi realizado durante 5 dias consecutivos. 3 semanas depois do início da sensibilização, a parte traseira da anca foi depilada, a mesma solução relativamente à sensibilização foi abertamente aplicada a uma área de 2 x 2 cm, e 1 hora mais tarde foi irradiada com UVA (10 J/cm^2) para deste modo realizar a fotoindução. Uma reacção da pele 24 e 48 horas após a irradiação foi avaliada de acordo com os critérios de Sato et al acima mencionados. O efeito de BM-DBM na supressão de fotoalergia devido a KP foi avaliado por eritema e taxas (%) de supressão de inchaço relativamente ao grupo KP. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5

Substância de Teste	Taxa (%) de Supressão de Inchaço/Eritema	
	Após 24 horas	Após 48 horas
BM-DBM	69	74

Como ficou claro a partir dos resultados mostrados na Tabela 5, ficou confirmado que, na preparação externa para administração percutânea contendo cetoprofeno como um componente medicinal, adicionar o bloqueador de UVA permite que a fotoalergia seja suprimida de forma surpreendente.

Exemplos de Formulação da preparação externa para a administração percutânea da presente invenção são agora

descritos, mas a presente invenção não deve ser interpretada como sendo limitada às formulações em baixo.

Exemplo de Formulação 1 (Emplastro)

16 partes por peso de um copolímero em bloco de estireno-isopreno-estireno (SIS5200P: fabricado por JSR), 10 partes por peso de poliisobutileno (L-100: fabricado por Exxon Mobil), 19 partes por peso de uma resina de petróleo (Arkon P-70: fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.), 45 partes por peso de uma parafina líquida (Crystol J-352: fabricado por Esso Petroleum Ltd.), e 1,99 partes por peso de um silicato de alumínio sintético foram aquecidas numa atmosfera de gás de nitrogénio aquando da agitação para resultar num produto derretido (Passo A) . A temperatura aquando da agitação era de 110 °C a 200 °C, e o tempo de agitação foi de 30 a 120 minutos. Subsequentemente, 3 partes por peso de crotamiton, 0,01 partes por peso de 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2 partes por peso de cetoprofeno, e 3 partes por peso de 1-mentol foram adicionadas ao produto derretido acima mencionado num intervalo de temperatura de 110 °C a 200 °C aquando da agitação, e a mistura foi misturada durante 5 a 30 minutos para resultar numa base de emplastro como um produto derretido uniforme (Passo B). Após a base ter sido espalhada com um peso de 1 g/70 cm^2 numa película de poliéster tratado com silicone, foi coberta com um tecido de poliéster, transferido por compressão, e cortado numa dimensão desejada, resultando deste modo num emplastro da presente invenção.

Exemplos de Formulação 2 a 10 (Emplastro)

A preparação foi realizada da mesma forma como no Exemplo de Formulação 1 usando os componentes e as proporções mostradas

na Tabela 6, e emplastros da presente invenção foram deste modo obtidos.

Tabela 6

	Ex.de Form.2	Ex.de Form. 3	Ex.de Form. 4	Ex.de Form. 5	Ex.de Form. 6	Ex.de Form. 7	Ex.de Form. 8	Ex.de Form. 9	Ex.de Form. 10
Cetoprofeno*	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
Diclofenac*									2,00
4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano*		5,00	20,00	3,00	3,00		3,00		5,00
2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo*	3,00					3,00			
Óxido de Zinco*								5.00	
Copolímero em bloco estireno-isopreno-estireno**	15,00	17,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	26,00
Poliisobutileno**	9,00	9,00	8,00	10,00	10,00	8,00	8,00	7,00	9,00
Resina de Petróleo**									20,00
Parafina Líquida**	50,00	50,00	40,00	50,00	45,00	50,00	50,00	50,00	35,00
Silicato de alumínio sintético**						1,49			3,00
Éster de rosina hidrogenada de ácido maleico**	14,00	11,00	10,00	13,00		15,00		10,00	
Estearato de sódio**	2,00						4,00		
Estearato de zinco**		1,00			2,00				
Estearato de magnésio**			1,00					2,00	
Estearato de cálcio**				1,99					
Éster de glicerol de rosina hidrogenada**					13,00		10,00		
Crotamiton*				2,00	2,00			1,00	
1-Mentol*	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
Sebacato de dietilo*	2,00								
Propilenoglicol*		2,00							
Diisopropil adipato*			1,00			1,00			
Galato de propilo*				0,01		0,01	2,00	2,00	
Di-*tert*-butil-hidroxitolueno*					5,00	1,50	3,00	3,00	
Dipropilenoglicol*							1,50		1,00
Quantidade Total (p/p) * Adicionado no passo B ** Misturado no passo A	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Exemplo de Formulação 11 (Emplastro)

