

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 654**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

**A61K 31/54** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61L 15/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2001 E 01912326 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 1269999**

54 Título: **Parche protector de ultravioleta**

30 Prioridad:

**17.03.2000 JP 2000075554**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**27.06.2013**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.  
(100.0%)  
408, Tashirodaikanmachi Tosu-shi  
Saga-ken 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**TSURUDA, KIYOMI y  
IKEURA, YASUHIRO**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 409 654 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Parche protector de ultravioleta

5 Campo técnico

**[0001]** La presente invención se refiere a un parche que contiene una medicina de fotoestabilidad mejorada.

Técnica anterior

10 **[0002]** Las preparaciones farmacéuticas que se han usado hasta la fecha para administración percutánea de medicamentos tienen formas de dosificación de pomada, gel, loción y similares. Recientemente, sin embargo, un parche, que también se llama material de cinta (parche) o un parche de gel (cataplasma), se ha usado y mencionado de manera práctica, debido a que puede administrar medicamentos cuantitativamente y puede desprenderse en cualquier momento en cuanto haya inducido cualquier efecto secundario. Un parche tal incluye una preparación local que contiene un fármaco no esteroideo que tiene como objetivo efectos analgésicos antiinflamatorios o una preparación sistémica que contiene un éster de ácido nítrico que tiene como objetivo remediar enfermedades circulatorias o que contiene una hormona femenina que tiene como objetivo la alteración climática u osteoporosis.

20 **[0003]** Por otra parte, se ha producido un problema tal que, cuando estos parches se aplican, los rayos ultravioletas del sol descomponen el fármaco contenido en la base del mismo para reducir el contenido y, por tanto, no permiten que el fármaco presente su eficacia original y otro problema que los productos fotolisados inducen una alergia provocando efectos adversos.

25 **[0004]** Para inhibir la influencia de la luz ultravioleta del sol, la publicación de patente japonesa nº Hei 5-8169 (nº 8169/1993) desvela una preparación externa en la que se previene la fotólisis de un componente eficaz por la incorporación de un absorbente de ultravioleta en la base de la preparación. Además, la gaceta de solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público nº Hei 10-265371 (nº 256371/1998) desvela un parche percutáneamente absorbible que tiene como sustrato un laminado compuesto de dos o más capas, en el que al menos una capa de dicho laminado es una película de resina que contiene un absorbente de ultravioleta.

30 **[0005]** Como se ha descrito anteriormente, los medios para mantener la estabilidad de una medicina en parches han sido generalmente incorporar un absorbente de ultravioleta en la base, pero todavía queda un problema por el que preocuparse en cuanto a la seguridad y similares debido a dicho contacto directo del absorbente con o absorción en la piel. Por otra parte, el parche cuyo sustrato, que se expone directamente a los rayos ultravioletas del sol, está hecho de un laminado que comprende dos o más capas para filtrar la ultravioleta requiere etapas de fabricación problemáticas para laminar el sustrato y también implica elevados costes.

40 **[0006]** La presente invención se ha hecho para resolver los problemas anteriores, y un objeto de la misma es proporcionar un parche excelente en asegurar efectos terapéuticos y en seguridad para la piel mejorando la fotoestabilidad de una medicina con un sustrato compuesto de una sola capa.

Divulgación de la invención

45 **[0007]** Los presentes inventores han hecho amplios estudios en un intento por lograr el objeto anterior y, como resultado de sus estudios, han encontrado que el procesamiento de un sustrato de una sola capa de un parche con el fin de filtrar o proteger de la luz ultravioleta protege la piel, concretamente la región a la que va a aplicarse el parche contra la influencia de la luz ultravioleta, además inhibe sorprendentemente la descomposición de una medicina con luz ultravioleta si una medicina tal está contenida en la base del parche. El empleo de un sustrato en el que se ha absorbido un absorbente de ultravioleta orgánico y opcionalmente se ha añadido o amasado en él un agente de filtrado de ultravioleta inorgánico previene que los componentes de una base adhesiva rezen entre la base y el sustrato y que también permeen profundamente dentro del sustrato. En otras palabras, los presentes inventores han encontrado que sin añadir un estabilizador tal como un absorbente de ultravioleta a la base o sin preparar un sustrato de múltiples capas como se hace convencionalmente, la reducción del contenido de medicina por fotólisis y la incidencia de una nueva alergia de la piel debida a los fotolitos pueden evitarse haciendo uso completo de las funciones del sustrato de una sola capa. Por tanto, se ha realizado la presente invención.

55 **[0008]** Por consiguiente, el parche de la presente invención tiene un único sustrato, siendo dicho sustrato un sustrato de una sola capa que ha sido sometido a un procedimiento de filtración de ultravioleta según la reivindicación 1. El parche en el presente documento incluye una tirita adhesiva, un material de cinta para heridas, una tirita (material de cinta o parche), un emplasto (parche de gel), parche tipo reservorio, toallita en paquetes de uso en cosmética y una preparación de vendaje.

60

**[0009]** Realizaciones prácticas de la invención se explicarán a continuación.

**[0010]** En el procedimiento de filtración de ultravioleta del sustrato según la presente invención puede usarse un absorbente de ultravioleta orgánico y opcionalmente un agente de filtración de ultravioleta inorgánico. El absorbente de ultravioleta orgánico es preferentemente uno o más miembros seleccionados de derivados de benzotriazol, derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de ácido cinámico, derivados de benzofenona, derivados de ácido cumárico, derivados de cianoacrilato y compuestos basados en aminoácidos.

**[0011]** El agente de filtración de ultravioleta inorgánico es preferentemente uno o más miembros seleccionados de óxido de titanio, óxido de cinc, óxido férrico, talco, caolín, alúmina y carbonato cálcico.

**[0012]** El parche de la presente invención puede contener una medicina de poca fotoestabilidad. Por tanto, el sustrato procesado para filtrar ultravioleta es particularmente eficaz para medicinas menos fotoestables.

**[0013]** El parche de la presente invención puede contener un analgésico antiinflamatorio no esteroideo, que incluye ketoprofeno, diclofenaco, suprofeno, piroxicam, indometacina, flurbiprofeno, felbinac, loxoprofeno o sus sales.

**[0014]** Los absorbentes de ultravioleta orgánicos usados en la presente invención incluyen más específicamente los siguientes compuestos.

**[0015]** Los derivados de benzotriazol incluyen 2-(2'-hidroxi-5'-terc-metilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-terc-butilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-3',5'-di-terc-butilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-3'-terc-butil-5'-metilfenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-3'-terc-butil-5'-metilfenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-3',5'-di-terc-butilfenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(2'-hidroxi-3',5'-di-terc-amilfenil)benzotriazol, 2-[2'-hidroxi-3'-(3",4",5",6"-tetrahidroftalimidometil)-5'-metilfenil]-benzotriazol, 2,2-metilenbis[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-(2H-benzotriazol-2-il)fenol] y 2-(2'-hidroxi-5'-metacriloxifenil)-2H-benzotriazol.

**[0016]** Los derivados de ácido p-aminobenzoico incluyen ésteres de ácido p-aminobenzoico con etilo, propilo, butilo, isobutilo, monoglicérido, etc., ácido p-dimetilaminobenzoico y ésteres de los mismos con etilo, amilo, etc., ácido p-dietilaminobenzoico y ésteres de los mismos con etilo, amilo, etc., y p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo.

**[0017]** Los derivados de ácido antranílico incluyen antranilatos y, particularmente, antranilato de mentilo, entre ellos.

**[0018]** Los derivados de ácido salicílico incluyen preferentemente salicilatos, entre ellos los más preferidos son salicilato de fenilo, salicilato de p-terc-butilfenilo, salicilato de p-octilfenilo, salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de homomentilo y otros ésteres de ácido salicílico con etilenglicol, glicerina, etc., además de sal de amonio de trietanol de ácido salicílico.

**[0019]** Los derivados de ácido cinámico incluyen ilustrativamente cinoxato, p-metoxicinamato de dietanolamina, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo y p-acetamidocinamato de isopropilo.

**[0020]** Los derivados de benzofenona incluyen ilustrativamente 2,4-dihidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-n-octoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-dodeciloibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico, éster isoocílico de ácido 4-fenilbenzofenona-2-carboxílico, 2-hidroxibenzofenona y 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona.

**[0021]** Los derivados de ácido cumárico incluyen ilustrativamente 7-etilamino-4-metilcumarina, 7,8-dihidroxicumarina, 6,7-dihidroxicumarina, 7-hidroxicumarina y 4-metil-7-hidroxicumarina.

**[0022]** Los derivados de cianoacrilato incluyen ilustrativamente 2-ciano-3,3'-difetilacrilato de 2-etilhexilo y 2-ciano-3,3'-difetilacrilato de etilo.

**[0023]** Los compuestos de aminoácido incluyen ilustrativamente ácido urocánico, derivados de tributamina y derivados de ácido glutámico.

**[0024]** Otros absorbentes de ultravioleta orgánicos incluyen ilustrativamente derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de tetrazol, derivados de dioxano, derivados de furano, derivados de pirona, derivados de alcanfor, derivados de ácidos nucleicos, derivados de alantoína, derivados de ácido nicotínico, derivados de shikonina y vitamina B<sub>6</sub>.

