

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 168**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2004 E 04731709 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1621188**

54 Título: **Parche de tipo protector ultravioleta**

30 Prioridad:

07.05.2003 JP 2003128934

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

21.10.2013

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, TASHIRODAIKAN-MACHI TOSU-SHI
SAGA 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**HASHIMOTO, YOSHIAKI;
TAKADA, YASUNORI y
TSURUDA, KIYOMI**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 426 168 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 de tipo protector ultravioleta.

5 Descripción detallada de la invención

Campo técnico

10 **[0001]** La invención se refiere a un parche que tiene un excelente efecto protector frente a la radiación ultravioleta.

Antecedentes de la técnica

15 **[0002]** Puesto que un parche se usa pegándolo sobre una superficie de piel, en el exterior puede darse el caso de que reciba irradiación de los rayos solares, dependiendo de la parte donde se aplique. Por lo tanto, en un parche que contenga un compuesto que sea descompuesto fácilmente por la radiación ultravioleta del sol, se encuentran los problemas de que no puede presentarse el efecto del fármaco original debido a la descomposición de un fármaco en la base o que sus productos de descomposición inducen un efecto secundario o similar.

20 **[0003]** Convencionalmente, como medio para evitar dichos efectos secundarios debidos a la radiación ultravioleta, en general se ha intentado añadir un absorbente de ultravioleta en una base. Por ejemplo, aunque hubiera una preparación externa para suprimir la fotodescomposición de un ingrediente eficaz mezclando un absorbente de ultravioleta en una base (por ejemplo, véase el documento de patente 1), había un problema de seguridad porque el propio absorbente de ultravioleta se ponía en contacto con la piel y se absorbía. Además, se ha
25 propuesto un procedimiento para contener un absorbente de ultravioleta en un soporte de un parche (por ejemplo, véanse los documentos de patente 2 y 3). Hay un parche de absorción percutánea que tiene un laminado como soporte, que consiste en no menos de dos capas, y que consiste en una película de resina en la que al menos una capa de dicho laminado contiene un absorbente de ultravioleta (por ejemplo, véase el documento de patente 4).
30 Además, se describe un parche en el que se aumenta la fotoestabilidad de un fármaco mediante un soporte de monocapa tratado con un absorbente de ultravioleta orgánico y/o un absorbente de ultravioleta inorgánico (por ejemplo, véase el documento de patente 5).

35 **[0004]** Sin embargo, aunque en estos se reconoce el efecto de protección frente a los rayos ultravioleta irradiados por luces artificiales tales como una lámpara de mercurio y una luz de habitación, son insuficientes para suprimir suficientemente la descomposición de un fármaco que se produce en el caso de ser expuesto a los rayos de sol directos en una época en la que la dosis ultravioleta es alta, y además, había los inconvenientes de que eran necesarios dispositivos auxiliares tales como cubrir el parche mediante tela o mediante una cubierta protectora.

Documento de patente 1: JP, B, 5-8169

40 Documento de patente 2: JP, B, 3-76285

Documento de patente 3: JP, U, 5-30118

Documento de patente 4: JP, A, 10-265371

Documento de patente 5: WO 01/68061

45 Descripción de la invención

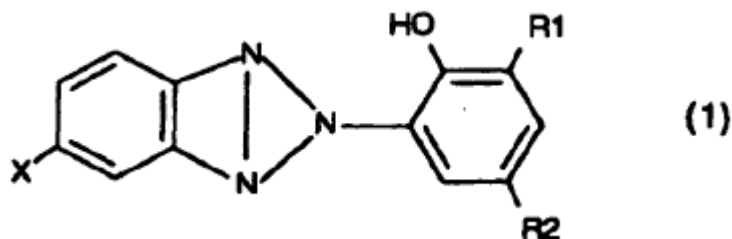
Problemas que tiene que resolver la invención

50 **[0005]** Por consiguiente, el objeto de la invención es proporcionar parches que no produzcan la fotodescomposición de fármacos, incluso cuando se exponen a los rayos del sol directos en una época de alta dosis ultravioleta, y que presenten efectos satisfactorios del fármaco y sean excelentes en las propiedades físicas y estabilidad de preparaciones farmacéuticas.

Medios para resolver los problemas

55 **[0006]** Durante la exhaustiva investigación para resolver los problemas anteriores, los autores de la invención encontraron que mediante un tratamiento de protección frente a la radiación ultravioleta de un soporte de poliéster elástico con un derivado de hidroxifenilbenzotriazol específico, se puede suprimir extremadamente la fotodescomposición de un fármaco en un parche y se completa la invención.

