



Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0408457-8

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0408457-8

(22) Data do Depósito: 18/03/2004

(43) Data da Publicação do Pedido: 30/09/2004

(51) Classificação Internacional: A61K 31/192; A61K 31/196; A61K 31/407; A61K 9/70; A61K 47/12; A61K 47/34; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: JP 2003-074117 de 18/03/2003.

(54) Título: EMPLASTRO ADESIVO CONTENDO AGENTE ANTIINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAL

(73) Titular: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC., Companhia Japonesa. Endereço: 408, Tashirodaikanmachi, Tosu-Shi, Saga 841-0017, JAPÃO(JP)

(72) Inventor: YASUNORI TAKADA; KOJI TANAKA; KIYOMI TSURUDA.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 27/11/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 27/11/2018

Assinado digitalmente por:
Alexandre Gomes Ciancio

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "EMPLASTRO
ADESIVO CONTENDO AGENTE ANTIINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAL".

5 A presente invenção refere-se a um emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal.

Técnica de Fundamento

10 Muitos emplastos adesivos transdérmicos são conhecidos por fornecerem um agente antiinflamatório não-esteroidal por meio de absorção pela pele, entretanto eles têm um problema em que a estabilidade em armazenagem de agentes antiinflamatórios não-esteroidais, e em particular agentes antiinflamatórios não-esteroidais contendo um grupo de carboxila ou seus sais foi baixa.

15 Para este propósito, no Pedido Internacional nº WO 96/08245, um emplastro adesivo é descrito, em que um agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo de ácido carboxílico na molécula é combinado com um material de base compreendendo um copolímero de bloco de estireno-isopreno-estireno e poliisobutileno como um polímero de base, L-mentol como um solvente, um derivado de éster de rosina como um aderente, parafina líquida como um plasticizante, e sal de metal de ácido graxo
 20 como um inibidor de esterificação que previne a esterificação do agente antiinflamatório não-esteroidal com L-mentol, é proposto. Além disso, no Pedido de Patente Não-Examinado Japonês nº 2002-226366, um emplastro adesivo onde um óxido de metal é misturado como um inibidor de esterificação que previne a esterificação de um agente antiinflamatório não-esteroidal tendo
 25 um grupo de ácido carboxílico na molécula com L-mentol, é proposto. Também, no Pedido de Patente Não-Examinado Japonês nº 2002-193793 é proposto estabilizar um agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo de ácido carboxílico na molécula, dissolvendo-o em uma glicerina e um glicol tendo de 3 a 30 átomos de carbono.

30 Entretanto, os inventores descobriram que, mesmo no caso de emplastos adesivos da técnica anterior descritos nas referências supracitadas, se eles contiverem um agente antiinflamatório não-esteroidal compre-

endendo um grupo de carboxila ou seus sais tendo uma baixa estabilidade em armazenagem como o ingrediente farmacológico, a estabilidade em armazenagem foi também ruim sob condições severas tais como uma temperatura de 40°C ou mais.

5 É portanto um objetivo da presente invenção, que foi concebido em vista dos problemas supracitados, para fornecer um emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo de carboxila ou seus sais como um ingrediente farmacológico, onde a estabilidade em armazenagem a longo prazo é excelente mesmo sob condições severas,
10 tais como uma temperatura de 40°C ou mais.

Os inventores, como um resultado de estudos intensivos focados na obtenção do objetivo acima, descobriram que contendo um polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1000 ou mais em um emplastro adesivo contendo o agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo
15 de carboxila ou seu sal, não apenas teve um solubilidade do agente antiinflamatório não-esteroidal melhorada, porém a estabilidade em armazenagem a longo prazo sob condições severas foi notavelmente realçada, e desse modo alcançada na presente invenção.

A presente invenção portanto fornece um emplastro adesivo
20 contendo um suporte e uma camada adesiva laminada sobre o suporte, onde um agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo de carboxila ou seu sal e polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1000 ou mais são contidos na camada adesiva.

O emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-
25 esteroidal da invenção tem excelente estabilidade em armazenagem a longo prazo mesmo sob condições severas tal como uma temperatura elevada de 40°C ou mais. Além disso, as propriedades de liberação do agente antiinflamatório não-esteroidal são excelentes. A razão para a obtenção destes efeitos não está totalmente clara, porém pode ser que devido a conter polietileno glicol na camada abrasiva e compor o peso molecular do glicol 1000
30 ou mais, o agente antiinflamatório não-esteroidal pode ser satisfatoriamente disperso na camada adesiva, e sua solubilidade pode ser ajustada para in-

cluir-se em uma faixa adequada. Além disso, o polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1000 ou mais, tem menos grupos de hidroxila por peso unitário do que o polietileno glicol de baixo peso molecular (peso molecular médio em torno de 200 a 600), porém além disso, a mobilidade de moléculas na camada adesiva é baixa, o que provavelmente estabiliza o agente antiinflamatório não-esteroidal.