50 partes por peso de 2-etilhexil acrilato, 25 partes por peso de metoxietil acrilato, 14,7 partes por peso de acetato de vinil, 0,3 partes por peso de

azobisisobutironitrilo, 3 partes por peso de silicato de alumínio sintético, e 100 partes por peso de acetato de etilo foram colocadas num recipiente de reacção, foi iniciada uma polimerização ao aquecer até 65 °C numa atmosfera de nitrogénio, a reacção foi realizada durante 10 horas, e foi envelhecido a 80 °C durante 2 horas para resultar numa solução copolímero. 5 partes por peso de 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano e 2 partes por peso de cetoprofeno foram adicionadas à solução copolímero deste modo obtida para resultar numa base de emplastro como uma solução misturada uniforme. A base deste modo obtida foi espalhada a um peso de 1 g/70 cm^2 numa película de poliéster tratado com silicone; após o acetato de etilo ter sido evaporado por ar quente, foi coberta com um tecido de poliéster, transferido por compressão, e cortado numa dimensão desejada, resultando deste modo num emplastro da presente invenção.

Exemplo de Formulação 12 (Emplastro)

45 partes por peso de 2-etilhexil acrilato, 25 partes por peso de metoxietil acrilato, 12 partes por peso de vinilpirrolidona, 1 parte por peso de peróxido de benzoil, 3 partes por peso de silicato de alumínio sintético, 5 partes por peso de 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 5 partes por peso de di-*tert*-butil-hidroxitolueno, e 100 partes por peso de acetato de etilo foram colocadas num recipiente de reacção, uma polimerização foi iniciada ao aquecer até 65 °C numa atmosfera de nitrogénio, a reacção foi realizada durante 10 horas, e foi ainda envelhecida a 80 °C durante 2 horas para resultar numa solução copolímero. 4 partes por peso de cetoprofeno foram adicionadas à solução copolímero assim obtida para resultar numa base de emplastro como uma solução misturada uniforme. A base deste modo obtida foi espalhada a um peso de 1 g/70 cm^2 numa película de poliéster tratado com

silicone; após o acetato de etilo ter sido evaporado por ar quente, foi coberto com um tecido de poliéster, transferido por compressão, e cortado numa dimensão desejada, resultando deste modo num emplastro da presente invenção.

Exemplo de Formulação 13 (Cataplasma)

0,3 partes por peso de cetoprofeno e 1 parte por peso de 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano foram misturadas e dissolvidas em 0,5 partes por peso de crotamiton para assim resultar numa mistura uniforme A. Separadamente, 6 partes por peso de poliacrilato de sódio, 3 partes por peso de ácido poliacrílico, 2 partes por peso de gelatina, e 1 parte por peso de álcool de polivinil foram misturadas e dispersadas/dissolvidas em 20 partes por peso de glicerol, 5 partes por peso de sorbitol, e 59,6 partes por peso de água e, além disso, 0,5 partes por peso de cinamato de alumínio sintético, 0,1 partes por peso de aminoacetato dihidroxi-alumínio, 0,3 partes por peso de aluminato metasilicato de magnésio, e 0,2 partes por peso de ácido tartárico foram adicionadas aí para resultar numa pasta uniforme B. Subsequentemente, a mistura A foi adicionada a e misturada com a pasta B para resultar numa pasta uniforme. Após a pasta deste modo obtida ser espalhada num tecido não tecido de poliéster, uma película de polipropileno foi aí afixada para resultar numa cataplasma da presente invenção.