**[0025]** El procesamiento para la filtración de ultravioleta con estos absorbentes de ultravioleta orgánicos incluye un procedimiento en el que los absorbentes están unidos a, absorbidos en o fijados a fibras o tela que son materiales para un sustrato de una sola capa para parche.

5 **[0026]** Estos absorbentes de ultravioleta orgánicos pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más miembros de los mismos para el sustrato de una sola capa, y la cantidad del mismo usada es preferentemente del 0,01-20% en masa, más preferentemente del 0,05-5% en masa, basado en la masa del sustrato completo que incluye el (los) absorbente(s). Tales relaciones de mezcla producirán la filtración de luz ultravioleta tan  
10 suficientemente como para que el parche resultante mejore en la fotoestabilidad de una medicina y también mejore altamente en la seguridad de la piel.

**[0027]** Si la cantidad de absorbente de ultravioleta orgánico usado es inferior al 0,01% en masa, la luz ultravioleta, por el contrario, no se filtrará suficientemente de forma desfavorable.. Más del 20% en masa del absorbente no puede fijarse en el sustrato para moverse de forma desfavorable en la base o infiltrarse sobre la  
15 superficie del sustrato.

**[0028]** Los agentes de filtración de ultravioleta inorgánicos incluyen ilustrativamente óxido de titanio, óxido de cinc, óxido férrico, talco, caolín, alúmina y carbonato cálcico, y uno o más miembros seleccionados de los mismos pueden estar contenidos en el sustrato.  
20

**[0029]** El procesamiento para la filtración de ultravioleta con el agente de filtración de ultravioleta inorgánico se lleva a cabo añadiendo o amasando el agente de filtración de ultravioleta inorgánico en un polímero para la modificación durante una etapa de fabricación de fibras (etapa de polimerización e hilado) que será un material para el sustrato. Entonces, el polímero modificado está hecho en fibras que sirven de material para el sustrato de una  
25 sola capa.

**[0030]** La cantidad de agente de filtración de ultravioleta inorgánico usado es preferentemente del 0,1-20% en masa, más preferentemente del 0,5-10% en masa, basado en la masa de sustrato completo que contiene el agente de filtración. Tales relaciones de mezcla permitirán que el sustrato resultante presente un efecto de filtración suficiente contra la luz ultravioleta. Si la cantidad del agente de filtración es inferior al 0,1% en masa, la luz ultravioleta no se filtrará suficientemente de forma desfavorable. Más del 20% en masa del agente de filtración no es preferible, debido a que tales cantidades no se dispersarán uniformemente en un polímero para el sustrato durante las etapas de preparación del polímero en fibras, y las fibras resultantes se ahuecarán, romperán o tendrán franjas.  
30

35 **[0031]** El sustrato de una sola capa puede mejorarse adicionalmente en el efecto de filtración de ultravioleta si contiene tanto el absorbente de ultravioleta orgánico como el agente de filtración de ultravioleta inorgánico. También puede usarse un material compuesto de un sustrato que contiene el absorbente de ultravioleta orgánico y otro sustrato que contiene el agente de filtración de ultravioleta inorgánico. El sustrato de una sola capa según la presente invención que ha sido sometido al procesamiento especial con el absorbente de ultravioleta orgánico y/o agente de filtración de ultravioleta inorgánico tiene una transmitancia de la luz de preferentemente no superior al 26%, más preferentemente no superior al 20%, adicionalmente más preferentemente no superior al 15% bajo la condición de una intensidad de ultravioleta que es aproximadamente 0,14 mW/h/cm<sup>2</sup> y a una temperatura de 25 °C. Además, debido a que el absorbente de ultravioleta orgánico y el agente de filtración de ultravioleta inorgánico se forman en el sustrato por los medios anteriormente mencionados, se previene que los componentes, incluidos los adhesivos, componentes medicinales y otros aditivos, rezumen de una base adhesiva entre la base y el sustrato y también se previene que permeen profundamente dentro del sustrato. Además, el sustrato procesado para la filtración de ultravioleta como antes tiene una potencia adhesiva reforzada entre la superficie del mismo y la base adhesiva.  
40  
45

50 **[0032]** El material para el sustrato que va a usarse para el parche de la presente invención no está particularmente limitado e ilustrativamente incluye polietileno, polipropileno, polibutadieno, poliéster, nailon, poliuretano, poli(cloruro de vinilo), lana, rayón y algodón. Éstos puede procesarse en una tela, tejido de punto, tela no tejida, película o similares, y luego usarse como sustrato. En particular se prefiere un sustrato elástico.

55 **[0033]** El parche de la presente invención puede contener una o más medicinas. Las medicinas no están limitadas e incluyen ilustrativamente analgésicos narcóticos (por ejemplo, clorhidrato de morfina, fosfato de codeína), analgésicos no narcóticos (por ejemplo, citrato de fentanilo), hormonas de la corteza suprarrenal (por ejemplo, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona, acetato de dexametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, butirato de clobetasona, acetónido de fluocinolona, propionato de deprodon, betametasona, fluocinonida), antihistamínicos (por ejemplo, clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de isotibencilo, mequitazina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de ciproheptadina), fungicidas (por ejemplo, nitrato de miconazol, clorhidrato de miconazol, clorhidrato de clonazol, nitrato de iconazol, nitrato de econazol, nitrato de oxiconazol, nitrato de sulconazol, lanacozazol, clorhidrato de terbinafina, nitrato de amorfina, bifonazol, tolnaftato,  
60

clotrimazol, clorhidrato de butenafina), anestésicos tópicos (por ejemplo, clorhidrato de dibucaína, lidocaína, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de procaína),  $\beta$ -bloqueantes (por ejemplo, clorhidrato de propranolol, pindolol, clorhidrato de carteolol, maleato de timolol), vasodilatadores (por ejemplo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, nifedipina, clorhidrato de diltiazem, dipiridamol), agentes antialérgicos (por ejemplo, clorhidrato de salbutamol, clorhidrato de procaterol, cromoglicato de sodio, tranilast, fumarato de ketotifeno, clorhidrato de azelastina), adicionalmente artrífugos/fármacos contra la hiperuricemia, hormonas pituitarias, hormonas sexuales, prostaglandinas, anestésicos, vitaminas, etc. De estas medicinas, el sustrato según la presente invención tiene el efecto de filtración de ultravioleta sobre medicinas de escasa fotoestabilidad, que particularmente incluyen analgésicos antiinflamatorios no esteroideos tales como ketoprofeno, diclofenaco, suprofen, piroxicam, indometacina, flurbiprofeno, felbinac, loxoprofeno, ibuprofeno, ketorolac, naproxeno, benoxaprofeno, carprofeno y fenoprofeno, además de sus sales inorgánicas u orgánicas médicamente aceptables. De estos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, el ketoprofeno es el más preferible. La relación de mezcla de la medicina con respecto a la cantidad total de base que contiene dicha medicina es preferentemente del 0,01-30% en masa, más preferentemente del 0,1-16% en masa. Puede esperarse suficiente efecto farmacológico con esta relación de mezcla. En particular, la relación de mezcla del analgésico antiinflamatorio no esteroideo en la base con respecto a la cantidad total de base es preferentemente del 0,1-7,0% en masa, más preferentemente del 0,3-5% en masa.

**[0034]** Una toallita en paquetes de uso en cosmética, que es una realización del parche de la presente invención, se usa principalmente con el fin de la belleza de la piel. A efectos de acelerar la belleza de la piel, la toallita puede contener uno o más miembros seleccionados de vitamina C, extracto de zumo de frutas que la contienen (por ejemplo, extracto de frutos de rosal, extracto de naranja, zumo de naranja, extracto de frambuesa, extracto de pepino, extracto de gardenia, extracto de pomelo, extracto de baya del espin, extracto de pimienta japonesa, extracto de espin blanco, extracto de enebro, extracto de azufaifo, extracto de Duke, extracto de tomate, extracto de uva, extracto de calabaza de esponja, zumo de lima, extracto de manzana, zumo de manzana, extracto de limón y zumo de limón), extracto de hierbas medicinales, vitamina E, vitamina D y vitaminas similares, además de ácido kójico, arbutina, derivados de los mismos y hormonas que muestran acción blanqueante de la piel. No pocas de estas medicinas (componentes eficaces) que van a estar contenidas en la toallita en paquetes de uso en cosmética son responsables de ser influidas por la luz ultravioleta. Además, la toallita se aplica a una parte de la cara que recibe directamente la luz ultravioleta. Por tanto, es muy deseable que al sustrato de la toallita se le dé una propiedad de filtración de ultravioleta.

**[0035]** Las bases que van a usarse para el presente parche no están particularmente limitadas, en tanto que sean adhesivas a la piel a temperaturas ordinarias e incluyan bases ilustrativamente convencionales que contienen un polímero soluble en agua usado para parches de gel y toallitas en paquetes de uso en cosmética, bases acrílicas convencionales, bases basadas en goma y bases basadas en silicona usadas para materiales de cinta, etc.