O emplastro adesivo da invenção preferivelmente também contém um sal de metal de ácido graxo na camada adesiva. Este sal de metal de ácido graxo é mais preferivelmente pelo menos uma porção selecionada de entre um grupo compreendendo undecilenato de zinco, estearato de zinco, estearato de alumínio, estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearato de sódio, palmitato de zinco, miristato de zinco, miristato de magnésio, laurato de zinco e laurato de sódio, e entre estes, o estearato de zinco é o mais preferido.

No emplastro adesivo da invenção, o agente antiinflamatório não-esteroidal é preferivelmente pelo menos uma porção selecionada entre um grupo compreendendo cetoprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, cetorolac, felbinac ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, e mais preferivelmente pelo menos uma porção selecionada entre um grupo compreendendo diclofenaco e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

É particularmente preferido que o emplastro adesivo da invenção contenha de 1 a 25% em massa de pelo menos uma porção selecionada entre um grupo compreendendo diclofenaco e seus sais farmacologicamente aceitáveis, de 1 a 6% em massa de polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1000 ou mais, e de 1 a 6% em massa do sal de metal de ácido graxo supracitado.

Melhor Modo de Realizar a Invenção

A seguir, alguns aspectos adequados do emplastro adesivo contendo o agente antiinflamatório não-esteroidal da invenção serão descritos.

O emplastro adesivo da invenção compreende um suporte, e uma camada adesiva (camada adesiva sensível à pressão) laminada sobre o suporte, e pode também ter uma película destacável laminada, que pode ser descola-

da quando o emplastro é empregado. A camada adesiva do emplastro adesivo da invenção contém um agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo carboxila ou seu sal, e polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1000 ou mais.

5 Primeiro, a camada adesiva no emplastro adesivo contendo o agente antiinflamatório não-esteroidal da invenção será descrito. A camada adesiva da invenção, em adição a um material de base adesivo, contém o agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo carboxila ou seu sal, e polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1000 ou mais.

10 O material de base adesivo de acordo com as invenção pode por exemplo ser copolímero de bloco de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloco de estireno-butadieno-estireno, borracha de estireno-isopreno, borracha de estireno-butadieno, poliisopreno, poliisobutileno, borracha de polibutadieno, borracha de silicone, um polímero acrílico (pelo me-
15 menos dois copolímeros selecionados entre acrilato de butila, acrilato de 2-etilhexila, acetato de vinila, metacrilato, acrilato de hidroxietila, metacrilato de glicidila, acrilato de metoxietila e ácido acrílico), borracha natural e borra-
20 cha de poliuretano. Entre estes, o copolímero de bloco de estireno-isopreno-estireno e poliisobutileno são preferidos do ponto de vista das propriedades de coesão, resistência à ação das intempéries, antienvelhecimento e resis-
tência ao reagente, e a mistura de copolímero de bloco de estireno-isopreno-estireno e poliisobutileno é particularmente preferida.

Este copolímero de bloco de estireno-isopreno-estireno pode por exemplo ser Califlex TR-1107, TR-1111, TR-1112, TR-1117 (nome do pro-
25 duto, Shell Chemicals Ltd.), Quintac 3530, 3421, 3570C (nome do produto, Nippon Zeon Ltd.), JSR SIS-5229, 5002 (nome do produto, Japan Synthetic Rubber Ltd.), Kraton D-KX401CS, D-1107CU (nome do produto, Shell Che-
micals Ltd.) e Solpreno 428 (nome do produto, Philips Petroleum Ltd.), dos
quais um pode ser empregado sozinho ou dois ou mais podem ser empre-
30 gados em combinação. A proporção de combinação do copolímero de bloco de estireno-isopreno é preferivelmente de 5 a 40% em massa e mais prefe-
rivelmente de 10 a 35% em massa da camada adesiva total (material adesi-

vo). Se esta proporção de combinação for menor do que o limite inferior supra citado, as propriedades de coesão e retenção da forma do material de base diminuem, ao passo que por outro lado, se ela exceder o limite superior supracitado, a coesão aumenta, enquanto que a forças adesiva e eficiência de funcionamento tendem à diminuir.

O poliisobutileno pode por exemplo ser Oppanol B-3, B-10, B-15, B-50, B-100, B-200 (nome do produto, BASF Ltd.), Vistanex LM-MS, LM-MH, MML-80, LLM-100, LLM-120, LLM-140 (nome do produto, Exxon Ltd.) ou Tetrax 3T, 4T, 5T, 6T (nome do produto, Nippon Petrochemicals Ltd.), dos quais um pode ser empregado sozinho, ou dois ou mais podem ser empregados em combinação. A proporção de combinação do poliisobutileno é preferivelmente de 1 a 25% em massa e mais preferivelmente de 2 a 20% em massa da camada adesiva total (material adesivo). Se esta proporção de combinação for menor do que o limite superior supracitado, a força adesiva do material de base diminui, ao passo que por outro lado se ela exceder o limite superior supracitado, as propriedades de retenção da forma do material de base durante armazenagem a longo prazo diminuem.

O agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo carboxila ou seu sal é misturado como um ingrediente farmacológico juntamente com o material de base adesivo supracitado na camada adesiva de acordo com a presente invenção. Este agente antiinflamatório compreende um agente antiinflamatório tendo um grupo carboxila (por exemplo, indmetacina, cetoprofeno, flurbiprofeno, felbinac, diclofenaco, loxoprofeno, cetorolac), e um agente antiinflamatório onde o átomo de hidrogênio do grupo carboxila é substituído por um sal farmacologicamente aceitável. Entre estes, cetoprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, cetorolac, felbinac e seus sais farmacologicamente aceitáveis são preferidos, e cetoprofeno, diclofenaco e seus sais farmacologicamente aceitáveis são particularmente preferidos. Os compostos que formam sais farmacologicamente aceitáveis das medicações supracitadas incluem metais de álcali, metais alcalino-terrosos e compostos de amônio, especificamente sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônia, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, tetrametilamônio, monoetanolamina, dieti-

anolamina e trietanolamina.

A proporção da mistura do agente antiinflamatório não-esteroidal na camada adesiva de acordo com a invenção particularmente não é limitada, porém cerca de 0,5-30% em massa da camada adesiva total é comum, e se o diclofenaco ou seu sal farmacologicamente aceitável (em particular, diclofenaco de sódio) é empregado, de 1-25% em massa da camada adesiva total é preferido. Se a proporção da mistura do agente antiinflamatório é menor do que o limite máximo supracitado, uma ação farmacológica suficiente não é obtida, ao mesmo tempo em que por outro lado se a proporção da mistura excede ao limite máximo supracitado, os efeitos adversos, tal como irritação na pele, devido a superdosagem podem ocorrer, e é também desvantajoso do ponto de vista econômico. Um desses agentes antiinflamatórios não-esteroidais pode ser empregado, ou dois ou mais podem ser empregados em combinação.

A camada adesiva de acordo com a invenção contém polietileno glicol que atua como um solvente para o agente antiinflamatório não-esteroidal supracitado tendo um grupo de carboxila ou seu sal. Ao mesmo tempo em que o polietileno glicol empregado como um solvente e a técnica anterior tiveram um peso molecular médio de cerca de 200-600, o polietileno glicol empregado na presente invenção tem um peso molecular médio de 1000 ou mais e preferivelmente 1500-20.000. Se o peso molecular médio do polietileno glicol é menor do que 1000, a estabilidade de armazenamento em longo prazo sob condições severas de armazenamento diminui. Por outro lado, se o peso molecular médio do polietileno glicol excede a 20.000, a afinidade com a medicação aumenta e as propriedades de liberação diminuem. O realce da estabilidade de armazenamento em longo prazo devido ao polietileno glicol supracitado é bem-manifestado no caso do agente antiinflamatório não-esteroidal supracitado tendo um grupo de carboxila ou seu sal, e melhor manifestado no caso de diclofenaco ou sais farmacologicamente aceitáveis deste (em particular, diclofenaco de sódio).

A proporção da mistura do polietileno glicol na camada adesiva de acordo com a invenção não é particularmente limitada, porém é geral-

mente da ordem de 0,5 - 20% em massa da camada adesiva total, e se o diclofenaco ou sais farmacologicamente aceitáveis deste (em particular, diclofenaco de sódio) são empregados como ingredientes farmacológicos, a proporção da mistura desses polietileno glicóis é preferivelmente 1-6% em massa da camada adesiva total. Se a proporção da mistura do polietileno glicol é menor do que o limite mínimo supracitado, a solubilidade no material de base da medicação diminui e os cristais facilmente se separam, ao mesmo tempo em que por outro lado se a proporção da mistura excede ao limite máximo supracitado, o polietileno glicol é excessivo o que induz à diminuição da força adesiva e absorção transdérmica. Um desses polietileno glicóis pode ser empregado sozinho, ou dois ou mais podem ser empregados em combinação.

Além do polietileno glicol e agente antiinflamatório não-esteroidal supracitados, um sal de metal de ácido graxo é preferivelmente misturado com a camada adesiva de acordo com a invenção. Este sal de metal de ácido graxo funciona como um estabilizador, e misturando-se o sal de metal de ácido graxo, a estabilidade da camada adesiva é também realçada. Este sal de metal de ácido graxo é pelo menos uma porção selecionada dentre um grupo compreendendo undecilenato de zinco, estearato de zinco, estearato de alumínio, estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearato de sódio, palmitato de zinco, miristato de zinco, miristato de magnésio, laurato de zinco e laurato de sódio, e entre esses, estearato de zinco é o mais preferido. O efeito estabilizador do sal de metal de ácido graxo supracitado é bem-manifestado no caso do agente antiinflamatório não-esteroidal supracitado tendo um grupo de carboxila ou sal, porém é mais pronunciado no caso de diclofenaco ou seus sais farmacologicamente aceitáveis (em particular, diclofenaco de sódio).

