

(19)



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de l'Économie

(11)

N° de publication :

LU501245

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(21)

N° de dépôt: LU501245

(51)

Int. Cl.:

A61K 9/70, A61K 47/10, A61K 47/14, A61K 47/32, A61K
31/196, A61P 19/02

(22)

Date de dépôt: 18/05/2021

(30)

Priorité:

20/05/2020 IT 10 2020 000011686

(72)

Inventeur(s):

PIZZOCARO Carlo - Italie

(43)

Date de mise à disposition du public: 15/02/2022

(74)

Mandataire(s):

OFFICE FREYLINGER S.A. - L-
8001 STRASSEN (Luxembourg)

(73)

Titulaire(s):

FIDIA FARMACEUTICI S.P.A - 35031 Abano
Terme (Italie)

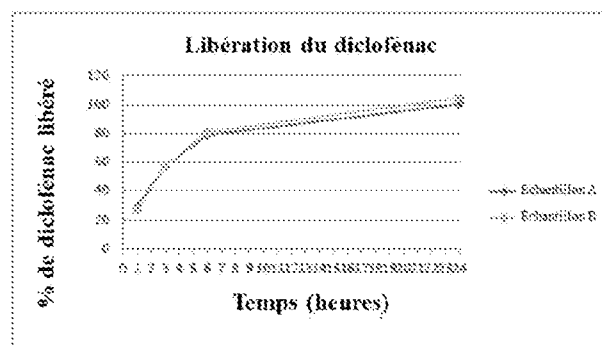
(54)

Emplâtre médical à libération lente.

(57)

L'invention concerne un emplâtre médical à libération lente, à base de diclofénac, en particulier un emplâtre médical à base de sel de sodium de diclofénac, dont la formulation permet la libération du principe actif de façon continue et à des concentrations localement actives sur le plan thérapeutique pendant 24 heures, ainsi qu'une matrice polymérique adhésive (PSA) pour être utilisé dans un emplâtre médical à base de sel de sodium de diclofénac.

[Fig 1]



Description

Titre : EEMPLÂTRE MÉDICAL À LIBÉRATION LENTE

DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention décrit un emplâtre médical à libération lente à base de diclofénac, en particulier un emplâtre médical à base de sel de sodium de diclofénac, dont la formulation permet la libération du principe actif de façon continue et à des concentrations localement actives sur le plan thérapeutique pendant 24 heures, ainsi qu'une matrice polymérique adhésive (PSA) pour utilisation dans un emplâtre médical à base de sel de sodium de diclofénac.

L'emplâtre est souple, flexible, il adhère parfaitement à la peau, ne se détache pas même lorsqu'il est appliqué sur une zone articulaire, il peut être retiré sans provoquer de douleur ou d'irritation. Ces caractéristiques, ainsi que le fait que l'emplâtre ne doit être remplacé qu'une fois toutes les 24 heures, le rendent particulièrement agréable pour le patient.

ART ANTERIEUR

La possibilité d'administrer des médicaments à travers la peau est connue depuis longtemps et est particulièrement intéressante car il s'agit d'un moyen d'administration non invasif, métaboliquement peu exigeant pour le corps et plus agréable pour le patient que les autres voies d'administration. Les patients peuvent en effet trouver un soulagement d'une douleur localisée sans nécessairement prendre des médicaments par voie orale ou par injection. Au fil du temps, de nombreux systèmes de libération adhésifs ont été développés qui, lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, libèrent le principe actif. Ces systèmes sont constitués généralement d'une matrice polymérique adhésive, appelée "Adhésif Sensible à la Pression" (PSA), qui contient, en dispersion ou en solution, le principe actif d'intérêt. La matrice est à son tour étalée sur un support et recouverte d'une couche protectrice, à retirer avant l'application. La matrice polymérique peut être de différents types, mais on utilise généralement des polymères acryliques et méthacryliques et leurs copolymères.

Dans la catégorie générique des systèmes de libération adhésifs décrits ci-dessus, on peut distinguer les patchs transdermiques et les emplâtres médicaux, définis dans les pharmacopées internationales comme des formes pharmaceutiques distinctes.

Les patchs transdermiques (Transdermal Patches, European Pharmacopoeia 5.0, 616) sont définis comme des préparations pharmaceutiques flexibles pour application

topique, ayant des formes et des tailles diverses, contenant un ou plusieurs principes actifs, à appliquer sur une peau saine : le principe actif est libéré progressivement et, après avoir traversé la peau, il atteint la circulation sanguine en quantité thérapeutiquement active. Les patchs transdermiques représentent donc une voie d'administration destinée à donner un effet systémique et, en fait, à titre d'exemple, on connaît dans l'art antérieur des patchs transdermiques à base de nicotine pour le sevrage tabagique, des patchs à base d'hormones sexuelles, généralement des œstrogènes, pour le syndrome de la ménopause ou des médicaments à base d'opiacés pour le traitement de la douleur chez les patients en phase terminale.

Comme déjà mentionné, il s'agit de patchs qui introduisent le médicament dans la circulation sanguine en quantité thérapeutiquement active, de sorte qu'il atteigne le site d'action spécifique. Leur utilisation constitue essentiellement une alternative aux voies d'administration systémiques plus classiques, telles que la voie orale et la voie d'injection.

Les emplâtres médicaux, en revanche, sont une autre chose qui, selon la définition (Medical Plasters, European Pharmacopoeia 5.0, 626), sont des préparations flexibles pour application topique, contenant un ou plusieurs principes actifs, à appliquer sur la peau, formulées de manière à maintenir le principe actif en contact étroit avec la peau, de sorte qu'il soit libéré lentement tout en restant concentré dans la zone d'application.