**[0036]** El polímero soluble en agua incluye ilustrativamente espesantes (por ejemplo, polímeros solubles en agua sintéticos tales como poliacrilato de sodio, ácido poliacrílico, POVAL, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de vinilo), copolímero de éter metilvinílico/anhídrido maleico, N-vinilacetamida y copolímero de N-vinilacetamida, productos naturales tales como goma arábica, almidón y gelatina, además de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de amonio y carboximetilcelulosa de sodio). El contenido de estos espesantes es preferentemente del 6-25% en masa, más preferentemente del 9-16% en masa basado en la cantidad total de base. De estos espesantes, el ácido poliacrílico y sus sales que muestran una alta fuerza de gelificación y una excelente retención de agua son particularmente preferibles, y el poliacrilato de sodio con 20.000-70.000 de grado de polimerización promedio es más preferible. A medida que el grado de polimerización promedio se vuelve inferior a 20.000, el espesante mostrará menos efectos espesantes con una tendencia a no presentar una fuerza de gelificación suficiente. Por otra parte, a medida que el grado de polimerización promedio se vuelve superior a 70.000, el efecto espesante será más fuerte con una tendencia a menor trabajabilidad.

**[0037]** La base que contiene el polímero soluble en agua mencionado anteriormente como principal componente puede contener adicionalmente uno o más componentes seleccionados de, basándose en la cantidad total de la base, preferentemente 5-30% en masa, más preferentemente 8-25% en masa de agentes humectantes (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, butilenglicol, sorbitol), preferentemente no superior al 15% en masa, más preferentemente no superior al 10% en masa de cargas (por ejemplo, caolín, óxido de cinc, talco, óxido de titanio, silicato de aluminio sintético, bentonita), preferentemente 0,005-15% en masa, más preferentemente 0,005-10% en masa de agentes de reticulación (por ejemplo, compuestos de metal polivalente tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, cloruro de calcio, sulfato de aluminio, sulfato de aluminio y amonio, sulfato de aluminio y potasio, aluminato-metasilicato de magnesio y aminoacetato de dihidroaluminio, y compuestos epoxídicos tales como éter diglicidílico de etilenglicol, éter diglicidílico de polietilenglicol, éter diglicidílico de propilenglicol, éter diglicidílico de polipropilenglicol, éter diglicidílico de politetrametilenglicol, éter poliglicidílico de glicerol, éter poliglicidílico de sorbitol, éter poliglicidílico de sorbitano, éter poliglicidílico de trimetilopropano, éter poliglicidílico de pentaeritrol, éter diglicidílico de resorcina, éter diglicidílico de neopentilglicol y éter diglicidílico de 1,6-hexanodiol), preferentemente 10-90% en masa, más preferentemente 30-87% en masa de agua, y

adicionalmente ácidos orgánicos (por ejemplo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido succínico), adyuvantes de solubilización para medicinas y aceleradores de la absorción para medicinas.

5 **[0038]** La base de polímero soluble en agua (tiritas) que contiene adecuadamente cantidades apropiadas de los componentes anteriores tiene deseablemente un valor de pH tal que no irrite la piel y deseablemente tiene un pH de 4-8, preferentemente un pH de 5,0-7,5.

10 **[0039]** Un componente de polímero principal apropiado de la base acrílica es especialmente un copolímero de (met)acrilato de alquilo obtenible a partir de un alcohol alifático de 4-18 átomos de carbono y ácido (met)acrílico con vinilpirrolidona u otros monómeros funcionales. El contenido de este copolímero basándose en la cantidad total de base es preferentemente del 60-99% en masa, más preferentemente del 75-98% en masa.

15 **[0040]** El (met)acrilato de alquilo como antes incluye ilustrativamente (met)acrilato de n-butilo, (met)acrilato de isobutilo, acrilato de hexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de isooctilo, (met)acrilato de decilo, (met)acrilato de isodecilo, (met)acrilato de laurilo, (met)acrilato de estearilo y acrilato de 2-etilhexilo.

**[0041]** Los monómeros funcionales incluyen aquellos monómeros que contienen un grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo amino o grupo amida.

20 **[0042]** Los monómeros que tienen un grupo hidroxilo incluyen ilustrativamente (met)acrilatos de hidroxialquilo tales como (met)acrilato de 2-hidroxietilo y (met)acrilato de hidroxipropilo.

25 **[0043]** Los monómeros que tienen un grupo carboxilo incluyen ilustrativamente ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados tales como ácido (met)acrílico; maleato de monoalquilo tal como maleato de butilo; (anhídrido de) ácido maleico, ácido fumárico y ácido crotónico.

**[0044]** El monómero que tiene un grupo amino incluye ilustrativamente acrilato de dimetilaminoetilo.

30 **[0045]** Los monómeros que tienen un grupo amida incluyen ilustrativamente (met)acrilamida tal como acrilamida, dimetilacrilamida y dimetilacrilamida; metilol(met)acrilamida de éter alquílico tal como butoximetilacrilamida y etoximetilacrilamida; y diacetonaacrilamida.

35 **[0046]** Otros monómeros funcionales distintos a aquellos mencionados anteriormente también están disponibles e incluyen acetato de vinilo, alcohol vinílico, estireno,  $\alpha$ -metilestireno, cloruro de vinilo, acrilonitrilo, etileno, propileno y butadieno.

40 **[0047]** Los principales componentes de polímero de la base basada en caucho incluyen cauchos sintéticos o naturales tales como caucho de poliisopreno, caucho de poliisobutileno, caucho natural, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-isopreno, copolímero de bloques de estireno-isopreno-butadieno y copolímero de bloques de estireno-etileno-propileno-estireno.

45 **[0048]** En particular, la base basada en caucho puede contener adicionalmente aceites y grasas o ácidos grasos superiores, y agentes de adhesividad.

**[0049]** Los aceites y grasas o los ácidos grasos superiores incluyen ilustrativamente aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de cacahuete, aceite de oleína, parafina líquida, polibuteno líquido, isobutileno líquido y aceite mineral.

50 **[0050]** Los agentes de adhesividad incluyen ilustrativamente colofonias, resinas de ácido maleico desnaturalizadas con colofonia, resinas de éster de colofonia hidrogenado, resinas de politerpenos, resina de cumarona-indeno, resinas de petróleo y resinas de terpeno-fenol.

55 **[0051]** Los principales componentes de polímero para la base basada en silicona incluyen cauchos de silicona tales como poliorganosiloxano.

60 **[0052]** Además, la base del parche de la presente invención puede contener, como componentes aditivos convencionales, cargas (por ejemplo, óxido de cinc, óxido de aluminio, dióxido de titanio, carbonato cálcico, silicato de aluminio sintético, sílice, óxido de magnesio, sales metálicas de ácido esteárico), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, acetato de tocoferol, vitamina E natural, dibutilhidroxitolueno, galato de propilo), solubilizantes o aceleradores de la absorción para medicinas o compuestos aromáticos (por ejemplo, ácido oleico, salicilato de glicol, alcohol bencílico, miristato de isopropilo, crotamitón, alcohol oleico, aceite de menta, aceite de eucalipto, limoneno,

isopulegol, y otros aceites esenciales). Además, pueden añadirse tensioactivos, aromatizantes y similares según necesidad. Además, contrairritantes tales como L-mentol, alcanfor, aceite de menta, extracto de pimienta roja, capsaicina, nicotinato de bencilo, salicilato de metilo y salicilato de glicol pueden añadirse apropiadamente si fuera necesario.

5 **[0053]** La superficie de la base para el parche de la presente invención puede cubrirse con una cubierta desprendible que se selecciona apropiadamente de películas provistas de desprendibilidad tales como papel desprendible, celofán, polietileno, polipropileno y poliéster. Estas cubiertas desprendibles protegen la base y se desprenderán de la base en el momento de aplicar el parche a la piel.

10 **[0054]** Además, se detallará más una fórmula para un material de cinta que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroideo, que es una medicina particularmente útil en la presente invención. En esta fórmula, lo más preferible es usar ketoprofeno en una cantidad del 0,1-7,0% en masa basado en la cantidad total de base. El copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno que es un componente adhesivo de la base tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 100.000-300.000 e incluye ilustrativamente Kraton. D-KX401CS o D-1107CU (Shell Chemical Co., Ltd.), SIS-5000 o SIS-5002 (Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.), QUINTAC 3530.3421 ó 3570C (Nippon Zeon Co., Ltd.) o Solprene 428 (Phillips Petroleum Co., Ltd.). La base puede contener uno o más de estos copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, y el contenido de los copolímeros es preferentemente del 10-50% en masa, más preferentemente del 13-40% en masa, todavía más preferentemente del 15-30% en masa basado en la cantidad total de base.

15 **[0055]** La base del material de cinta de la presente invención mejorará altamente la adhesión a la piel, dolor al desprenderla, erupciones de la piel, etc., conteniendo el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno que tiene el peso molecular promedio en peso mencionado anteriormente y en la cantidad mencionada anteriormente, y más preferentemente ajustándose adicionalmente en viscosidad y fuerza adhesiva. Si la base contiene menos del 10% en masa del copolímero, la base disminuirá de forma desfavorable en fuerza cohesiva y retención de forma. Una base que lo contiene en más del 50% en masa tendrá no deseablemente una cohesión tan alta como para reducir la fuerza adhesiva, uniformidad de la tirita y trabajabilidad.