60 **[0007]** En particular, la invención se refiere a un parche que comprende un soporte de poliéster y una capa de adhesivo sensible a la presión formada en una superficie del soporte y que contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), en el que el soporte contiene un derivado de hidroxifenilbenzotriazol representado por la fórmula general (1):



(1) en la que R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-8} ; y X es un átomo de halógeno.

[0008] Además, la invención se refiere al parche, en el que el soporte contiene además óxido de titanio.

[0009] Además, la invención se refiere al parche, en el que la transmitancia ultravioleta del soporte no es mayor de 2%.

[0010] Además, la invención se refiere al parche, en el que del peso el soporte es $100 \text{ g/m}^2 - 130 \text{ g/m}^2$.

[0011] Además, la invención se refiere al parche, en el que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) es ketoprofeno.

[0012] Además, la invención se refiere al parche, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión consiste en un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y/o poliisobutileno.

[0013] Además, la invención se refiere al parche, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión no contiene absorbente de ultravioleta.

Efecto de la invención

[0014] Mediante el tratamiento de un soporte de poliéster con un absorbente de ultravioleta de benzotriazol específico, un parche de la invención puede reducir sorprendentemente la transmitancia ultravioleta del soporte, presentando efectos satisfactorios del fármaco incluso cuando se expone a los rayos directos del sol en una época de dosis ultravioleta alta. Por lo tanto, se puede usar de forma favorable para un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene baja estabilidad frente a la radiación ultravioleta. Además, incluso cuando una capa de adhesivo sensible a la presión no contiene absorbente de ultravioleta, no hay degradación de la capa de adhesivo sensible a la presión, y tiene una estabilidad excelente y también tiene una seguridad excelente debido a que no hay contacto con la piel del propio absorbente de ultravioleta.

[0015] En un parche de la invención, la transmitancia ultravioleta de un soporte preferiblemente no es mayor de 2% en condiciones en las que la intensidad de la radiación ultravioleta es 3 mW/cm^2 . Además, se reconoce que la dosis ultravioleta anterior cambia con la época y la zona, y como un ejemplo, se midió la intensidad de radiación ultravioleta durante el día el 22 de agosto de 2002 en Tosu-shi, prefectura de Saga, mostrando $2,9 \text{ mW/cm}^2$ y 81936 mJ/cm^2 de dosis ultravioleta acumulada por día, y al contrario, la intensidad de la radiación ultravioleta en la misma zona el 5 de noviembre de 2002 era $1,6 \text{ mW/cm}^2$ y 47340 mJ/cm^2 de dosis ultravioleta acumulada. Es decir, el parche de la invención normalmente puede reducir la transmitancia ultravioleta incluso con una intensidad de radiación ultravioleta fuerte en una época de alta dosis ultravioleta.

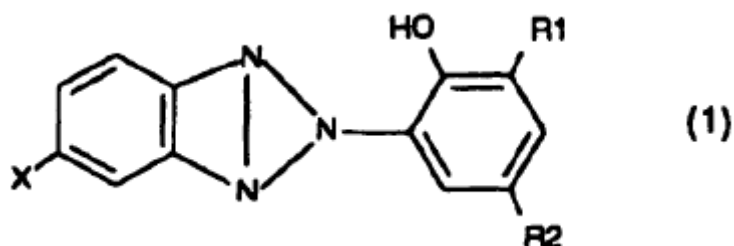
Mejor realización para llevar a cabo la invención

[0016] El parche de la invención se puede usar principalmente como un esparadrapo (una preparación de banda).

[0017] El parche de la invención se hace para que contenga un absorbente de ultravioleta de benzotriazol que es adsorbido, absorbido o fijado a un soporte de poliéster, o se incorpora en fibras que componen el soporte. El absorbente de ultravioleta de benzotriazol en la invención anterior es un derivado de benzotriazol representado por la fórmula (1), en la que R_1 y R_2 representan hidrógeno o grupos alquilo inferior, preferiblemente grupos alquilo C_{1-8} , considerando el tratamiento fácil del soporte de poliéster, más preferiblemente metilo o t-butilo.

[0018] X representa un átomo de halógeno, preferiblemente flúor, bromo o cloro, en particular preferiblemente cloro considerando el tratamiento fácil del soporte de poliéster.

[0019] Además, R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes.



[0020] Específicamente, se ilustran los siguientes compuestos. Es decir, son ilustrativos el 2-(3-t-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3,5-di-t-butil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol, etc.