Dans ce cas, le principe actif ne pénètre donc pas dans la circulation sanguine, sauf à l'état de traces tout à fait minimales et non thérapeutiquement significatives, et agit exclusivement dans la zone dans laquelle il a été libéré. Les emplâtres médicaux définissent donc bien une voie d'administration topique à action locale et sont donc extrêmement utiles dans le traitement, même chronique, des douleurs articulaires ou musculaires localisées ; ils agissent en effet là où cela est nécessaire, sans passer dans la circulation sanguine, et évitent l'administration systémique de médicaments ayant un degré modéré de toxicité, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés de manière élective dans les maladies susmentionnées.

De nombreux emplâtres médicaux à usage topique à base de AINS sont décrits dans l'art antérieur, notamment de diclofénac qui, comme on le sait, est une molécule acide et peu soluble dans l'eau. La formulabilité du diclofénac, lorsqu'il doit être administré par application cutanée, est complexe : il faut s'assurer qu'il pénètre à

travers la peau en quantité suffisante pour maintenir des niveaux de concentration thérapeutiques au site d'administration.

Le principe actif doit donc traverser la corneum stratum, qui est une barrière hydrophobe, et être diffusé dans le tissu sous-jacent, caractérisé par des structures et des compartiments de nature à la fois hydrophobe et hydrophile. Le diclofénac sous sa forme acide, non dissociée, a un coefficient de partage extrêmement élevé : le coefficient de partage est le rapport des concentrations d'un composé dans un mélange de deux solvants non miscibles (hydrophobe/hydrophile) à l'équilibre. Il exprime donc le degré d'hydrophobie d'un composé : plus ce coefficient est élevé, plus le composé est hydrophobe. Cela signifie que le diclofénac sous forme acide, en vertu de son coefficient de partage, est capable de traverser facilement la corneum stratum de la peau, lui étant très semblable, mais, en raison de sa faible solubilité dans l'eau, il ne se diffuse pas avec la même facilité dans les tissus sous-jacents. Il est, par contre, capable de diffuser dans le tissu sous-jacent lorsqu'il est sous sa forme salinisée, moins hydrophobe, sachant toutefois que le degré d'hydrophobie est naturellement lié au type de sel considéré. Ceci explique pourquoi, en général, les produits pour application topique à base de diclofénac sont formulés avec du diclofénac diversement salinisé, indépendamment de la matrice PSA utilisée. La salinisation atténue en effet la nature hydrophobe de la molécule, lui conférant un caractère biphasique qui reproduit la nature biphasique de la peau dans son ensemble, assurant ainsi une pénétration appropriée et surtout permettant une formulabilité adéquate.

Dans le cadre de la présente invention, il convient de rappeler ce qui suit :

WO2006097149 qui décrit un patch transdermique dont la matrice PSA à base d'Eudragit® NE40 (poly(éthyl-acrylate, méthyl-méthacrylate) 2:1) libère divers principes actifs dans la circulation sanguine et, surtout lorsqu'il contient certains principes actifs, notamment l'oxybutynine, élimine le problème du rétrécissement de la matrice elle-même lors des phases de préparation du patch ;

WO2016059583 qui décrit un emplâtre médical dont la matrice PSA est composée de DuroTak® 387-2516/87-2516 (copolymère acrylique-acétate de vinyle, CAS 326602-88-4) et d'Eudragit® E100 (poly(butyl-méthacrylate, (2-diméthylaminoéthyl)méthacrylate, méthyl-méthacrylate) 1:2:1), dans des proportions spécifiques (50-60% : 6-16%) ; ce mélange s'est avéré garantir une forte adhérence à l'emplâtre, une excellente stabilité et une libération adéquate du principe actif qui y est

dispersé, en particulier le diclofénac, sous forme de sel de sodium, de sel d'hydroxyéthylpyrrolidine (également appelé épolamine) ou de sel de diéthylammonium (DEA). La concentration en diclofénac présente dans l'emplâtre, quel que soit le type de salinisation, varie de 8 à 20% et est en moyenne légèrement supérieure à 15%. La matrice ainsi formulée est cependant fortement hydrophobe et ralentit donc significativement la libération complète du principe actif ;

WO2012089256 qui décrit un emplâtre médical constitué d'une matrice PSA d'Eudragit® NE40 (poly(éthyl-acrylate, méthyl-méthacrylate) 2:1) à 30-55% et d'un ester d'acide citrique à 42-55% comme plastifiant, dans laquelle est dispersé le sel de diéthylammonium de diclofénac (DEA), qui est libéré de façon continue pendant une durée de 24 heures. Le choix du sel de diclofénac n'est pas fortuit car il a été démontré par les inventeurs eux-mêmes que, avec la même composition en termes de matrice, de principe actif et d'excipients, le sel DEA de diclofénac est libéré de manière constante, continue, prolongée et thérapeutiquement efficace pendant 24 heures ; le sel de sodium de diclofénac, au contraire, est libéré de manière minimale, absolument impropre à exercer l'effet pharmacologique désiré, que ce soit pendant 24 heures ou pour des intervalles de temps plus courts. Fondamentalement, il s'ensuit que le sel de sodium de diclofénac est absolument impropre à être inclus dans un emplâtre médical dont la matrice PSA est à base d'Eudragit® NE40 en formulation avec un ester d'acide citrique.

L'objectif de la présente invention est de surmonter les inconvénients et les problèmes précédemment indiqués qui caractérisent l'art antérieur.