20 **[0056]** Además, la base para el material de cinta de la presente invención puede contener un poliisobutileno, y su contenido basado en la cantidad total de base es preferentemente del 1-20% en masa, más preferentemente del 2-18% en masa. Dos o más tipos de poliisobutilenos que tienen diferentes pesos moleculares promedio pueden usarse en combinación. Por ejemplo, se prefiere una combinación de poliisobutileno que tiene una viscosidad-peso molecular promedio (método de Staudinger) de 5.000-15.000 y otro poliisobutileno que tiene una viscosidad-peso molecular promedio de 50.000-200.000. Es más preferible usar estos poliisobutilenos en una relación específica.

25 **[0057]** El poliisobutileno que tiene una viscosidad-peso molecular promedio de 5.000-15.000 incluye ilustrativamente Vistanex LM-MS y LM-MH (EXXON CHEMICAL JAPAN LTD.), Tetrax 4T, 5T y 6T (Nippon Petrochemicals Co., Ltd.) y Oppanol B12SF y B15SF (BASF Japan Co., Ltd.), y uno o más de los cuales puede estar contenido en la base para un material de cinta. El contenido del poliisobutileno basado en la cantidad total de base es preferentemente del 1-20% en masa, más preferentemente del 2-18% en masa, todavía más preferentemente del 4-15% en masa. Una base que lo contiene en una cantidad inferior al 1% en masa carecerá de fuerza adhesiva. Una base que lo contiene en más del 20% en masa reducirá de forma desfavorable la fuerza cohesiva, retención de forma, etc.

30 **[0058]** El poliisobutileno que tiene una viscosidad-peso molecular promedio de 50.000-200.000 incluye ilustrativamente Vistanex MML-80, MML-100, MML-120 y MML-140 (EXXON CHEMICAL JAPAN LTD.) y Oppanol B80, B100, B120 y B150 (BASF Japan Co., Ltd.), y uno o más de los mismos puede estar contenido en la base de un material de cinta. El contenido de los mismos basado en la cantidad total de base es preferentemente del 0,1-20% en masa, más preferentemente del 1-18% en masa, y todavía más preferentemente del 3,6-10% en masa. Adoptando estas relaciones de mezcla, más preferentemente regulando adicionalmente la viscosidad y la fuerza adhesiva, la base mejorará altamente en fuerza adhesiva, adhesión a la piel durante un largo tiempo, dolor en el momento del desprendimiento, erupciones de la piel, etc. Una base que contiene menos del 0,1% en masa del poliisobutileno que tiene una viscosidad-peso molecular promedio de 50.000-200.000 reducirá de forma desfavorable la fuerza y retención de forma. Una base que lo contiene en más del 20% en masa tendrá no deseablemente una cohesión tan alta como para reducir la fuerza adhesiva, uniformidad de la tirita, y trabajabilidad.

35 **[0059]** Cuando se usan dos o más tipos de poliisobutileno que tienen diferente viscosidad-peso molecular promedio, es preferible que la cantidad completa de los poliisobutilenos no supere el 20% en masa basado en la cantidad total de base.

40 **[0060]** La base adhesiva que va a usarse para el parche de la presente invención tiene una viscosidad de preferentemente 1.500-30.000 poise a 60 °C, más preferentemente 2.000-20.000 poise a 60 °C, y una fuerza

adhesiva de preferentemente 5-200 g/10 mm, más preferentemente 20-150 g/10 mm. Además, un parche preferible de la presente invención tiene una base adhesiva que tiene una relación de valor de viscosidad (poise a 60 °C) dividido entre la fuerza adhesiva (g/10 mm) (valor de viscosidad / fuerza adhesiva) de preferentemente 10-400, más preferentemente 30-200. Por consiguiente, un parche de una realización preferida de la presente invención tiene una base adhesiva compuesta de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, un poliisobutileno, un agente de adhesividad, un plastificante y un componente medicinal, teniendo dicha base una viscosidad de 1.500-30.000 poise a 60 °C y una fuerza adhesiva de 5-200 g/10 mm, siendo el valor de viscosidad (poise a 60 °C) 10-400 veces más grande que la fuerza adhesiva (g/10 mm). El parche que muestra tales valores físicos puede mantener la adhesión a la piel durante un largo tiempo y reducir el dolor en el momento del desprendimiento, erupciones de la piel y lesión a la córnea. A este respecto, un parche que se desvía de estos valores físicos será desfavorable con respecto a la adhesión a partes de flexión, dolor en el momento, lesión a la córnea, erupciones de la piel, pegajosidad, etc.

**[0061]** Una base adhesiva según la presente invención que contiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, un poliisobutileno, un agente de adhesividad y un plastificante puede prepararse mezclando el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, el poliisobutileno y el agente de adhesividad en una relación deseada y regulando la mezcla resultante con el plastificante de manera que tenga la viscosidad mencionada anteriormente. La fuerza adhesiva del parche de la presente invención puede regularse ajustando principalmente la composición de la base adhesiva.

**[0062]** Agentes de adhesividad preferidos tienen un punto de reblandecimiento de 60-150 °C e incluyen ilustrativamente ésteres de colofonia, ésteres de colofonia hidrogenados, ésteres de colofonia desnaturalizados con ácido maleico, resinas de politerpenos y resinas de petróleo tales como Ester Gum A, AA-G, H o HP (Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.), Hariester L, S o P (Harima Chemicals Co., Ltd.), Pine Crystal KE-100 o KE-311 (Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.), Hercolyn D (RIKA HERCULES INC.), Foral 85 o 105 (RIKA HERCULES INC.), Staybelite Ester 7 ó 10 (RIKA HERCULES INC.), Pentalyn 4820 ó 4740 (RIKA HERCULES INC.), Arkon P-85 o P-100 (Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.), Escorez 5300 (EXXON CHEMICAL JAPAN LTD.), Clearon K, M o P (Yasuhara Chemical Co., Ltd.). Uno o más de ellos puede estar contenido en la base adhesiva. El contenido del agente de adhesividad con respecto a la cantidad total de base es preferentemente del 5-50% en masa, más preferentemente del 7-45% en masa, todavía más preferentemente del 10-40% en masa, y puede usarse para regular la viscosidad y la fuerza adhesiva de la base dentro del intervalo anteriormente mencionado. Aquellas relaciones mejorarán altamente la base resultante en fuerza adhesiva, adhesión a la piel, dolor en el momento del desprendimiento, erupciones de la piel, etc. Una base que contiene menos del 5% en masa del agente de adhesividad no es preferible debido a que una base tal disminuirá la fuerza adhesiva y adhesión a la piel. Una base que lo contiene en más del 50% en masa no es preferible debido a que reducirá la retención de forma y aumentará en dolor en el momento del desprendimiento, lesión a la córnea, erupciones de la piel, pegajosidad, etc.

**[0063]** El plastificante tiene favorablemente una viscosidad en disolución de 10-100 cSt a 40 °C e incluye ilustrativamente aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete, ácido olefínico y parafina líquida. Uno o más de ellos pueden estar contenidos en la base adhesiva. La relación de mezcla es preferentemente del 10-70% en masa, más preferentemente del 15-60% en masa, todavía más preferentemente del 20-55% en masa, basado en la cantidad total de base, y puede añadirse de forma que se ajuste la viscosidad y fuerza adhesiva de la base dentro del intervalo anteriormente mencionado. La adopción de aquellas relaciones de mezcla mejorará altamente la base resultante en fuerza adhesiva, adhesión a la piel, dispersabilidad homogénea de una medicina en la base, dolor en el momento del desprendimiento, lesión a la córnea, erupciones de la piel, termoestabilidad, etc. Si el contenido del plastificante es menos del 10% en masa, reducirá de forma desfavorable la base en fuerza adhesiva, adhesión a la piel y dispersabilidad de la medicina, y también reducirá la uniformidad de la base (tirita) y trabajabilidad debido a la elevación de la viscosidad de la tirita. Si el contenido supera el 70% en masa, reducirá de forma desfavorable la absorción percutánea de la medicina y la retención de forma de la base y aumentará el dolor en el momento del desprendimiento, lesión a la córnea, erupciones de la piel, pegajosidad, etc.

**[0064]** Además, el material que va a usarse como sustrato en la presente invención está seleccionado de películas, tela y tela no tejida de polietileno, polipropileno, polibutadieno, poliéster, nailon, poliuretano, etc.

**[0065]** De estos materiales, la tela de poliéster se usa preferentemente, debido a que tiene un buen tacto y sentido de uso. Además, estos sustratos tienen preferentemente una masa de 70-130 g/cm<sup>2</sup> y un espesor de 0,1-2 mm. Si la masa por unidad de área o espesor del sustrato está por debajo del límite más bajo, será probable que el parche (laminado del sustrato y una base) se arrugue o enmarañe sin proporcionar buen sentido de uso. Si supera el límite superior, el parche (laminado) carecerá de flexibilidad, de manera que habrá una tendencia a provocar un sentido de incongruencia tal como sensación de desprendimiento en el momento de pegarla.