[0021] Como tratamiento protector de radiación ultravioleta usando estos absorbentes de ultravioleta de benzotriazol, se usa un procedimiento para adsorber, absorber o fijar dichos adsorbentes a fibras o tela, que son el material de un soporte para el parche, que consiste en una monocapa. Además, en una etapa de producción de las fibras que son el material del soporte anterior (polimerización o etapas de formación de fibras), el polímero se reforma por adición o incorporación de dicho absorbente, y después el polímero reformado se puede usar como un material para el soporte por formación de fibra.

[0022] El contenido de estos absorbentes ultravioleta de benzotriazol en un soporte es preferiblemente de 0,01-20% en masa respecto a la masa total del soporte (que contiene el absorbente), más preferiblemente de 0,05-5% en masa, más preferiblemente 1-2% en masa.

[0023] Además, con el fin de obtener un efecto protector frente a la radiación ultravioleta del soporte usado en la invención, se puede tratar con un óxido metálico que es un agente protector frente a la radiación ultravioleta, y específicamente, se pueden mezclar una o más especies seleccionadas de óxido de titanio, óxido de cinc, óxido férrico, talco, caolín, alúmina y carbonato cálcico. En particular, se prefiere el tratamiento usando óxido de titanio.

[0024] Como tratamiento de pantalla ultravioleta usando estos agentes protectores inorgánicos, en general se usa un procedimiento de formación de fibra después de reformado por adición o incorporación de los agentes protectores inorgánicos en el polímero, en la etapa de producción de fibras (polimerización o etapas de formación de fibras).

[0025] El contenido es preferiblemente de 0,1-20% en masa respecto a la masa total del soporte, más preferiblemente de 0,5-10% en masa, y con estas proporciones de mezcla se puede presentar satisfactoriamente el efecto protector frente a la radiación ultravioleta.

[0026] El material del soporte es una tela de poliéster, y específicamente son ilustrativos el poli(tereftalato de etileno), etc. Estos se pueden usar por tratamiento en tela tejida, tela tricotada, tela no tejida, película o similares.

[0027] El peso del soporte es preferiblemente 100 g/m^2 - 130 g/m^2 , más preferiblemente 105 g/m^2 - 120 g/m^2 , considerando la transmitancia ultravioleta y la sensación de uso en la piel.

[0028] La transmitancia ultravioleta del soporte usado en la invención preferiblemente no es mayor de 2,0%, más preferiblemente no mayor de 1,5%, además preferiblemente no mayor de 1,0% en condiciones de $3,0 \text{ mW/cm}^2$ de intensidad de radiación ultravioleta. Además, para la medición de la intensidad de la radiación ultravioleta, se usa un medidor de intensidad de la radiación ultravioleta (Topcon Co., Ltd., UVR-2), y se usa UD-36 para la parte receptora, de modo que la longitud de onda de medición es 310-400 nm. Para el cálculo de la transmitancia ultravioleta, se mide una dosis ultravioleta que se transmite a través del soporte en circunstancias en las que la luz del sol directa irradia el soporte suficientemente, y la intensidad de la radiación ultravioleta sin la preparación anterior se hace 100, y se calcula cada transmitancia.

[0029] Como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) usados en el parche de la invención, se pueden usar ketoprofeno, diclofenaco, suprofeon, piroxicam, indometacina, flurbiprofeno, felbinac, loxoprofeno, ibuprofeno, ketorolac, naproxeno, benoxaprofeno, carprofeno, fenoprofeno, o sales de los mismos, y se pueden mezclar uno o más de estos fármacos. Entre estos fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el más adecuado es el ketoprofeno. La proporción de mezcla del fármaco antiinflamatorio no esteroideo es de 0,01-30% en masa basado en la cantidad total de la base que contiene el fármaco, preferiblemente de 0,1-16% en masa, incluyendo una forma de una sal inorgánica o sal orgánica aceptable en medicina, y mediante esta proporción de mezcla se pueden esperar efectos satisfactorios del fármaco.

[0030] Como base usada en el parche de la invención, se prefiere una base de caucho, y como base de caucho

son ilustrativos el caucho de poliisopreno, caucho de poliisobutileno, caucho natural, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloques de estireno-butadieno, copolímero de bloques de estireno-isopreno, copolímero de bloques de estireno-isopreno-butadieno, copolímero de bloques de estireno-etileno-propileno-estireno y similares, como cauchos sintéticos o cauchos naturales.