Le demandeur a en effet découvert de manière surprenante que, à partir d'une matrice PSA d'éthylacrylate-méthacrylate de méthyle mélangée à des excipients appropriés, il est possible de préparer un emplâtre médical capable de libérer le sel de sodium de diclofénac de manière constante, continue et prolongée, à des doses localement actives sur le plan thérapeutique pendant 24 heures. La libération du sel de sodium de diclofénac présente un profil similaire à celui d'un produit leader du marché, comme cela sera démontré ci-après.

Ce résultat, qui est obtenu en ajoutant à la matrice un composant normalement utilisé comme antioxydant mais jamais utilisé aux fins décrites ici, représente une amélioration claire de l'art antérieur : un emplâtre médical de longue durée, facile à formuler, est en fait mis à disposition, pratiquement exempt de toxicité et d'effets

secondaires et agréable pour le patient, qui peut ne le remplacer qu'une seule fois en 24 heures.

RESUME DE L'INVENTION

La présente invention concerne un emplâtre médical comprenant

- une couche de base (support),
- une matrice "Adhésive Sensible à la Pression" (PSA),
- une couche d'enduction protectrice (revêtement),

dans lequel la matrice PSA comprend

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice ;
 - un agent plastifiant choisi parmi les esters d'acide citrique, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
 - du butylhydroxyanisole (BHA) à une concentration comprise entre 0,10 et 0,20 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- étant dispersé dans ladite matrice PSA
- un principe actif, qui est le diclofénac sodique, à une concentration comprise entre 1 et 20% en poids par rapport au poids sec de la matrice.

Il est précisé que le copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1 est disponible sur le marché en dispersion aqueuse à 30% ou 40% en poids de produit sec (respectivement Eudragit® NE30D et Eudragit® NE40D, Evonik Industries AG Technical Information).

Selon la présente invention, le demandeur revendique un emplâtre médical comprenant une matrice PSA, et la matrice PSA elle-même, comprenant

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice

l'intervalle de 40 à 49% en poids sec dudit copolymère se référant ainsi au poids du produit sec contenu dans la dispersion aqueuse telle que décrite ci-dessus. On préfère le copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1, en dispersion aqueuse à 40% en poids (Eudragit® NE40D).

Dans l'emplâtre médical selon la présente invention, la matrice "Adhésive Sensible à la Pression" (PSA) est appliquée par étalement sur la couche de base (support),

ladite matrice étant ensuite recouverte par la couche d'enduction protectrice (revêtement), à retirer avant application.

Le principal avantage de l'emplâtre médical contenant du sel de sodium de diclofénac selon la présente invention consiste en ce que, après application locale, il libère le principe actif pendant les 24 heures suivantes à des concentrations thérapeutiquement actives sur le site d'application. L'emplâtre est souple, flexible, adhère parfaitement à la peau, s'enlève sans causer de douleur ou d'irritation, maintient la stabilité du principe actif dans le temps et, en assurant son effet pharmacologique pendant 24 heures, améliore significativement la compliance du patient, qui devra remplacer l'emplâtre une seule fois par jour, et non deux fois ou plus.

La présente invention concerne également ledit emplâtre médical destiné à être utilisé dans le traitement à prise unique quotidienne de conditions douloureuses et inflammatoires affectant l'appareil locomoteur, comme par exemple l'arthrose, et ainsi que des traumatismes tels que les entorses, les déchirures musculaires, les contusions avec peau intacte, plus spécifiquement lorsqu'un effet localisé est souhaité et qu'il est préférable ou nécessaire d'éviter l'administration de médicaments analgésiques/anti-inflammatoires par voie orale ou par injection.

La présente invention concerne également une matrice polymérique adhésive (PSA) comprenant ou étant constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice ;
- un agent plastifiant choisi parmi les esters d'acide citrique, à une concentration comprise entre 40 et 49 % en poids par rapport au poids sec de la matrice, comme défini ci-dessus ;
- du butylhydroxyanisole (BHA) à une concentration comprise entre 0,10 et 0,20 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

ladite matrice PSA dans laquelle est dispersé

- un principe actif, qui est le diclofénac sodique, à une concentration comprise entre 1 et 20 % en poids par rapport au poids sec de la matrice.

L'emplâtre médical selon la présente invention comprend ou est constitué dans son intégralité de :

- une couche agissant comme une base (support), sur laquelle est uniformément étalée
- une matrice "Adhésive Sensible à la Pression" sur laquelle est dispersé
- le principe actif, cette matrice étant recouverte par
- une couche protectrice qui fait office de revêtement, à retirer avant l'application.

Le support est constitué d'un matériau souple et flexible, façonnable sous n'importe quelle forme et taille : on utilise en général une base polymère, en particulier du polyester. Dans l'emplâtre décrit ici, le support est un tissu non tissé non perforé 100% polyester, qui améliore l'adhésion à la peau et empêche la matrice adhésive, et avec elle le médicament dispersé, de s'échapper.

Le revêtement est une feuille de protection en papier monosilicone, qui peut être facilement retirée.