Exemplos de Formulação 14 a 16 (Cataplasma)

A preparação foi realizada da mesma forma como no Exemplo de Formulação 13 usando os componentes e as proporções mostradas na Tabela 7, e cataplasmas da presente invenção foram assim obtidas.

Tabela 7

(wt%)

	Ex.de Form. 14	Ex. de Form. 15	Ex.de Form. 16
Diclofenac	0,5	5,0	
Ibuprofeno			10,0
4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano	3,0		
2-(2H- benzotriazolo- 2-il)-4-metil -6- [2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil) oxi] disiloxanil] propil]-fenol		10,0	15,0
Crotamiton	3,0	5,0	8,0
1-Mentol	0,5	0,5	0,5
Poliacrilato de sódio	6,0	6,0	6,0
Ácido Poliacrílico	3,0	3,0	3,0
Gelatina	2,0	2,0	2,0
Álcool polivinil	1,0	1,0	1,0
Glicerol	20,0	20,0	20,0
Sorbitol	5,0	5,0	5,0
Silicato de alumínio sintético	0,5	0,5	0,5
Aminoacetato dihidroxi-alumínio	0,1	0,1	0,1
Aluminato de metasilicato de magnésio	0,3	0,3	0,3
Ácido tartárico	0,2	0,2	0,2
Água	54,9	41,4	28,4

Exemplo de Formulação 17 (Unguento) (não faz parte da presente invenção)

2 partes por peso de cetoprofeno e 0,4 partes por peso de 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano foram misturadas com 4,7 partes por peso de sebacato de dietilo e 4,4 partes por peso de monooleato de glicerol à temperatura ambiente ou com aquecimento, 6,8 partes por peso de cera, 8,1 partes por peso

de parafina líquida, e 73,6 partes por peso de petrolato branco foram aqui adicionadas, e a mistura foi aquecida e mantida de 50 °C a 100 °C. Após todos os componentes se terem tornado numa solução transparente, foram misturados uniformemente usando um *homomixer*. Subsequentemente, ao arrefecer a mistura deste modo obtida à temperatura ambiente aquando da agitação, um unguento da presente invenção foi obtido.

Exemplos de Formulação 18 a 22 (Unguento) (não faz parte da presente invenção)

A preparação foi realizada da mesma forma como no Exemplo de Formulação 17 usando os componentes e as proporções mostradas na Tabela 8, e unguentos da presente invenção foram assim obtidos.

Tabela 8

	Ex.de Form. 18	Ex.de Form. 19	Ex.de Form. 20	Ex.de Form. 21	Ex.de Form. 22
Cetoprofeno	2,0				
Suprofeno		3,0	3,0		
Piroxicam				1,0	1,0
4-*tert*-butil-4'-metoxibenzoilmetano	2,1				
Ácido tereftalilideno-3,3'-dicânfora-10,10'-dissulfónico		0,2	5,3		
2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil) benzoato de *n*-hexilo				1,4	17,6
Sebacato de dietilo	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Monooelato de glicerol	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Cera	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8
Parafina líquida	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1
Petrolato branco	71,9	72,8	67,7	73,6	57,4
Quantidade total (% peso)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Exemplo de Formulação 23 (Gel) (não faz parte da presente invenção)