A proporção da mistura do sal de metal de ácido graxo na camada adesiva de acordo com a invenção não é particularmente limitada, porém é geralmente da ordem de 0,5-10% em massa da camada adesiva total, e se o diclofenaco ou seu sal farmacologicamente aceitável (preferivelmente diclofenaco de sódio) é empregado como o ingrediente farmacoló-

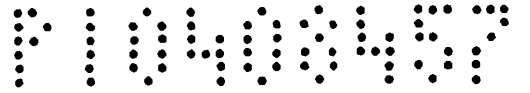


16

gico, a proporção da mistura do sal de metal de ácido graxo (preferivelmente estearato de zinco) é preferivelmente 1-6% em massa da camada adesiva total. Se a proporção da mistura do sal de metal de ácido graxo é menor do que o limite mínimo supracitado, o efeito estabilizante do sal de metal de ácido graxo não é totalmente realizado e os cristais facilmente se formam na camada adesiva, ao mesmo tempo em que por outro lado se a proporção da mistura excede ao limite máximo supracitado, as propriedades adesivas são prejudicadas devido à diminuição da coesão do adesivo. Um dos sais de metal de ácido graxo supracitado pode ser empregado sozinho, ou dois ou mais podem ser empregados juntos.

Além dos ingredientes supracitados, a camada adesiva de acordo com a presente invenção preferivelmente contém uma resina de rosina e/ou resina de petróleo como um aderente. Esta resina de rosina pode, por exemplo, ser resina de rosina natural, rosina modificada, um éster de rosina (éster de glicerina de rosina, éster de pentaeritritol de rosina) ou um éster de rosina hidratada (éster de glicerina de rosina hidratada, éster de pentaeritritol de rosina hidratada), entre as quais os ésteres de rosina hidratada são preferidos e o éster de glicerina de rosina hidratada é particularmente preferido do ponto de vista de irritação na pele e anti-envelhecimento. Esta resina de rosina pode especificamente ser Ester Gum H (nome do produto, Arakawa Chemical Industries Ltd.), Pine Crystal KE-100, KE-311 (nome do produto, Arakawa Chemical Industries Ltd), Foral 85, 105 (nome do produto, Rika-Hercules Ltd) e Staybelite Ester 7, 10 (nome do produto, Rika-Hercules Ltd). Um desses pode ser empregado sozinho, ou dois ou mais podem ser empregados em combinação.

A resina de petróleo pode ser uma resina de petróleo sintética C5 (pelo menos dois copolímeros selecionados dentre isopreno, ciclopentadieno, 1,3-pentadieno e 1-penteno; pelo menos dois copolímeros selecionados dentre 2-penteno e dicitopentadieno; uma resina tendo 1,3-pentadieno como seu ingrediente principal), uma resina de petróleo sintética C9 (pelo menos dois copolímeros selecionados dentre indeno, estireno, metilindeno e α -metilestireno), e uma resina de petróleo sintética de dicitopentadieno (co-



polímero de isopreno tendo dicitopentadieno como seu ingrediente principal e/ou 1,3-pentadieno), porém do ponto de vista da resistência à ação das intempéries e compatibilidade do material de base adesivo, uma resina de petróleo C9 é preferida. De outro ponto de vista, a resina de petróleo pode ser uma resina de petróleo alicíclica (resina de hidrocarboneto alicíclica), resina de petróleo hidratada alicíclica, resina de petróleo alifática (resina de hidrocarboneto alifática), resina de petróleo hidratada alifática ou uma resina de petróleo aromática. Do ponto de vista da força adesiva, a compatibilidade com o material de base adesivo e as propriedades antienvhecimento, uma resina de petróleo alicíclica ou resina de petróleo hidratada alicíclica é preferida, e uma resina de petróleo hidratada alicíclica é particularmente preferida. Esta resina de petróleo pode especificamente ser ARKON P-70, ARKON P-90, ARKON P-100, ARKON P-115 e ARKON P-125 (nome do produto, Arakawa Chemical Industries Ltd.) ou ESCOREZ 8000 (nome do produto, Esso Petrochemicals Ltd.). Um ou mais desses pode ser empregado sozinho, ou dois ou mais podem ser empregados em combinação.

A camada adesiva de acordo com a invenção, além da resina de rosina e/ou resina de petróleo, pode também conter outro tipo de aderente (resina de terpeno, resina de fenol ou resina de xileno).

Na camada adesiva de acordo com a invenção, a proporção da mistura dos aderentes supracitados é preferivelmente 15% em massa a 50% em massa, porém ~~mais preferivelmente 20% em massa a 45% em massa.~~

Se esta proporção da mistura é menor do que o limite mínimo supracitado, a força adesiva suficiente que permite a aplicação em longo prazo é difícil de ser obtida, ao mesmo tempo em que por outro lado se excede ao limite máximo supracitado, as propriedades de liberação de medicação diminuem, e há dor quando o emplastro é puxado da pele e a erupção da pele facilmente ocorre.