Le principe actif utilisé dans l'emplâtre médical selon la présente invention est le sel de sodium de diclofénac (DicloNa) ; comme déjà mentionné, le choix de saliniser le diclofénac est nécessaire, compte tenu des propriétés chimico-physiques de ce principe actif. En ce qui concerne le choix du sel, il est connu dans l'art antérieur que la nature du contre-ion avec lequel le diclofénac est salinisé est extrêmement importante : en particulier, il est essentiel que le sel maintienne une hydrophobie suffisante pour pouvoir passer à travers la corneum stratum de la peau, mais qu'il soit suffisamment hydrophile pour pouvoir être diffusé dans les couches sous-jacentes, en atteignant localement des concentrations thérapeutiquement actives, comme cela est requis pour un emplâtre médical. Les sels de diclofénac qui ont montré les meilleures performances dans ce sens sont les sels organiques avec des amines aliphatiques, tant linéaires que cycliques. Les sels de diclofénac avec des bases inorganiques, en particulier avec du potassium ou du sodium, sont au contraire moins adaptés à ce type d'application car ils ont des coefficients de partage très faibles, jusqu'à 3 000 fois inférieurs à ceux du diclofénac acide ; leur très grande hydrophilie limite donc fortement leur passage à travers la corneum stratum de la peau (Fini et al., 2012, *Pharmaceutics*, 4, 413-429).

En confirmation de cela, il existe sur le marché des produits à base de diclofénac pour application topique sous forme d'émulgel, dans lequel le principe actif est salinisé avec de la diéthylamine, qui est une amine linéaire (par exemple Voltaren Emulgel®), ou sous forme d'emplâtre médical, plus intéressant pour les objets de la présente

invention, dans lequel la salification a lieu avec de l'hydroxyéthylpyrrolidine, qui est une amine cyclique (par exemple l'emplâtre médical Flector®).

La possibilité d'utiliser le sel de sodium de diclofénac représente une nette amélioration par rapport à l'art antérieur en termes de traitement industriel et d'effets secondaires potentiels du produit final. En ce qui concerne l'aspect industriel, la synthèse du sel de sodium est réalisée très simplement et économiquement, sans l'utilisation de réactifs toxiques, sans la nécessité d'une élimination contrôlée des déchets de traitement. En ce qui concerne les effets secondaires potentiels du produit final, il est connu que les amines aliphatiques, notamment les amines cycliques, peuvent être toxiques ou du moins donner lieu très fréquemment à des phénomènes d'irritation, dus à la libération de l'amine en tant que telle ou de ses métabolites (Myers et al, 1997, *J Tox Subst Mech*, 16, 2 ; Greim et al, 1998, *Chemosphere*, 36, 271-295).

L'utilisation du sel de sodium de diclofénac élimine donc ces problèmes et rend l'emplâtre objet de l'invention également applicable à une peau sensible et facilement irritable, comme celle, par exemple, d'un patient âgé ou de sujets potentiellement allergiques ou atopiques.

La matrice PSA est composée d'une dispersion aqueuse de copolymères dérivant d'esters d'acides acrylique et méthacrylique, de préférence elle est composée d'Eudragit® NE40D (Evonik Industries), c'est-à-dire un copolymère de poly(éthyl-acrylate, méthyl-méthacrylate) dans un rapport de 2:1 en dispersion aqueuse à 40% en poids. On ajoute à ce copolymère un agent plastifiant choisi parmi les esters de l'acide citrique, de préférence un agent plastifiant qui est le citrate de tributyle ; on obtient ainsi une matrice similaire à celle décrite par exemple dans WO2012089256, déjà testée, sans succès, pour la libération du diclofénac sous la forme de sel de sodium.

Le demandeur a cependant découvert de manière surprenante que l'ajout à la matrice décrite ci-dessus de quantités minimales de butylhydroxyanisole (BHA) modifie significativement ses propriétés, permettant de libérer de manière constante, continue et prolongée le DicloNa qui y est dispersé, à des doses localement actives sur le plan thérapeutique, pendant une durée de 24 heures.

Le profil de libération est tout à fait comparable à celui d'un produit commercial largement utilisé comme emplâtre à prise unique quotidienne (Flector®), contenant du

sel de diclofénac d'hydroxyéthylpyrrolidine, donc un sel avec une amine cyclique, et une matrice PSA complètement différente (à base de gélatine, de polyvinylpyrrolidone, de carboxyméthylcellulose et d'autres polymères).

Le BHA est un ingrédient avec une action antioxydante et de conservation, largement utilisé dans l'industrie alimentaire, cosmétique et de l'alimentation animale pour éviter le rancissement des graisses qu'il contient. Il est également utilisé en pharmacie, comme excipient dans les formulations solides de principes actifs de nature lipidique, spécifiquement pour éviter l'oxydation et donc la perte, ou du moins la réduction, de l'activité pharmacologique : ils sont formulés avec le BHA, par exemple, l'isotrétinoïne, certaines statines et le kétoconazole (Braz J Pharm Sci, 2012, 48, 405-4015). Le BHA est également utilisé dans des formulations pharmaceutiques liquides, par exemple des injections, en présence de principes actifs instables.

Dans le cadre de la présente invention, le BHA est utilisé pour la première fois dans une composition solide à usage topique dépourvue de composants lipidiques et qui ne nécessite donc pas un antioxydant, assurant ainsi que, comme cela sera démontré ci-après, le diclofénac sodique dispersé dans la matrice PSA de l'emplâtre médical objet de l'invention est libéré de manière constante et continue pendant 24 heures, n'atteignant éventuellement le flux circulatoire qu'à l'état de traces, respectant ainsi la définition d'emplâtre médical.

Ce résultat est totalement inattendu et contraire aux enseignements de l'art antérieur.