**[0066]** Un sustrato que es elástico es el más adecuado, y el sustrato elástico que va a usarse en la presente invención lleva preferentemente una carga en el momento del 50% de alargamiento de 0,98-14,71 N/5 cm en cada una de las direcciones del lado largo y el lado corto, más preferentemente 1,96-9,81 N/5 cm en la dirección del lado

largo y 0,98-9,81 N/5 cm en la dirección del lado corto. Si el sustrato lleva una carga al 50% de alargamiento por debajo del límite más bajo, será demasiado débil para contener la base con firmeza con una tendencia a conseguir difícilmente el sentido de uso en el momento de pegarlo. Si el sustrato lleva una carga al 50% de alargamiento que supera dicho límite superior, el parche seguirá insuficientemente el movimiento de la piel y tenderá a desprenderse fácilmente incluso por un pequeño movimiento de una parte de la articulación tal como un codo o rodilla en el caso de pegar el parche al mismo. La carga en el momento del 50% de alargamiento usada en el presente documento se refiere al valor medido según el procedimiento en el punto "Carga para el alargamiento" en el Procedimiento de prueba L1096 de tejido general de JIS a condición de que el 80% del alargamiento en el momento de cargar 1,5 kgf sea sustituido por el 50% de la distancia entre las porciones de agarre. Por tanto, la carga en el momento del 50% de alargamiento según la presente invención se refiere a la fuerza por unidad de anchura [5 N/cm] cuando se tira de un trozo de prueba de 30 cm de longitud y 5 cm de anchura en cada una de las direcciones del lado largo y el lado corto a la tasa de tracción de 200 mm/min con una distancia entre las porciones de agarre de 20 cm por el uso de una máquina de ensayo de tracción como se define en JIS Z 0237 y ha alcanzado el 50% de alargamiento a lo largo del lado del ensayo basándose en la distancia entre las porciones de agarre (significa que la distancia entre las porciones de agarre a lo largo del lado de ensayo ha llegado a 30 cm).

**[0067]** Además, el sustrato elástico que va a usarse en la presente invención muestra una tasa de recuperación en el momento del 50% de alargamiento de preferentemente el 50-95% en cada una de las direcciones del lado largo y el lado corto, más preferentemente el 50-95% en la dirección del lado largo y el 60-90% en la dirección del lado corto. Si la tasa de recuperación al 50% de alargamiento del sustrato está por debajo del límite más bajo, el parche resultante seguirá insuficientemente el movimiento de la piel y tenderá a desprenderse fácilmente incluso por un pequeño movimiento en el caso de pegar el parche a la parte de articulación tal como codo o rodilla. Por otra parte, el seguimiento de la piel aumentará junto con la elevación de la tasa de recuperación al 50% de alargamiento del sustrato pero, si la tasa supera dicho límite superior, el parche (laminado) aplicado tiende a arrugarse y entretorse para dar difícilmente buen sentido de uso. La tasa de recuperación al 50% de alargamiento en el presente documento se refiere al valor medido según el Procedimiento A (alargamiento constante repetido en el procedimiento de velocidad constante) de "Tasa de recuperación del alargamiento y tasa de deformación residual" en el Procedimiento de prueba L1096 de tejido general de JIS a condición de que el 80% del alargamiento en el momento de carga 1,5 kgf se sustituya por el 50% de la distancia entre las secciones de agarre. Por tanto, la tasa de recuperación al 50% de alargamiento según la presente invención se refiere al valor [%] obtenido 1) tirando de un trozo de prueba de 30 de longitud y 5 cm de anchura en cada una de las direcciones del lado largo y el lado corto a la tasa de tracción de 200 mm/min con una distancia entre las porciones de agarre de 20 cm por el uso de máquina de ensayo de tracción como se define en JIS Z 0237 hasta que la pieza alcance el 50% de alargamiento a lo largo del lado de ensayo basándose en la distancia entre las porciones de agarre (significa que la distancia entre las porciones de agarre a lo largo del lado de ensayo ha llegado a 30 cm), seguido de permitir que se quede durante 1 minuto, 2) llevar el trozo de ensayo de nuevo a la posición original a una tasa de 200 mm/min y permitir que se quede durante 3 minutos, 3) repetir ambas etapas 5 veces, 4) restar la longitud al primer punto de carga (deformación residual) de la longitud de las porciones de agarre cuando se tira adicionalmente del trozo a una tasa de 200 mm/min, y dividir la diferencia entre dicha longitud de las porciones de agarre.

**[0068]** Entonces, un procedimiento para fabricar el parche de la presente invención se explicará más adelante dando un ejemplo. A una mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno se añaden un agente de adhesividad y un plastificante para regular la viscosidad y fuerza adhesiva. Una carga y un antioxidante se añaden opcionalmente en relaciones prescritas para dar una mezcla, que luego se calienta con agitación en una atmósfera de nitrógeno dando un material solubilizado. La temperatura a la agitación es 110-200 °C y el periodo de agitación es 30-120 minutos. Entonces, un componente medicinal se añade a 110-200 °C durante la agitación del material solubilizado, y la mezcla se agita durante 1-30 minutos dando un material solubilizado homogéneo. Posteriormente, el material solubilizado se extiende de un modo convencional directamente sobre el sustrato pretratado con el procesamiento especial con un absorbente de ultravioleta y/o agente de filtración de ultravioleta y luego se cubre con una cubierta desprendible, o el material puede extenderse alternativamente una vez sobre una cubierta desprendible y luego cubrirse con un sustrato y transferirse por contacto a presión. La cubierta desprendible puede seleccionarse apropiadamente de un papel desprendible pretratado para desprenderse, celofán, y películas de polietileno, polipropileno, poliéster, etc.

**[0069]** El orden de mezcla de los materiales de partida, componentes medicinales y otros componentes en el procedimiento anterior se ilustra como un ejemplo, y la presente invención no se limitará a este orden de mezcla.

**[0070]** El parche de la presente invención tiene las siguientes características excelentes debido a que su sustrato se ha procesado para filtrar ultravioleta.

1) Puede esperarse suficiente efecto terapéutico, debido a que el parche tiene alta fotoestabilidad de la medicina y no reduce el contenido.

2) La fotólisis de la medicina se reduce tanto que no pueden producirse ni alergia debido a productos fotolisados ni toxicidad.

3) No hay necesidad de añadir un absorbente de ultravioleta o similares a la base con el fin de aumentar la fotoestabilidad de la medicina.

5 4) Debido a que el sustrato tiene una sola capa, el parche es tan excelente en adhesión a la piel que puede promoverse la absorción de la medicina como componente eficaz.

5) El coste de fabricación puede reducirse debido al uso de un sustrato de una sola capa.

10 6) Debido a que un absorbente de ultravioleta orgánico se adsorbe sobre el sustrato de una sola capa o un agente de filtración de ultravioleta inorgánico se amasa en él, los componentes de la base adhesiva no rezumarán o permearán profundamente en el sustrato. Como resultado, la fuerza adhesiva de la superficie del sustrato aumenta dando una forma óptima del parche.

#### Breve descripción del dibujo

15 **[0071]** La Figura 1 es una vista en perspectiva de un aparato meteorológico artificial usado en el ensayo de foto-transmisión.

#### Mejor modo para llevar a cabo la invención

20 **[0072]** Las formulaciones de la base para el parche de la presente invención se ilustrarán en mayor detalle, pero los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

#### Formulación 1

25 **[0073]** En una mezcladora se introdujeron 52 partes en masa de agua purificada, 3 partes en masa de gelatina, 2 partes en masa de poli(alcohol vinílico) (Gohsenol GH-20: fabricado por The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) y 3 partes en masa de caolín, y la mezcla se disolvió a aproximadamente 50 °C dando una dispersión uniforme. A esta dispersión se añadió una dispersión previamente preparada de 30 partes en masa de glicerina, 3 partes en masa de poliacrilato de sodio (Viscomate NP-700: fabricado por Showa Denko K. K.), 3 partes en masa de copolímero de éter metilvinílico-anhídrido maleico (Gantrez AN-119: fabricado por ISP) y 2 partes en masa de hidróxido de aluminio, y todo se agitó. Entonces, una disolución de 0,5 partes en masa de ketoprofeno en 1,5 partes en masa de aceite de menta se añadió y se agitó dando una mezcla homogénea como base para un parche de gel.

#### 35 Formulación 2

**[0074]** En una mezcladora se introdujeron 33,92 partes en masa de agua purificada, 3 partes en masa de gelatina, 2 partes en masa de polivinilpirrolidona (Kollidon K30: fabricado por BASF) y 3 partes en masa de óxido de cinc, y la mezcla se disolvió a aproximadamente 50 °C dando una dispersión homogénea. A esta dispersión se añadió una dispersión previamente preparada de 50 partes en masa de polietilenglicol (Macrogol 400: fabricado por NOF CORPORATION), 3 partes en masa de poliacrilato de sodio (Viscomate H-480: fabricado por Showa Denko K. K.), 3 partes en masa de ácido poliacrílico (Junlon PW-111: fabricado por Nihonjunyaku Co., Ltd.) y 0,08 partes en masa de éter glicídico de polietilenglicol, y la mezcla resultante se agitó. Entonces, una disolución previamente preparada de 0,5 partes en masa de suprofen en 1,5 partes en masa de alcohol bencílico se añadió y se agitó dando una mezcla homogénea como base para un parche de gel.