1,8 partes por peso de um polímero de carboxivinil foram adicionadas a 30,2 partes por peso de água purificada e aumentadas para resultar num produto A aumentado. Separadamente, 3 partes por peso de ácido tiaprofénico, 2,5 partes por peso de isostearil 4- hidroxi-3-metoxicinamato, e 0,5 partes por peso de dibutilhidroxitolueno foram dissolvidas numa mistura de 13,7 partes por peso de propilenoglicol e 42,5 partes por peso de etanol absoluto, para resultar deste modo num produto dissolvido B. Subsequentemente, o produto dissolvido B foi adicionado ao produto aumentado A, e 0,9 partes por peso de trietanolamina foram de seguida aí adicionadas de modo a ajustar o pH, deste modo resultando num gel da presente invenção.

Exemplos de Formulação 24 a 30 (Gel) (não faz parte da presente invenção)

A preparação foi realizada da mesma forma como no Exemplo de Formulação 23 usando os componentes e as proporções mostradas na Tabela 9, e géis da presente invenção foram assim obtidos.

Tabela 9

	Ex. de Form. 24	Ex. de Form. 25	Ex. de Form. 26	Ex. de Form. 27	Ex. de Form. 28	Ex. de Form. 29	Ex. de Form. 30
Ácido Tiaprofénico	3,00						
Tolmetina		1,00	1,00				
Naproxeno				5,00	5,00		
Diflunisal						2,00	2,00
Isostearil 4-hidroxi-3-metoxicinamato	8,40						
Ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico		0,04	3,90				
2-etilhexil Dimetoxibenzilidenodioxo-imidazolidinopropionato				4,20	12,20		
1-(3,4-dimetoxifenil) 4,4-dimetil-1,3-pentanodiona						1,60	7,30
Etanol absoluto	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50
Propilenoglicol	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70
Diisopropil adipato	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90
Dibutilhidroxitolueno	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Polímero de carboxivinil	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Trietanolamina	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Água purificada	24,30	34,66	30,80	26,50	18,50	32,10	26,40
Quantidade Total (% peso)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Exemplos de Formulação 31 a 38 (Creme) (não faz parte da presente invenção)

Ao misturar os componentes mostrados na Tabela 10, nas proporções misturadas na mesma tabela, foram obtidos cremes da presente invenção.

Tabela 10

	Ex. de Form. 31	Ex. de Form. 32	Ex. de Form. 33	Ex. de Form. 34	Ex. de Form. 35	Ex. de Form. 36	Ex. de Form. 37	Ex. de Form. 38
Carprofeno	3,00	3,00						
Benoxaprofeno			1,00	1,00				
Benzidamina					5,00	5,00		
Azapropazona							2,00	2,00
Ácido tereftalilideno-3,3'-dicânfora-10,10'-dissulfónico	2,50	8,40						
2-(4- dietilamino -2 -hidroxibenzoil) benzoato de *n*-hexilo			0,04	3,90				
Isostearil 4-hidroxi-3-metoxicinamato					4,20	12,20		
Óxido de zinco							1,60	7,30
Sebacato de dietilo	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Cetanol	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60
Parafina líquida	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80
Petrolato branco	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40
Dibutilhidroxi-tolueno	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Éter estearil polioxietileno	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30
Paraoxibenzoato de metil	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Água purificada	57,40	51,50	61,86	58,00	53,70	45,70	59,30	53,60
Quantidade Total (% peso)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Exemplos de Formulação 39 a 46 (Linimento) (não faz parte da presente invenção)

Ao misturar os componentes mostrados na Tabela 11 nas proporções mostradas na mesma tabela, os linimentos da presente invenção foram obtidos.