L'évaluation de la libération du diclofénac est effectuée par le Test de Dissolution décrit dans les Pharmacopées Officielles, plus spécifiquement dans la présente application par le Test de Dissolution décrit dans la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 5.0, 2.9.4). En fonction des différentes formes pharmaceutiques à tester, les dispositifs pour la réalisation du Test de Dissolution se distinguent les uns des autres par le type de support dans lequel est placé le matériau à analyser. Les méthodes générales de réalisation du test sont les mêmes : brièvement, l'échantillon à analyser est placé dans un support approprié, lui-même inséré dans un récipient plus grand dans lequel est disposé un milieu (Milieu de Dissolution) chauffé à une température spécifique, qui entre en contact avec l'échantillon. Le médicament est progressivement transféré de l'échantillon au milieu de dissolution ; à intervalles réguliers, des fractions du milieu de dissolution sont recueillies et analysées afin de calculer la quantité de

médicament qui y est présente. L'analyse est généralement effectuée à l'aide d'un spectroscope ou d'une chromatographie liquide à haute pression (CLHP), le plus souvent par CLHP. Dans le Test de Dissolution, il est essentiel d'opérer en condition sink, c'est-à-dire avec de grands volumes de milieu de dissolution : ce n'est qu'ainsi qu'il est possible, en effet, d'éviter que le degré de dissolution du principe actif soit inférieur à la dissolution réelle, en raison de l'augmentation progressive de la concentration dans le milieu récepteur qui, s'il est en petits volumes, s'approche rapidement de la saturation.

La matrice PSA de l'emplâtre médical selon la présente invention comprend ou est constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice, tel que défini ci-dessus ;
- un agent plastifiant choisi parmi les esters de l'acide citrique, à une concentration comprise entre 40 et 49 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du butylhydroxyanisole (BHA) à une concentration comprise entre 0,10 et 0,20 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

ladite matrice PSA dans laquelle est dispersé

- un principe actif, qui est le diclofénac sodique, à une concentration comprise entre 1 et 20 % en poids par rapport au poids sec de la matrice.

De préférence, les esters de l'acide citrique sont choisis parmi le citrate de triéthyle, le citrate d'acétyle triéthyle, le citrate d'acétyle tributyle, le citrate de tributyle, plus préférablement l'ester est le citrate de tributyle.

De préférence, la composition de la matrice PSA de l'emplâtre médical selon la présente invention comprend ou est constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1 en dispersion aqueuse à 40% en poids, à une concentration comprise entre 45 et 48% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice, tel que défini ci-dessus ;
- l'agent plastifiant est le citrate de tributyle, à une concentration comprise entre 45 et 48% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du BHA à une concentration comprise entre 0,13 et 0,18% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

le diclofénac sodique étant dispersé dans ladite matrice de PSA à une concentration comprise entre 5 et 10 % en poids par rapport au poids sec de la matrice.

Les concentrations sont toujours exprimées en poids par rapport au poids sec de la matrice ; comme l'effet pharmacologique est exercé par le diclofénac sodique seul dispersé dans la matrice PSA, comme la concentration de cette dernière varie en fonction de la quantité de principe actif à insérer dans l'emplâtre, les quantités de copolymère et de plastifiant varieront par conséquent également, pour compléter 100% de la composition finale.

De manière encore plus préférée, la composition de la matrice PSA de l'emplâtre médical selon la présente invention comprend ou est constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1 en dispersion aqueuse à 40% en poids, à une concentration égale à 46,3% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice, tel que défini ci-dessus ;
- du citrate de tributyle, à une concentration égale à 46,3% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du BHA, à une concentration égale à 0,15 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

le diclofénac sodique étant dispersé dans ladite matrice de PSA à une concentration égale à 7,25 % en poids par rapport au poids sec de la matrice.

Le procédé de préparation de l'emplâtre médical objet de l'invention, contenant du diclofénac sodique (DicloNa) dispersé dans la matrice PSA décrite ci-dessus, comprend différentes phases qui peuvent être résumées comme suit :

- mélange de l'agent plastifiant choisis et du BHA jusqu'à dissolution ;
- ajout du DicloNa et mélange jusqu'à dissolution ;
- ajout du copolymère neutre choisi à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1 en dispersion aqueuse et mélange jusqu'à dispersion totale ;
- versement de la masse de la matrice PSA/DicloNa sur un revêtement temporaire ;
- séchage de la masse et de son couplage avec le support ;
- remplacement du revêtement provisoire par le revêtement définitif ;
- découpe des emplâtres à la taille souhaitée ;
- insertion de chaque emplâtre dans son conditionnement primaire.

Quelques exemples sont fournis pour mieux illustrer les buts et avantages de la présente invention, qui ne limitent cependant en rien la portée des revendications.

Exemple 1

Préparation d'un emplâtre médical contenant 140 mg de DicloNa

Les ingrédients pour la préparation de chaque emplâtre médical ayant des dimensions de 140x100mm contenant 140 mg de diclofénac sodique sont :

Ingrédients	mg/emplâtre	%
Diclofénac sodique	140	7,25
Eudragit® NE40D	894,5	46,3
(poids sec correspondant à 2236,38 mg en poids humide)		
Citrate de tributyle (TBC)	894,5	46,3
(Proviplast 2604 - Proviron)		
Hydroxyanisole butylé (BHA)	2,9	0,15

Procédé

Le TBC et le BHA ont été mélangés sous agitation et sous vide pendant environ 15 minutes, jusqu'à ce qu'ils soient complètement dissous. Le diclofénac sodique a ensuite été ajouté au mélange, en agitant sous vide jusqu'à dissolution complète, à une température ne dépassant pas 25°C. On a ensuite ajouté de l'Eudragit® NE40D, en agitant rapidement pendant environ 1 minute, puis en passant à une agitation moyenne pendant 10 minutes et enfin en réduisant la vitesse d'agitation au minimum et en la maintenant pendant 2 heures, à une température non supérieure à 25°C, en continuant à opérer sous vide.