#### Formulación 3

50 **[0075]** En una mezcladora se añadieron 47,47 partes en masa de agua purificada, 1 parte en masa de agar-agar, 2 partes en masa de poli(alcohol vinílico) (Gohsenol GH-20: fabricado por The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) y 2 partes en masa de óxido de titanio, y la mezcla se disolvió a aproximadamente 50 °C dando una dispersión homogénea. A esta dispersión se añadió una dispersión previamente preparada de 26 partes en masa de glicerina, 15 partes en masa de sorbitol, 3,2 partes en masa de poliacrilato de sodio (Viscomate H480: fabricado por Showa Denko K. K.), 2,5 partes en masa de ácido poliacrílico (Junlon PW-111: fabricado por Nihonjunyaku Co., Ltd.) y 0,03 partes en masa de éter poliglicídico de poliglicerol, y todo se agitó. Entonces, una disolución previamente preparada de 0,5 partes en masa de piroxicam en 0,3 partes en masa de crotamitón se añadió y se agitó dando una mezcla homogénea como base para un parche de gel.

#### Formulación 4

60 **[0076]** Una mezcla de 22 partes en masa de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (Kraton D-1107CU: fabricado por Shell Chemical), 22 partes en masa de poliisobutileno (Oppanol B80: fabricado por BASF), 12 partes en masa de éster de colofonia hidrogenado (Staybelite Ester: fabricado por RIKA HERCULES INC.), 40 partes

5 en masa de parafina líquida (Crystol J-352: fabricada por Esso Sekiyu K.K.) y 1 parte en masa de dibutilhidroxitolueno se agitó en un intervalo de temperatura de 110 - 200 °C durante 30-120 minutos en una atmósfera de nitrógeno dando material solubilizado. Entonces, 3 partes en masa de ketoprofeno se añadieron a la disolución dentro de un intervalo de temperatura de 110-200 °C con agitación, que se agitó durante otros 5-30 minutos dando un material solubilizado homogéneo como base para un material de cinta.

#### Formulación 5

10 **[0077]** Una mezcla de 15 partes en masa de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (Kraton D-1107CU: fabricado por Shell Chemical Co., Ltd.), 26 partes en masa de poliisobutileno (Tetrax 6T: fabricado por Nippon Petrochemicals), 13 partes en masa de éster de colofonia hidrogenado con ácido maleico (Malkyd: fabricado por Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.) y 41 partes en masa de parafina líquida (Crystol J-352) se agitó a 110-200 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30-120 min dando un material solubilizado. Entonces, a este material solubilizado se añadieron 3 partes en masa de naproxeno y 2 partes en masa de L-mentol a 110-200 °C con agitación, y la mezcla se agitó durante otros 5-30 min dando un material solubilizado homogéneo como base para un material de cinta.

#### Formulación 6

20 **[0078]** Una mezcla de 23 partes en masa de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (Kraton D-KX401CS: fabricado por Shell Chemical Co., Ltd.), 22 partes en masa de poliisobutileno (Vistanex MML-80: EXXON CHEMICAL JAPAN LTD.), 23 partes en masa de resina de petróleo (Escore z 5300: fabricado por EXXON CHEMICAL JAPAN LTD.), 24 partes en masa de parafina líquida (Crystol J-352: fabricada por Esso Sekiyu K.K.) y 3 partes en masa de óxido de titanio se agitó a 110-200 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30-120 min dando un material solubilizado. Entonces, a este material solubilizado se añadieron 5 partes en masa de diclofenaco de sodio a 110-200 °C con agitación, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 5-30 min dando un material solubilizado homogéneo como base para un material de cinta.

#### Formulación 7

30 **[0079]** En un reactor se añadieron 55 partes en masa de acrilato de 2-etilhexilo, 26 partes en masa de acrilato de metoxietilo, 14,7 partes en masa de acetato de vinilo, 0,3 partes en masa de azobisisobutironitrilo y 100 partes en masa de acetato de etilo. La mezcla se calentó hasta 65 °C en una atmósfera de nitrógeno para iniciar la polimerización. La reacción se llevó a cabo durante 10 horas y se maduró adicionalmente a 80 °C durante 2 horas dando una disolución de copolímero. A esta disolución de copolímero así obtenida se añadieron 4 partes en masa de ketoprofeno, y la mezcla se agitó dando una disolución mixta homogénea como disolución de base para un material de cinta.

#### Formulación 8

40 **[0080]** Una mezcla de 25 partes en masa de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (Kraton D-KX401CS: fabricado por Shell Chemical Co., Ltd.), 10 partes en masa de poliisobutileno (Vistanex MML-100: fabricado por EXXON CHEMICAL JAPAN LTD.), 25 partes en masa de éster de glicerina de colofonia hidrogenado (fabricado por Arakawa Chemical), 35 partes en masa de parafina líquida (Crystol J-352: fabricada por Esso Sekiyu K.K.) y 3 partes en masa de silicato de aluminio sintético se agitó a 110-200 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30-120 min dando un material solubilizado. Entonces, a este material solubilizado se añadieron 2 partes en masa de clorhidrato de morfina a 110-200 °C con agitación, y la mezcla se agitó durante otros 5-30 min dando un material solubilizado homogéneo como base para un material de cinta.

#### Formulación 9

50 **[0081]** A un reactor se añadieron 55 partes en masa de acrilato de 2-etilhexilo, 25 partes en masa de acrilato de metoxietilo, 15 partes en masa de vinilpirrolidona, 1,0 parte en masa de peróxido de benzoílo y 100 partes en masa de acetato de etilo, y la mezcla resultante se calentó hasta 65 °C en una atmósfera de nitrógeno para iniciar la polimerización. La reacción se llevó a cabo durante 10 horas y se maduró adicionalmente a 80 °C durante 2 horas dando una disolución de copolímero. A la disolución de copolímero así obtenida se añadieron 4 partes en masa de fumarato de ketotifeno, y la mezcla se agitó dando una disolución mixta homogénea como una disolución de base para un material de cinta.

#### Formulación 10

60 **[0082]** A una dispersión de 4 partes en masa de silicato de aluminio sintético en 78,4 partes en masa de agua purificada se añadieron 1 parte en masa de gelatina, 0,05 partes en masa de éter poliglicidílico de sorbitol, 0,2 partes

en masa de extracto de placenta soluble en agua, 0,1 partes en masa de alantoína y 0,25 partes en masa de metilparabeno, y la disolución resultante se mezcló con 6 partes en masa de poliacrilato de sodio y 10 partes en masa de polietilenglicol y se agitó hasta que todo se volvió homogéneo. Por tanto, se obtuvo una base para una toallita en paquetes.

5

#### Formulación 11

**[0083]** A una dispersión de 5 partes en masa de caolín y 1 parte en masa de acetato de aluminio en 71,19 partes en masa de agua purificada se añadieron 0,5 partes en masa de gelatina, 0,045 partes en masa de extracto de pomelo, 0,045 partes en masa de extracto de manzana, 0,003 partes en masa de zumo de naranja, 0,002 partes en masa de zumo de limón, 0,005 partes en masa de zumo de lima y 0,1 partes en masa de metilparabeno, y la mezcla se agitó dando una disolución. A la disolución se añadió una mezcla de 7 partes en masa de poliacrilato de sodio, 5 partes en masa de polietilenglicol, 10 partes en masa de polipropilenglicol, 0,1 partes en masa de etilparabeno y 0,01 partes en masa de propilparabeno, y la mezcla resultante se agitó hasta que todo se volvió homogéneo. Por tanto, se obtuvo una base para una toallita en paquetes.

10

15

**[0084]** Ejemplos del parche de la presente invención y ejemplos comparativos se mostrarán a continuación.

#### Ejemplo 1

20

**[0085]** La base obtenida en la Formulación 1 se extendió sobre una película de polipropileno a una relación de 10 g/140 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 0,5 partes en masa de 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)-benzotriazol se adsorbieron sobre 99,5 partes en masa de tela no tejida de poliéster dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en parches de gel cada uno de un tamaño deseado.

25

#### Ejemplo 2

**[0086]** La base obtenida en la Formulación 1 se extendió sobre una película de polietileno a una relación de 10 g/140 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 1 parte en masa de 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona se adsorbió sobre 99 partes en masa de una tela no tejida de polipropileno dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en parches de gel cada uno de un tamaño deseado.

30

#### Ejemplo 3 (no según la invención)

**[0087]** La base obtenida en la Formulación 2 se extendió sobre una película de poliéster a una relación de 10 g/140 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 6 partes en masa de óxido de titanio se amasaron en 94 partes en masa de resina de poliéster dando un sustrato de tela no tejida de poliéster procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en parches de gel cada uno de un tamaño deseado.

40

#### Ejemplo 4

**[0088]** La base obtenida en la Formulación 3 se extendió sobre una película de polietileno a una relación de 10 g/140 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 0,1 partes en masa de salicilato de p-terc-butilfenilo se adsorbieron sobre 99,9 partes en masa de una tela no tejida de poliéster dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en parches de gel cada uno de un tamaño deseado.

50

#### Ejemplo 5 (no según la invención)

**[0089]** La base obtenida en la Formulación 3 se extendió sobre una película de polipropileno a una relación de 10 g/140 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 3 partes en masa de óxido de cinc se amasaron en 97 partes en masa de resina de poliéster dando un sustrato de tela no tejida de poliéster procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en parches de gel cada uno de un tamaño deseado.