Além disso, no caso de uma medicação de ácido onde o material misturado é diclofenaco ou seu sal farmacologicamente aceitável, a camada adesiva preferivelmente também contém um sal de adução de uma substância básica (por exemplo, um sal de adução de ácido de uma subs-

tância básica). O sal de adução desta substância básica é um composto obtido pela adição de outra substância à substância básica para formar um sal. A substância básica é preferivelmente uma base Lewis, a outra substância preferivelmente sendo uma substância tal como um composto deficiente de elétron derivado de um acceptor de par de elétron tal como ácido Lewis ou composto organoalogenio. Este sal de adução da substância básica pode especificamente ser um sal de um composto de amônio, preferivelmente um sal de adução de ácido de amônia tal como cloreto de amônio ou um sal de adução de ácido de uma amina tal como cloridrato de dietilamina. Quando a adução da substância básica é adicionada, a parte de cátion passa por permuta de íon ou forma uma substância iônica complexa com parte ou toda parte de cátion da medicação de ácido. Como um resultado, o produto de permuta de íon ou substância iônica complexa melhora a absorção transdérmica da medicação.

A proporção da mistura do sal de adução da substância básica na camada adesiva de acordo com a invenção pode ser uma quantidade suficiente para formar os pares de íon com a medicação de ácido, e é geralmente preferivelmente na faixa de 0,5-10 vezes o número de moles da medicação de ácido. Um dos sais de adução da substância básica pode ser empregado sozinho, ou dois ou mais podem ser empregados em combinação.

O emplastro adesivo da invenção pode também conter um ácido orgânico na camada adesiva. O ácido orgânico pode ser um ácido carboxílico alifático (mono, di, tri) (ácido acético, ácido propiônico, ácido isobutírico, ácido capríco, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maléico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico), ácido carboxílico aromático (ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzóico, ácido acetilsalicílico), ácido sulfônico de alquila (ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido sulfônico de propila, ácido sulfônico de butano, ácido sulfônico de alquiléter de polioxietileno), derivado de ácido sulfônico de alquila (ácido piperidina-N'-2-etanosulfônico de N-2-hidroxietila) ou derivados de ácido cólico (dehidrocolato). Entre esses, um ácido monocarboxílico ou ácido alquilsulfônico é

preferido, e ácido acético é particularmente preferido. Esses ácidos orgânicos podem ser empregados na forma de seus sais, ou uma mistura do ácido orgânico com seu sal pode ser empregada.

Quanto a esses sais e/ou ácidos orgânicos, considerando a penetração transdérmica e irritação da pele, eles são preferivelmente misturados na faixa de 0,01 a 20% em massa, mais preferivelmente 0,1 a 15% em massa e ainda mais preferivelmente 0,1 a 10% em massa com base na massa da composição total formando a camada adesiva. Se esta proporção da mistura é menor do que 0,01% em massa, a penetração da pele da medicação não é suficiente, ao mesmo tempo em que se excede a 20% em massa, a irritação da pele facilmente ocorre.

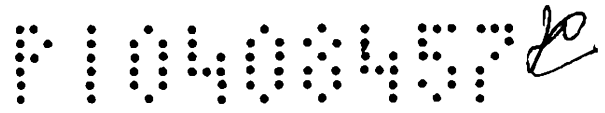
O emplastro adesivo da invenção preferivelmente também contém um realçador de absorção na camada adesiva. Este realçador de absorção pode ser qualquer composto conhecido na técnica anterior para realçar a absorção na pele. Os exemplos são como segue.

(1) um ácido graxo, álcool alifático, amida alifática ou éter alifático tendo 6 a 20 átomos de carbono (saturado ou não saturado, e cíclico, de cadeia reta ou ramificada),

(2) um ácido orgânico aromático, álcool aromático, éter ou éster de ácido orgânico aromático,

(3) um éster de ácido láctico, éster de ácido acético, composto de monoterpeneo, composto de sesquiterpeneo, Azona, derivado de Azona, éster de ácido graxo de glicerina, éster de ácido graxo de propileno glicol, éster de ácido graxo de sorbitan (tipo Span), tipo polissorbato (tipo Tween), éster de ácido graxo de polietileno glicol, tipo óleo de rícino de têmpera por polioxietileno (tipo HCO), alquiléter de polioxietileno, éster de ácido graxo de sacarose ou óleo vegetal.