La masse a enfin été laissée au repos pendant 8 heures, en continuant à opérer sous vide.

La masse ainsi obtenue a été étalée sur un *revêtement* provisoire en polyester siliconé, et placée dans un séchoir à ventilation forcée pendant 5 minutes pour sécher, dans un gradient de température allant de 65 à 115°C. Le produit ainsi obtenu a ensuite été couplé par compression avec le *support* en polyester 100% non tissé et le *revêtement* temporaire a ensuite été remplacé par le *revêtement* définitif, constitué de papier monosilicone, les emplâtres ont ensuite été découpés au format souhaité (140x100mm) avec l'emballage primaire final des emplâtres ainsi obtenus.

Exemple 2

Libération du diclofénac (test de dissolution)

La libération du diclofénac à partir des emplâtres médicaux de la présente invention a été évaluée avec le *Test de Dissolution*, en utilisant comme comparaison un produit commercial qui libère le principe actif dans les 24 heures. Le produit de référence est le Flector® (lot 1506031), qui contient 180 mg de sel d'hydroxyéthylpyrrolidine de diclofénac correspondant à 140 mg de diclofénac sodique.

Le principe actif qui exerce l'activité pharmacologique et dont la libération doit être évaluée est le diclofénac et non son sel, quel qu'il soit.

Le *Test de Dissolution* est réalisé comme décrit dans la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 5.0, 2.9.4), avec la méthode du cylindre rotatif, en utilisant comme *Milieu de Dissolution* un tampon phosphate en solution saline avec un pH = 7,4 (PBS - Ph. Eur. 4.1.3), dans les conditions opératoires suivantes :

Volume du <i>Milieu de Dissolution</i>	900 ml
Température	32°C ± 0.5°C
Vitesse de rotation	100 rpm (révolutions/minute)
Temps d'échantillonnage	1, 3, 6, 24 heures
Quantité prélevée	2 ml

L'analyse du milieu prélevé a été effectuée avec un équipement CLHP (Agilent 1100), selon ce qui est connu des personnes compétentes dans le domaine.

L'échantillon A est l'emplâtre préparé selon l'exemple 1, tandis que l'échantillon B est le Flector®.

Une portion de 20 cm² (2x10 cm) a été découpée de chaque échantillon et, sans enlever le *revêtement* protecteur, a été appliquée sur la surface externe du cylindre avec du ruban adhésif double face, de manière à exposer au *Milieu de Dissolution* la surface contenant la matrice PSA et le diclofénac qui y est dispersé, et de manière à ce que le grand axe de la portion d'emplâtre corresponde parfaitement à la circonférence du cylindre. Lorsque la température du *Milieu de Dissolution* a atteint la valeur attendue, le *revêtement* protecteur a été enlevé, l'échantillon a été recouvert d'une membrane de Cuprophane, dépassant la taille de l'échantillon d'au moins 1 cm, et fixé avec du ruban adhésif ; le cylindre a finalement été immergé dans le milieu et immédiatement mis en rotation à la vitesse prescrite. Aux intervalles établis, un échantillon de 2 ml a été prélevé dans une zone intermédiaire entre la surface du *Milieu*

de *Dissolution* et le bord supérieur du cylindre. Le volume prélevé a été immédiatement remplacé par un volume égal de *Milieu de Dissolution* frais.

Les valeurs de dissolution et le profil relatif sont présentés respectivement dans le tableau 1 suivant et dans le graphique de la figure 1.

[Tableau 1]

Temps (heures)	Échantillon A	Échantillon B
	% Diclofénac libéré	% Diclofénac libéré
1	29,66	27,35
3	57,38	57,34
6	78,67	80,75
24	100,24	104,66

Il est évident que le diclofénac présent dans l'échantillon A a un profil de libération absolument comparable au diclofénac contenu dans le produit Flector® (échantillon B), un produit de référence parmi les emplâtres médicaux de longue durée.

L'échantillon A, en particulier l'emplâtre médical objet de l'invention, libère donc le diclofénac à partir de son sel de sodium de manière constante, continue et progressive sur 24 heures, ce qui permet d'exercer efficacement son effet pharmacologique.

Ces données sont assez surprenantes car elles montrent que

- en partant d'une matrice PSA qui est connue pour libérer de manière adéquate le sel de diéthylamine du diclofénac, mais pas le sel de sodium de diclofénac et
- en utilisant le sel de sodium de diclofénac, dont on sait qu'il ne convient pas à l'utilisation dans les emplâtres médicaux

en ajoutant du BHA à la formulation de la matrice PSA, c'est-à-dire une substance connue pour ses propriétés antioxydantes non nécessaires ici, on obtient un emplâtre médical qui

- libère le principe actif de manière constante, continue, prolongée, à des doses localement actives sur le plan thérapeutique pendant une durée de 24 heures, et peut ainsi être remplacé qu'une seule fois par jour par la personne qui l'utilise ;
- ne contient pas d'amines aliphatiques linéaires ni d'amines cycliques, et ne provoque donc pas d'exposition au risque de phénomènes toxiques ou irritatifs, et peut donc également être appliqué sur une peau sensible ou facilement irritée ;

BL-5379

LU501245

- est pratique sur le plan industriel, car le procédé de préparation du sel de sodium est rapide, économique et n'implique pas l'élimination contrôlée des déchets de traitement.