55

#### Ejemplo 6

**[0090]** La base obtenida en la Formulación 4 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a una relación de 1 g/70 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 2 partes en masa de 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol se adsorbieron sobre 98 partes en masa de una tela tejida de poliéster dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La

60

base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

#### **Ejemplo 7**

5 [0091] La base obtenida en la Formulación 5 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a una relación de 1 g/70 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 3 partes en masa de 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona se adsorbieron sobre 97 partes en masa de una tela tejida de poliéster dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

#### **Ejemplo 8 (no según la invención)**

15 [0092] La base obtenida en la Formulación 5 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a una relación de 1 g/70 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 3 partes en masa de óxido de titanio se amasaron en 97 partes en masa de resina de poliéster dando un sustrato de tela tejida de poliéster procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

#### **Ejemplo 9**

20 [0093] La base obtenida en la Formulación 6 se extendió sobre un papel desprendible tratado con silicona a una relación de 1 g/70 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 3 partes en masa de salicilato de p-terc-butilfenilo se adsorbieron sobre 97 partes en masa de una tela no tejida de poliéster dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre el papel desprendible se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

#### **Ejemplo 10 (no según la invención)**

30 [0094] La base obtenida en la Formulación 6 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a una relación de 1 g/70 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 2 partes en masa de óxido de cinc se amasaron en 98 partes en masa de resina de poliéster dando un sustrato de tela tejida de poliéster procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

#### **Ejemplo 11**

35 [0095] La disolución de base obtenida en la Formulación 7 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona para estar a una relación de 0,5 g/70 cm<sup>2</sup> después de secarse. Por otra parte, 1 parte en masa de 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol se adsorbió sobre 99 partes en masa de una tela tejida de poliéster dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

#### **Ejemplo 12**

45 [0096] La disolución de base obtenida en la Formulación 7 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona para estar a una relación de 0,5 g/70 cm<sup>2</sup> después de secarse. Por otra parte, 0,1 partes en masa de 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona se añadieron homogéneamente en 99,9 partes en masa de una película de poli(cloruro de vinilo) dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

#### **Ejemplo 13 (no según la invención)**

55 [0097] La disolución de base obtenida en la Formulación 7 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona para estar a una relación de 0,5 g/70 cm<sup>2</sup> después de secarse. Por otra parte, 0,5 partes en masa de óxido de titanio se amasaron en 99,5 partes en masa de resina de poliéster dando un sustrato de tela tejida de poliéster procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

#### **Ejemplo 14 (no según la invención)**

60 [0098] La base obtenida en la Formulación 8 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a

una relación de 1 g/70 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 5 partes en masa de óxido de titanio se amasaron en 95 partes en masa de resina de poliéster dando un sustrato de tela tejida de poliéster procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

5

#### **Ejemplo 15**

[0099] La disolución de base obtenida en la Formulación 9 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona para estar a una relación de 0,5 g/70 cm<sup>2</sup> después de secarse. Por otra parte, 0,1 partes en masa de 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona se añadieron homogéneamente a 99,9 partes en masa de una película de poli(acetato de etilenvinilo) (EVA) dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

10

#### **Ejemplo 16**

[0100] La base obtenida en la Formulación 10 se extendió sobre una película de polipropileno a una relación de 14 g/140 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 0,3 partes en masa de 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol se adsorbieron sobre 99,7 partes en masa de una tela no tejida de poliéster dando un sustrato procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato se transfirió por contacto a presión y se cortó en toallitas en paquetes cada una de un tamaño deseado.

15

20

#### **Ejemplo 17 (no según la invención)**

[0101] La base obtenida en la Formulación 11 se extendió sobre una película de poliéster a una relación de 14 g/140 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, 7 partes en masa de óxido de titanio se amasaron en 93 partes en masa de resina de poliéster dando un sustrato tejido de poliéster procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en toallitas en paquetes cada una de un tamaño deseado.

25

30

#### **Ejemplo 18**

[0102] La base obtenida en la Formulación 4 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a una relación de 1 g/70 cm<sup>2</sup>. Por otra parte, se permitió que 2,5 partes en masa de 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol se adsorbieran sobre una tela tejida de 96 partes en masa de resina de poliéster amasada con 1,5 partes en masa de óxido de titanio, para así obtener un sustrato de tela tejida de poliéster procesado para filtrar luz ultravioleta. La base anterior extendida sobre la película se cubrió con este sustrato, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

35

40

#### **Ejemplo comparativo 1**

[0103] En 25,5 partes en masa de agua purificada se hincharon 2 partes en masa de polímero de carboxivinilo (Hivis Wako 104: fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Una disolución de 3 partes en masa de ketoprofeno en 40 partes en masa de alcohol etílico y 2 partes en masa de adipato de diisopropilo se añadieron a la misma y se agitaron. Entonces, una disolución de 2 partes en masa de hidroxipropilcelulosa en 15 partes en masa de propilenglicol se añadieron a la mezcla, que se agitó. Una disolución de 2,5 partes en masa de diisopropanolamina en 8 partes en masa de agua purificada se añadieron a la misma y se agitaron suficientemente hasta que todo se volvió homogéneo. Por tanto, se obtuvo un gel.

45

50

#### **Ejemplo comparativo 2**

[0104] A una disolución de 1 parte en masa de ketoprofeno en 38,5 partes en masa de etanol se añadieron 12 partes en masa de propilenglicol, 0,8 partes en masa de metilcelulosa y 2 partes en masa de sebacato de dietilo, y la mezcla resultante se agitó suficientemente y se dispersó. A esta mezcla se añadió una disolución de 0,07 partes en masa de hidróxido potásico en 45,63 partes en masa de agua purificada con agitación, y la mezcla se agitó hasta que todo se volvió homogéneo. Por tanto, se obtuvo un linimento.

55

#### **Ejemplo comparativo 3**

[0105] La base obtenida en la Formulación 1 se extendió sobre una película de polietileno a una relación de 10 g/140 cm<sup>2</sup>, se cubrió con un sustrato de tela no tejida de poliéster, se transfirió por contacto a presión y se cortó en parches de gel cada uno de un tamaño deseado.

60

**Ejemplo comparativo 4**

5 [0106] La base obtenida en la Formulación 4 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a una relación de 1 g/70 cm<sup>2</sup>, se cubrió con un sustrato de tela tejida de poliéster, se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

**Ejemplo comparativo 5**

10 [0107] La base obtenida en la Formulación 7 se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a una relación de 0,5 g/70 cm<sup>2</sup>, se cubrió con un sustrato de película de poli(cloruro de vinilo), se transfirió por contacto a presión y se cortó en materiales de cinta cada uno de un tamaño deseado.

**Prueba de fototransmisión 1**

15 [0108] Los sustratos preparados en los Ejemplos 1 a 7, 10, 12, 14 y 15 y los Ejemplos comparativos 3 a 5 se probaron para fototransmisión.

20 [0109] Más específicamente, una parte 3 de medición de un intensitómetro 2 de ultravioleta instalado en un aparato 1 meteorológico artificial como se muestra en la Figura 1 se cubrió con cada uno de los sustratos 11 (cuadrado de 10 cm x 10 cm) usados en los ejemplos y ejemplos comparativos. El sustrato 11 sobre la parte 2 de medición se irradió por lámparas 4 fluorescentes y lámparas 5 de luz solar para así observar la intensidad de ultravioleta indicada por el intensitómetro 2 de ultravioleta y luego calcular la tasa de fototransmisión de cada sustrato 11 basándose en la intensidad de ultravioleta (como tasa de fototransmisión del 100%) indicada en la condición de no estar cubierta con un sustrato (entorno en el aparato: temperatura = 25 °C, intensidad de ultravioleta = aproximadamente 0,14 mW/h/cm<sup>2</sup>). Como se observa de los resultados de ensayo en la Tabla 1, los sustratos de los ejemplos de la presente invención mostraron una tasa de fototransmisión del 1,8-25,8%, que fue claramente inferior a aquella mostrada por los sustratos de los ejemplos comparativos.

Tabla 1

Sustrato	Tasa de fototransmisión (%)
Ej. 1	2,0
Ej. 2	3,6
Ej. 3	7,8
Ej. 4	8,8
Ej. 5	12,3
Ej. 6	1,8
Ej. 7	5,2
Ej. 10	10,3
Ej. 12	25,8
Ej. 14	8,2
Ej. 15	7,7
Ej. comp. 3	62,3
Ej. comp. 4	53,0
Ej. comp. 5	81,3

30

**Ensayo de fotoestabilidad 1**

35 [0110] Se llevó a cabo un ensayo de fotoestabilidad sobre las medicinas en las preparaciones de los Ejemplos 1-13 y Ejemplos comparativos 1-5. Más específicamente, el gel y el linimento de los Ejemplos comparativos 1-2 se recubrieron escasamente sobre una placa de vidrio mientras que los parches se colocaron con el lado de sustrato hacia arriba. Se permitió que estas preparaciones se dejaran en un sitio que estaba completamente irradiado con la luz solar directa. Ocho horas después, la tasa de la medicina restante en cada base se midió por cromatografía de líquidos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	Tasa de componente medicinal restante (%)
Ej. 1	83
Ej. 2	84
Ej. 3	81
Ej. 4	81
Ej. 5	78
Ej. 6	83
Ej. 7	82
Ej. 8	79
Ej. 9	77
Ej. 10	75
Ej. 11	81
Ej. 12	74
Ej. 13	70
Ej. comp. 1	23
Ej. comp. 2	24
Ej. comp. 3	45
Ej. comp. 4	75
Ej. comp. 5	23

5 **[0111]** Como se observa a partir de la Tabla 2, todos los parches de la presente invención mostraron una alta tasa de medicina restante del 70% y más. Por otra parte, las preparaciones de los ejemplos comparativos, excepto el Ejemplo comparativo 4, mostraron una baja tasa.