Os exemplos específicos são ácido caprílico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isosteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico, álcool de laurila, álcool de miristila, álcool de oleíla, álcool de isostearila, álcool de cetila, laurato de dietanolamida, miristato de miristila, miristato de dodecila de octi-



la, palmitato de cetila, salicilato de metila, salicilato de etileno glicol, ácido cinâmico, metilcinamato, creosol, lactato de cetila, lactato de laurila, acetato de etila, acetato de propila, geraniol, timol, eugenol, terpineol, L-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, di-canfor, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitan, monolaurato de sacarose, polissorbitato 20, monolaurato de propileno glicol, monolaurato de polietileno glicol, monoestearato de polietileno glicol, éter de oleíla de polioxietileno, éter de laurila de polioxietileno, HCO-60, pirrodiodecano e óleo de oliva. Entre esses, ácido oléico, álcool de laurila, álcool de miristila, álcool de oleíla, álcool de isostearila, laurato de dietanolamina, L-mentol, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitan, monolaurato de propileno glicol, éter de oleíla de polioxietileno, éter de laurila de polioxietileno e pirrodiodecano são os mais preferidos, e ácido oléico, álcool de oleíla e L-mentol são particularmente preferidos.

No caso de uma medicação de ácido onde o material misturado é diclofenaco ou seu sal farmacologicamente aceitável, a penetração na pele da medicação tende a ser mais aproveitada pelo uso de ácido oléico, álcool de oleíla ou L-mentol como uma absorção, e é especialmente melhorada no caso de L-mentol.

Dois ou mais desses realçadores de absorção podem ser misturados juntos, uma combinação de ácido oléico e L-mentol ou uma combinação de álcool de oleíla e L-mentol sendo preferida. Empregando essas combinações, a penetração na pele da medicação é particularmente realçada. Do ponto de vista da penetração suficiente como um emplastro adesivo, e irritação da pele tal como vermelhidão ou inchaço, esses realçadores de absorção são preferivelmente misturados na faixa de 0,01 a 20% em massa, mais preferivelmente 0,05 a 10% em massa e mais preferivelmente 0,1 a 5% em massa com base na massa total da composição formando a camada adesiva.

O emplastro adesivo da invenção pode também conter um plasticizante na camada adesiva. Este plasticizante pode, por exemplo, ser para-



fina líquida, óleo de petróleo (óleo de processo de parafina, óleo de processo de nafteno, óleo de processo aromático), esqualano, esqualeno, óleo vegetal (óleo de oliva, óleo de camélia, óleo de rícino, óleo de tal, óleo de amendoim), óleo de silicone, um éster de ácido dibásico (ftalato de dibutila, ftalato de dioctila), borracha líquida (polibuteno, borracha de isopreno líquida) ou salicilato glicol. Entre esses, a parafina líquida e polibuteno líquido são particularmente preferidos.

Dois ou mais desses plasticizantes podem ser empregados na mistura. A proporção da mistura de plasticizante com base na composição total formando a camada adesiva, para manter a penetração suficiente e força coesiva suficiente como um emplastro adesivo, é preferivelmente na faixa de 5 a 70% em massa, mais preferivelmente 10 a 60% em massa e ainda mais preferivelmente 10 a 50% em massa.

Além disso, o emplastro adesivo da invenção, um antioxidante, carga, agente de reticulação, anti-séptico e absorvedor ultravioleta podem ser também misturados junto com a camada adesiva quando requerido. Este antioxidante é preferivelmente um tocoferol ou derivado de éster deste, ácido ascórbico, éster de ácido esteárico de ácido ascórbico, ácido nordihidroguaiarético, hidroxitolueno de dibutila (BHT) ou hidroxianisol butilado. A carga é preferivelmente carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, um silicato (por exemplo, silicato de alumínio ou silicato de magnésio), ácido silícico, sulfato de bário, sulfato de cálcio, zincato de cálcio, óxido de zinco ou óxido de titânio. O agente de reticulação é preferivelmente uma resina termocurável de uma resina de amina, resina de fenol, resina de epóxido, resina alquídica ou poliéster não saturado, um composto de isocianato, composto de isocianato de bloco, agente de reticulação orgânico ou agente de reticulação inorgânico tal como um metal ou composto de metal. O anti-séptico é preferivelmente p-oxibenzoato de etila, p-oxibenzoato de propila ou p-oxibenzoato de butila. O agente de absorção ultravioleta é preferivelmente um derivado de ácido p-aminobenzóico, derivado de ácido antranílico, derivado de ácido salicílico, derivado de cumarina, composto de aminoácido, derivado de imidazolina, derivado de pirimidina ou derivado de dioxano.

A proporção da mistura do antioxidante, carga, agente de reticulação, anti-séptico e absorvedor ultravioleta é preferivelmente na faixa de 10% em massa ou menos, mais preferivelmente 5% em massa e ainda mais preferivelmente 2% em massa ou menos, com base na massa total da composição formando a camada adesiva formando o emplastro adesivo.