Revendications

1. Emplâtre médical comprenant :

- une couche de base (support),
- une matrice "Adhésive Sensible à la Pression" (PSA),
- une couche d'enduction protectrice (revêtement),

dans lequel la matrice PSA comprend ou est constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice ;
- un agent plastifiant choisi parmi les esters d'acide citrique, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du butylhydroxyanisole (BHA) à une concentration comprise entre 0,10 et 0,20 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

ladite matrice PSA dans laquelle est dispersé

- un principe actif, qui est le diclofénac sodique, à une concentration comprise entre 1 et 20% en poids par rapport au poids sec de la matrice.

2. Emplâtre médical selon la revendication 1, dans lequel les esters d'acide citrique sont choisis parmi le citrate de triéthyle, le citrate d'acétyl triéthyle, le citrate d'acétyl tributyle, le citrate de tributyle, de préférence l'ester est le citrate de tributyle.

3. Emplâtre médical selon une ou plusieurs des revendications précédentes, dans lequel la matrice PSA comprend ou est constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1 en dispersion aqueuse à 40% en poids, à une concentration comprise entre 45 et 48% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice ;
- un agent plastifiant qui est le citrate de tributyle, à une concentration comprise entre 45 et 48% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du BHA dans une concentration comprise entre 0,13 et 0,18% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

le diclofénac sodique étant dispersé dans ladite matrice PSA, à une concentration comprise entre 5 et 10 % en poids par rapport au poids sec de la matrice.

4. Emplâtre médical selon une ou plusieurs des revendications précédentes, dans lequel la matrice PSA comprend ou est constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1 en dispersion aqueuse à 40% en poids, à une concentration égale à 46,3% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice ;
- du citrate de tributyle, à une concentration égale à 46,3% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du BHA à une concentration égale à 0,15 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

le diclofénac sodique étant dispersé dans ladite matrice PSA, à une concentration égale à 7,25 % en poids par rapport au poids sec de la matrice.

5. Emplâtre médical selon une ou plusieurs des revendications précédentes, dans lequel la couche de base (support) est constituée d'un tissu non tissé non perforé 100% polyester.

6. Emplâtre médical selon une ou plusieurs des revendications précédentes, dans lequel la couche d'enduction protectrice (revêtement) est une feuille de protection en papier monosilicone.

7. Emplâtre médical selon une ou plusieurs des revendications précédentes, destiné à être utilisé dans le traitement à prise unique quotidienne de conditions douloureuses et inflammatoires affectant l'appareil locomoteur, comme par exemple l'arthrose, ainsi que des traumatismes tels que les entorses, les déchirures musculaires, les contusions avec peau intacte.

8. Matrice polymérique adhésive (PSA) comprenant ou étant constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice ;
- un agent plastifiant choisi parmi les esters d'acide citrique, à une concentration comprise entre 40 et 49% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du butylhydroxyanisole (BHA) à une concentration comprise entre 0,10 et 0,20 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

ladite matrice PSA dans laquelle est dispersé

- un principe actif, qui est le diclofénac sodique, à une concentration comprise entre 1 et 20% en poids par rapport au poids sec de la matrice.

9. Matrice polymérique adhésive (PSA) selon la revendication 8, dans laquelle les esters sont choisis parmi le citrate de triéthyle, le citrate d'acétyle triéthyle, le citrate d'acétyle tributyle, le citrate de tributyle, de préférence l'ester est le citrate de tributyle.

10. Matrice polymérique adhésive (PSA) selon la revendication 8, comprenant ou constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1 en dispersion aqueuse à 40% en poids, à une concentration comprise entre 45 et 48% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice ;
- un agent plastifiant qui est le citrate de tributyle, à une concentration comprise entre 45 et 48% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du BHA à une concentration comprise entre 0,13 et 0,18% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

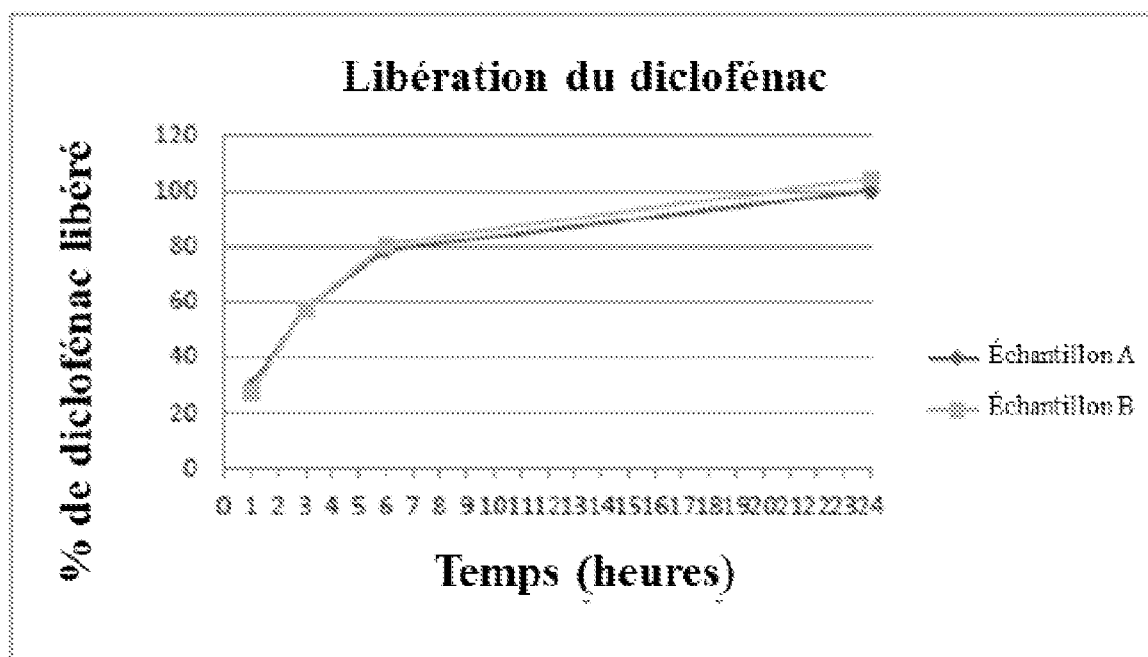
le diclofénac sodique étant dispersé dans ladite matrice PSA, à une concentration comprise entre 5 et 10 % en poids par rapport au poids sec de la matrice.