Tabela 11

	Ex.de Form. 39	Ex.de Form. 40	Ex.de Form. 41	Ex.de Form. 42	Ex. de Form. 43	Ex. de Form. 44	Ex. de Form. 45	Ex. de Form. 46
Diclofenac	5,0	5,0						
Naproxeno			2,0	2,0				
Cetoprofeno					3,0	3,0		
Diflunisal							1,0	1.0
2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil) benzoato de *n*-hexilo	0,7	3,2						
4-*tert*-butil-4'-metoxibenzoilmetano			4,8	13, 9				
2-etilhexil Dimetoxibenzilidenodioxo-imidazolidinopropionato					2,7	9,4		
Isostearil 4-hidroxi-3-metoxicinamato							1,7	7,3
Etanol Absoluto	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8
Propilenoglicol	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Sebacato de dietilo	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Óleo de rícino endurecido de polioxietileno	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Dibutilhidroxitolueno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Água purificada	32,2	29,7	31,1	22,0	32,2	25,5	35,2	29,6
Quantidade Total (% peso)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Aplicabilidade Industrial

Como escrito anteriormente, de acordo com a presente invenção, na preparação externa para administração percutânea contendo um FAINE como componente medicinal que pode provocar dermatite fotossensível, torna possível exibir efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, ao mesmo tempo que evita com mais fiabilidade a dermatite fotossensível devido à fototoxicidade e fotoalergia, e é esperado que a aplicação como fármaco tenha uma elevada segurança.

Lisboa, 9 de Fevereiro de 2012

Referências citadas na descrição

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora muito cuidado tenha sido tomado na compilação das referências, erros e omissões não podem ser excluídos e o EPO nega qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- JP 60155111 A
- WO 0168061 A
- JP 9169658 A
- JP 53099316 A
- J P 56022711 A
- JP 2000136122 A
- U S 20030124070 A
- US 5000937 A
- JP 2002521417 B

Literatura não-patente citada na descrição

- Fumikazu Yamazaki. Jpn. J. Dermatol., 2003, vol. 113, 405-411
- Radsch uweit, A. Photochemistry and Photobiology, 2001, vol. 73 (2), 119-127
- Gerberick et al. FoodChem. Toxicol., 1989, vol. 27, 813-819
- Sato et al. The Nishinihon Journal of Dermatology, 1980, vol. 42, 831-837

Reivindicações

1. Uma preparação externa para administração percutânea que compreende um fármaco fotossensível não esteróide anti-inflamatório, e um bloqueador de UVA que suprime a fototoxicidade e fotoalergia do fármaco anti-inflamatório, em que a forma da preparação é um penso tendo uma base e suporte, e o fármaco anti-inflamatório não esteróide é seleccionado do grupo que consiste de cetoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, benzidamina, naproxeno, diclofenac, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona e sais farmaceuticamente aceites dos mesmos.

2. A preparação externa para administração percutânea de acordo com a Reivindicação 1, em que o bloqueador de UVA é um bloqueador de UVA inorgânico e/ou um bloqueador de UVA orgânico.

3. A preparação externa para administração percutânea de acordo com a Reivindicação 2, em que o bloqueador de UVA inorgânico é óxido de zinco.

4. A preparação externa para administração percutânea de acordo com a Reivindicação 2, em que o bloqueador de UVA orgânico é seleccionado do grupo que consiste de um derivado de dibenzoilmetano, um derivado de benzofenona, um derivado de ácido cinâmico, um derivado de cânfora, um derivado de benzotriazolo, um composto baseado em aminoácido e um derivado de benzoil pinacolona.

5. A preparação externa para administração percutânea de acordo com a Reivindicação 4, em que o bloqueador de UVA orgânico é seleccionado do grupo que consiste em 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-(4- dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo, ácido 4-hidroxi-3-

metoxicinâmico, um alquil éster ramificado de ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico, ácido tereftalilideno-3,3'-dicânfora-10,10'-dissulfónico, 2-(2H- benzotriazolo-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil) oxi]disiloxanil]propil]-fenol, 2-etilhexil dimetoxibenzilidenodioxoimidazolidinapropionato, e 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona.

Lisboa, 9 de Fevereiro de 2012