A espessura da camada adesiva (não incluindo a espessura do suporte e do revestimento de descolamento) de acordo com a invenção preparada empregando os ingredientes supracitados, é preferivelmente 50 a 300 μm , porém mais preferivelmente 80-200 μm . Se a espessura é menor do que 50 μm , é mais difícil manter a aderência e as propriedades adesivas, ao mesmo tempo em que se a espessura excede a 300 μm , a força coesiva e retenção do molde diminuem.

O suporte do emplastro adesivo contendo o antiinflamatório não-esteroidal da invenção preferivelmente não tem nenhum efeito na liberação da medicação, e um suporte expansível ou não expansível pode ser empregado. Os suportes que podem ser empregados na presente invenção incluem uma película de resina sintética, folha, corpo poroso tipo folha, espuma tipo folha, pano ou tecido não trançado de polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de acetato de etileno-vinila, cloreto de polivinila, poliéster, náilon ou poliuretano; papel; ou laminados destes.

Em seguida, um método de preparação do emplastro adesivo contendo o antiinflamatório não-esteroidal da invenção será descrito. Primeiro, os ingredientes formando a camada adesiva (exceto a medicação) são aquecidos e misturados juntos em proporções respectivamente determinadas em uma atmosfera inerte tal como nitrogênio, a medicação é adicionada, e agitada para obter uma fusão uniforme. Um solvente orgânico tal como hexano, tolueno ou acetato de etila é então adicionado de modo que a medicação e os ingredientes supracitados estejam em proporções respectivamente determinadas, e agitado para proporcionar uma solução homogênea.

Em seguida, esta solução é dispersada diretamente sobre um suporte pelo método usual, coberta por um material de descolamento e cor-

tada para uma forma desejada. Alternativamente, a solução pode ser dispersada sobre um material de descolamento que é então colocado sobre um suporte, a solução transferida para o suporte sob pressão, e cortada para uma forma desejada. Preferivelmente, se uma solução uniforme pode ser obtida empregando-se um solvente orgânico, ela pode ser revestida sobre o suporte e secada em um secador para remover o solvente orgânico por evaporação, e em seguida coberta pelo material de descolamento. Alternativamente, pode ser revestida no material de descolamento, secada em um secador para remover o solvente orgânico por evaporação, e transferida para o suporte sob pressão.

Este material de descolamento, por exemplo, pode ser um papel de descolamento (por exemplo, tratado com silicone), película de resina sintética ou celofane (polietileno, polipropileno, poliéster, cloreto de polivinila ou cloreto de polivinilideno).

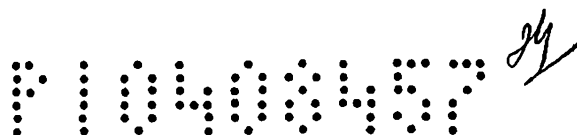
Isto é somente determinado como um exemplo da seqüência da mistura de ingredientes do material base, as medicações e outros aditivos neste método de preparação, e o método de preparação do emplastro adesivo não está limitado a esta seqüência de mistura.

Exemplos:

A seguir, a invenção será descrita com relação aos exemplos específicos e exemplos comparativos, porém a invenção não deve ser construída como sendo limitada de modo algum por eles, várias modificações sendo possíveis no escopo e espírito das reivindicações anexas.

Exemplo 1

Os seguintes ingredientes foram misturados com tolueno para formar uma mistura, e esta foi agitada para formar uma solução homogênea. Em seguida, esta solução foi dispersada em um material de descolamento (película de poliéster) a fim de que a espessura após a secagem fosse 100 µm. O tolueno foi evaporado por secagem, o resíduo foi revestido em um suporte (pano de poliéster, espessura de aproximadamente 550 µm), e a camada adesiva foi transferida para o suporte sob pressão para obter um emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal. As



figuras nos seguintes ingredientes se referem ao % em massa.

(Fórmula)

	SIS	10
	PIB	15
5	Parafina Líquida	31
	Resina de petróleo alicíclica	30
	Cloreto de amônio	1
	Ácido oléico	2
	L-mentol	2
10	Polietileno glicol	2
	Estearato de zinco	4
	Diclofenaco de sódio	3

Os seguintes materiais foram empregados para os ingredientes acima.

- 15 SIS (copolímero de bloco de estireno-isopreno-estireno): Japan Synthetic Rubber Ltd., nome do produto: SIS-5229;
 PIB (poliisobutileno): BASF, nome do produto: Oppanol B-200;
 Parafina Líquida: Kaneda Ltd., nome do produto: Hi-Call M-352;
 Resina de petróleo alicíclica: Arakawa Chemical Industries Ltd.,
 20 nome do produto: ARKON P-100;
 Polietileno glicol: Sanyo Chemical Industries Ltd., nome do produto: Macrogol 1500, peso molecular médio: 1300-1600.

(Exemplos 2-3 e Exemplos Comparativos 1-3)

25 Um emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal foi obtido de um modo idêntico ao Exemplo 1, exceto que os seguintes materiais foram empregados para polietileno glicol.