11. Matrice polymérique adhésive (PSA) selon la revendication 8, comprenant ou étant constituée de :

- un copolymère neutre à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle dans un rapport 2:1 en dispersion aqueuse à 40% en poids, à une concentration égale à 46,3% en poids sec par rapport au poids sec de la matrice ;
- du citrate de tributyle, à une concentration égale à 46,3% en poids par rapport au poids sec de la matrice ;
- du BHA à une concentration égale à 0,15 % en poids par rapport au poids sec de la matrice ;

le diclofénac sodique étant dispersé dans ladite matrice PSA, à une concentration égale à 7,25 % en poids par rapport au poids sec de la matrice.

[Fig 1]



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

LU501245

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P1883PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2021/054261	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 May 2021 (18-05-2021)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 20 May 2020 (20-05-2020)
Applicant FIDIA FARMACEUTICI S.P.A.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☐ the international application in the language in which it was filed
☒ a translation of the international application into EN, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SLOW-RELEASE MEDICAL PLASTER

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2021/054261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/70 A61K47/10 A61K47/14 A61K47/32 A61K31/196
 A61P19/02 A61P21/00 A61P29/00

LU501245

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015/202171 A1 (HATANAKA EISUKE [JP] ET AL) 23 July 2015 (2015-07-23) page 1, paragraphs 9,10 page 1, paragraph 13 - page 2, paragraph 14 page 2, paragraph 30 page 2, paragraph 32 - page 3, paragraph 33 page 3, paragraphs 37,40 page 4, paragraph 45 claims 1-3	1-11
A	WO 2012/089256 A1 (PHARMAFILM S R L [IT]; CILURZO FRANCESCO [IT]; MINGHETTI PAOLA [IT]) 5 July 2012 (2012-07-05) cited in the application the whole document ----- -/-	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 July 2021

Date of mailing of the international search report

23/07/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gómez Gallardo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/054261

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	LU501245
A	CN 1 489 996 A (BENGBU FENGYUAN MEDICAL SCIENC [CN]) 21 April 2004 (2004-04-21) page 4; example 1 -----	1-11	
A	EP 0 950 408 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KK [JP]) 20 October 1999 (1999-10-20) page 2, paragraph 14 - page 3, paragraph 21 page 3, paragraph 28 claims 1-5 -----	1-11	
A	JP H09 208463 A (TSUMURA & CO) 12 August 1997 (1997-08-12) page 6; example 1 -----	1-11	
A	WO 2012/160125 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 29 November 2012 (2012-11-29) page 1, paragraph 2 page 1, paragraph 4 - page 2, paragraph 3 page 12, paragraph 4 page 13 - page 15; examples 1-6,8-11 claims 1-12 -----	1-11	
A	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 -----	1-11	
A	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 -----	1-11	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/054261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	LU501245
US 2015202171	A1	23-07-2015	CN 104379139 A	25-02-2015
			EP 2865378 A1	29-04-2015
			ES 2656949 T3	01-03-2018
			HU E037454 T2	28-08-2018
			JP 5758050 B2	05-08-2015
			JP WO2013191128 A1	26-05-2016
			KR 20150023758 A	05-03-2015
			PT 2865378 T	15-01-2018
			TW 201406411 A	16-02-2014
			US 2015202171 A1	23-07-2015
			WO 2013191128 A1	27-12-2013

WO 2012089256	A1	05-07-2012	BR 112013016998 A2	25-10-2016
			CN 103384533 A	06-11-2013
			EA 201390980 A1	29-11-2013
			EP 2658576 A1	06-11-2013
			WO 2012089256 A1	05-07-2012

CN 1489996	A	21-04-2004	NONE	

EP 0950408	A1	20-10-1999	AU 708584 B2	05-08-1999
			CA 2265893 A1	28-01-1999
			DE 69801893 T2	25-04-2002
			DK 0950408 T3	28-01-2002
			EP 0950408 A1	20-10-1999
			ES 2167910 T3	16-05-2002
			HK 1020675 A1	19-05-2000
			JP 4181232 B2	12-11-2008
			JP H1135458 A	09-02-1999
			KR 20000068581 A	25-11-2000
			US 6262121 B1	17-07-2001
			WO 9903461 A1	28-01-1999

JP H09208463	A	12-08-1997	NONE	

WO 2012160125	A1	29-11-2012	AU 2012260904 A1	21-11-2013
			BR 112013030365 A2	29-11-2016
			CA 2835716 A1	29-11-2012
			CN 103533927 A	22-01-2014
			EP 2714019 A1	09-04-2014
			JP 2014515365 A	30-06-2014
			KR 20140027319 A	06-03-2014
			RU 2013157834 A	10-07-2015
			US 2014100285 A1	10-04-2014
			WO 2012160125 A1	29-11-2012