#### Ensayo de fotoestabilidad 2

10 **[0112]** Se llevó a cabo un segundo ensayo de fotoestabilidad de fármacos en las preparaciones de los Ejemplos 1, 3, 6, 7, 10, 12, 14 y 15, y Ejemplos comparativos 1 y 3-5. Más específicamente, el gel del Ejemplo comparativo 1 se puso en un recipiente de vidrio transparente, y los parches se colocaron con las caras de sustrato hacia arriba. Entonces, se permitió que se dejaran en un sitio que estaba completamente irradiado con la luz solar directa. Un día, 3 días y 5 días después, las bases se observaron para grado de coloración. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

15

Tabla 3

	1 día después	3 días después	5 días después
Ej. 1	Sin cambio	Amarillo claro	Amarillo claro
Ej. 3	Sin cambio	Sin cambio	Amarillo claro
Ej. 6	Sin cambio	Amarillo claro	Amarillo claro
Ej. 7	Sin cambio	Amarillo claro	Amarillo claro
Ej. 10	Sin cambio	Amarillo claro	Amarillo claro
Ej. 12	Sin cambio	Amarillo claro	Amarillo claro
Ej. 14	Sin cambio	Amarillo claro	Amarillo claro
Ej. 15	Sin cambio	Amarillo claro	Amarillo claro
Ej. comp. 1	Amarillo claro	Amarillo	Marrón
Ej. comp. 3	Amarillo claro	Amarillo	Amarillo
Ej. comp. 4	Sin cambio	Sin cambio	Amarillo claro
Ej. comp. 5	Amarillo claro	Amarillo	Amarillo

#### Ensayo de fotoestabilidad 3

20 **[0113]** Se llevó a cabo un tercer ensayo de fotoestabilidad de fármacos en los parches de los Ejemplos 6-8, 10, 12, 16-17, y Ejemplos comparativos 4-5. Más específicamente, los parches se dejaron, con las caras de sustrato hacia arriba, en un sitio que estaba completamente expuesto a la luz solar directa. Ocho horas después, las bases se observaron respecto a la fuerza cohesiva (pegajosidad). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

	Pegajosidad
Ej. 6	No
Ej. 7	No
Ej. 8	No
Ej. 10	No
Ej. 12	No
Ej. 16	No
Ej. 17	No
Ej. comp. 4	Presente
Ej. comp. 5	Presente

5 [0114] La Tabla 4 muestra que las bases de los parches de la presente invención son superiores en fotoestabilidad y capacidad de uso a aquellos de los Ejemplos comparativos 4-5 que fueron pegajosos después de la irradiación de luz solar durante 8 horas.

Ensayo de fotosensibilización de la piel

10 [0115] El ensayo de fotosensibilización de la piel se llevó a cabo en las preparaciones de los Ejemplos 2, 6, 8 y Ejemplos comparativos 1, 4 y 5 según el Método de adyuvante y cinta como se proporciona en Guideline for Pharmaceutical Licensing Procedure in Japan (editado por Japanese Formulation Association, publicado por Yakugyou Jihou, 1987).

Fotosensibilización:

15 [0116] 0,1 ml de una emulsión tipo agua en aceite (W/O) (E-FCA) de agua destilada y adyuvante completo de Freund (FCA) (1:1) se administraron intradérmicamente en cada una de las 4 esquinas de piel del cuello-espalda previamente esquilada (aproximadamente 2 cm x 4 cm) de una cobaya. El estrato córneo se desprendió de la parte intradérmicamente inyectada con cinta de celofán. Cada una de las preparaciones de los ejemplos y ejemplos comparativos se aplicó o pegó en un estado abierto a la parte pelada de estrato córneo y luego se irradió con aproximadamente 10 Julios/cm<sup>2</sup> de un rayo ultravioleta de onda larga. El procedimiento anterior se llevó a cabo una vez al día durante 5 días consecutivos.

Provocación con luz:

25 [0117] Tres semanas después de la sensibilización, la cobaya se esquiló adicionalmente en la espalda, en la que dos secciones sin pelo cada una de 1,5 cm x 1,5 cm se prepararon simétricamente con respecto a la línea intermedia dorsal. Cada una de las preparaciones de los ejemplos y ejemplos comparativos se aplicó en un estado abierto sobre cada sección. Después de proteger una de las secciones por lámina de aluminio, ambas secciones se irradiaron con aproximadamente 10 Julios/cm<sup>2</sup> de un rayo ultravioleta de onda larga desde arriba.

Evaluación:

35 [0118] La fotosensibilidad de la piel se evaluó comparando el grado de las dermorreacciones de la parte irradiada y la parte no irradiada después de 24 horas y 48 horas de la irradiación con luz en la provocación con luz. El número de cobayas fue 10 en cada grupo y el juicio se hizo según los criterios en la Tabla 5. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5

Eritema y formación de costra	Puntuación	Formación de edema	Puntuación
Sin cambio	0	Sin cambio	0
Eritema muy ligero	1	Edema muy ligero a ligero	1
Eritema ligero	2	Edema de grado medio	2
Eritema de grado medio a fuerte	3	(hinchado no menos de 1 mm)	
Eritema fuerte muy rojo y ligera formación de costra	4	Edema fuerte (hinchado 1 mm o más y extendido alrededor)	3

Tabla 6

Tiempo transcurrido después del desprendimiento		Reacción dérmica (puntuación), eritema y formación de costra + formación de edema								Suma (Número)	Relación positiva (%)
		0	1	2	3	4	5	6	7		
24 horas	Ej. 2	10								10	0
	Ej. 6	9	1							10	10
	Ej. 8	8	2							10	20
	Ej. comp. 1	6	3	1						10	40
	Ej. comp. 4	5	3	1	1					10	50
	Ej. comp. 5	6	2	2						10	40
48 horas	Ej. 2	10								10	0
	Ej. 6	10								10	0
	Ej. 8	10								10	0
	Ej. comp. 1	10								10	0
	Ej. comp. 4	9	1							10	10
	Ej. comp. 5	8	1	1						10	20

**[0119]** La Tabla 6 muestra entonces que los parches de los ejemplos son excelentes en seguridad ya que produjeron poca o ninguna reacción de la piel en comparación con los geles y parches de los ejemplos comparativos.

5

Aplicabilidad industrial

**[0120]** El parche de la presente invención tiene un sustrato procesado para filtrar ultravioleta y, por tanto, inhibe la fotólisis (principalmente producida por la luz solar ultravioleta) de medicinas contenidas en su interior para así poder evitar la disminución del contenido de medicina debido a la fotólisis, además de alergias y envenenamiento debido a los subproductos de fotólisis. Por tanto, el parche de la presente invención tiene altos efectos terapéuticos y seguridad dérmica, y es muy útil como parche médico en la industria.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un parche que tiene un único sustrato, siendo dicho sustrato un sustrato de una sola capa, que ha sido sometido a un procedimiento de filtración de ultravioleta, así un absorbente de ultravioleta orgánico ha sido absorbido en el sustrato.
- 10 2. Un parche según la reivindicación 1, en el que el sustrato ha sido sometido adicionalmente a un procedimiento de filtración de ultravioleta, así un agente de filtración de ultravioleta inorgánico ha sido añadido a, o amasado en el sustrato.
- 15 3. Un parche según la reivindicación 1, en el que el absorbente de ultravioleta orgánico es al menos un miembro seleccionado de derivados de benzotriazol, derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de ácido cinámico, derivados de benzofenona, derivados de ácido cumárico, derivados de cianoacrilato y compuestos de aminoácido.
- 20 4. Un parche según la reivindicación 2, en el que el agente de filtración de ultravioleta es al menos un miembro seleccionado de óxido de titanio, óxido de cinc, óxido férrico, talco, caolín, alúmina y carbonato cálcico.
- 25 5. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que contiene en una base un analgésico antiinflamatorio no esteroideo.
- 30 6. Un parche según la reivindicación 5, en el que el contenido del analgésico antiinflamatorio no esteroideo es del 0,1-7,0% en masa basado en la cantidad total de base.
7. Un parche según la reivindicación 6 que tiene la base extendida sobre el sustrato, siendo dicha base una base adhesiva que contiene además 10-50% en masa de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, 1-20% en masa de un poliisobutileno, 5-50% en masa de un agente de adhesividad y 10-70% en masa de un plastificante, basado en la cantidad total de base.
8. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que dicho analgésico antiinflamatorio no esteroideo está seleccionado de ketoprofeno, diclofenaco, suprofenó, piroxicam, indometacina, flurbiprofeno, felbinac, loxoprofeno y sus sales.

Fig. 1