Exemplo 2: Sanyo Chemical Industries Ltd., nome do produto: Macrogol 4000, peso molecular médio: 2600 a 3800;

30 Exemplo 3: Sanyo Chemical Industries Ltd., nome do produto: Macrogol 6000, peso molecular médio: 7300 a 9300;

Exemplo Comparativo 1: Sanyo Chemical Industries Ltd., nome do produto: Macrogol 200, peso molecular médio: 190-210;

Exemplo Comparativo 2: Sanyo Chemical Industries Ltd., nome do produto: Macrogol 400, peso molecular médio: 380 a 420;

Exemplo Comparativo 3: Sanyo Chemical Industries Ltd., nome do produto: Macrogol 600, peso molecular médio: 570 a 630.

5 (Exemplo 4)

Um emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal foi obtido de um modo idêntico ao Exemplo 1, exceto que o estearato de zinco não foi misturado com a composição.

10 Teste 1 (Teste de estabilidade farmacológica sob condições severas de armazenamento).

15 A estabilidade farmacológica do emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal de acordo com os Exemplos 1 - 3 e Exemplos Comparativos 1 -3, foi avaliada como segue. O emplastro adesivo foi armazenado em 40°C durante 2 meses, 3 meses e 6 meses, e em 50°C durante 2 meses e 3 meses, a quantidade residual da medicação (diclofenaco) no emplastro após o armazenamento foi medida por cromatografia líquida, e a medicação residual (%) foi computada. O teste foi repetido 3 vezes. A Tabela 1 mostra a média dos resultados obtidos.

Tabela 1

	40°C – 2 meses de armazenamento	40°C – 3 meses de armazenamento	40°C – 6 meses de armazenamento	50°C – 2 meses de armazenamento	50°C – 3 meses de armazenamento
Exemplo 1	99,2	98,5	97,5	97,3	96,0
Exemplo 2	98,9	98,8	98,2	98,0	96,8
Exemplo 3	99,0	99,0	98,2	98,1	97,2
Exemplo Comparativo 1	94,0	93,2	88,1	89,3	84,8
Exemplo Comparativo 2	95,2	94,7	90,2	90,2	85,3
Exemplo Comparativo 3	96,1	95,3	90,3	90,5	86,0

Como pode ser observado a partir dos resultados na Tabela 1, foi constatado que o emplastro adesivo contendo o agente antiinflamatório não-esteroidal da invenção empregando polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1000 ou mais (Exemplos 1-3), teve uma estabilidade de armazenamento em longo prazo muito melhor sob condições severas do que o emplastro adesivo contendo o agente antiinflamatório não-esteroidal para o qual o peso molecular médio não satisfaz esta condição (Exemplos Comparativos 1-3). Os emplastros adesivos para os quais a medicação residual foi menor do que 90% foram julgados insatisfatórios.

10 Teste 2 (Observação da presença ou ausência dos cristais na camada adesiva).

A presença ou ausência de cristais na camada adesiva do emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal obtido nos Exemplos 1 e 4, foi avaliada por observação com um microscópio. Como um resultado, foi constatado que enquanto nenhum cristal absolutamente foi observado na camada adesiva obtida no Exemplo 1, houve uma leve quantidade de cristalização na camada adesiva obtida no Exemplo 4.

Aplicabilidade Industrial

20 Como descrito acima, de acordo com esta invenção, empregando-se o emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal tendo um grupo de carboxila ou seu sal como um ingrediente farmacológico, um emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal tendo excelente estabilidade de armazenamento em longo prazo mesmo sob as condições severas de uma temperatura elevada de 40°C ou 25 mais, pode ser obtido.

REIVINDICAÇÕES

1. Emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal, caracterizado pelo fato de que compreende um suporte e uma camada adesiva laminada sobre o referido suporte, onde:

5 a referida camada adesiva contém diclofenaco de sódio, apenas polietileno glicol com peso molecular médio de 1000 a 20000 na proporção de 6% em massa ou menos com relação à camada adesiva total, incluindo polietileno glicol com peso molecular médio de 1300 a 9300, e um sal de metal de ácido graxo

10 2. Emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido sal de metal de ácido graxo é pelo menos uma porção selecionada de um grupo compreendendo undecilenato de zinco, estearato de zinco, estearato de alumínio, estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearato
15 de sódio, palmitato de zinco, miristato de zinco, miristato de magnésio, laurato de zinco e laurato de sódio.

3. Emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o referido sal de metal de ácido graxo é estearato de zinco.

20 4. Emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que 1 a 6 % em massa de sal de metal de ácido graxo está incluído na referida camada adesiva.

25 5. Emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a referida camada adesiva inclui 1 a 25 % em massa de diclofenaco de sódio.

30 6. Emplastro adesivo contendo um agente antiinflamatório não-esteroidal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a camada adesiva contém apenas polietileno glicol com peso molecular médio de 1300 a 9300 como polietileno glicol na proporção de 0,5 a 6% em massa com relação à camada adesiva total.