[0031] Además, puesto que el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno se degrada fácilmente frente a la radiación ultravioleta y tiene poca fotoestabilidad, se puede usar de forma favorable el soporte usado en la invención. En el caso de usar copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno el peso molecular medio es preferiblemente 100.000-300.000, y son ilustrativos, por ejemplo, KRATON DKX401CS o D-1107CU fabricados por (Shell Chemical Co., Ltd.), SIS-5000 o SIS-5002 (fabricados por JSR Co., Ltd.), Quintac 3530, 3421 o 3570C (Zeon Co., Ltd.) y Solprene 428 (PHILLIPS PETROLEUM Co., Ltd.). Como base se pueden mezclar uno o más de estos copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, y el contenido es preferiblemente de 10-50% en masa basado en la cantidad total de la base considerando la resistencia de aglutinación y facilidad de trabajo, más preferiblemente 13-40% en masa, más preferiblemente 15-30% en masa.

[0032] Como base para el parche de la invención, se mejoran mucho las propiedades de pegado a la piel, el dolor en el momento de retirarlo, la erupción en la piel y similares, al contener el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno con el peso molecular medio anterior en la proporción de mezcla anterior, y más preferiblemente ajustando además la viscosidad y la resistencia de adherencia.

[0033] Además, la base del parche de la invención se puede mezclar con poliisobutileno, y el contenido preferiblemente es de 1-50% en masa basado en la cantidad total de la base, más preferiblemente de 5-40% en masa. Además, se pueden usar en combinación dos o más especies de poliisobutilenos con diferentes pesos moleculares medios, y, por ejemplo, se prefiere la combinación de poliisobutileno de peso molecular medio viscoso (método de Staudinger) de 5.000-15.000 y poliisobutileno de peso molecular medio viscoso de 50.000-200.000. Además, es más preferible la mezcla de estos poliisobutilenos en una proporción específica.

[0034] Como poliisobutileno de peso molecular medio viscoso de 5.000-15.000 son ilustrativos Vistanex LM-MS y LM-MH (fabricado por Exxon Chemical Co., Ltd.), Tetrax 4T, 5T y 6T (fabricado por Nihon Sekyu Kagaku Co., Ltd.), Oppanol B12SF y B15SF (fabricado por BASF Japan Co., Ltd.), etc., y se pueden usar uno o más de estos en una base de una preparación de banda. El contenido es preferiblemente de 1-50% en masa basado en la cantidad total de la base, más preferiblemente de 5-30% en masa.

[0035] Como poliisobutileno de peso molecular medio viscoso 50.000-200.000 son ilustrativos Vistanex MML-80, MML-100, MML-120 y MML-140 (fabricado por Exxon Chemical Co., Ltd.), Oppanol B-80, B-100, B-120 y B-150 (fabricado por BASF Japan Co., Ltd.), etc., y se pueden usar uno o más de estos en una base de una preparación de banda. El contenido es preferiblemente de 0,1-40% en masa basado en la cantidad total de la base, más preferiblemente de 1-30% en masa, y mediante esta proporción de mezcla y más preferiblemente ajustando además la viscosidad y la resistencia de adherencia, la resistencia de adherencia de la base, se pueden mejorar mucho las propiedades de pegado para la piel a largo plazo, el dolor en el momento de retirarla, la erupción en la piel y similares.

[0036] Además, cuando se mezclan dos o más poliisobutilenos con diferentes pesos molecular medios viscosos, es preferible que la cantidad total de los poliisobutilenos no supere 50% en masa basado en la cantidad total de la base.

[0037] Una base adhesiva preferible relacionada con la invención contiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, un agente de pegajosidad y un plastificante, y después de mezclar el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, el poliisobutileno y el agente de pegajosidad en una proporción deseable, esta mezcla se ajusta para que tenga la viscosidad anterior que se obtiene mediante el plastificante. La resistencia de adherencia del parche de la invención se puede ajustar principalmente ajustando la composición de la base adhesiva.

[0038] Como agentes de pegajosidad, se pueden usar preferiblemente los que tienen un punto de reblandecimiento de 60°C-150°C, por ejemplo, ésteres resínicos, ésteres resínicos hidrogenados, ésteres resínicos degenerados con ácido maleico, resinas de politerpeno y resinas de petróleo, y específicamente se ilustran con Ester Gum A, AA-G, H o HP (fabricado por Arakawa Chemical Industris, Ltd.), Hariester L, S o P (fabricado por Harima Chemicals Inc.), Pinecrystal KE-100 o KE-311 (fabricado por Arakawa Kagaku Co., Ltd.), HercolynD (fabricado por Rika Hercules Co., Ltd.), Foral 85 o 105 (fabricado por Rika Hercules Co., Ltd.), Staybelite Ester 7 o 10 (fabricado por Rika Hercules Co., Ltd.), Pentalyne 4820 o 4740 (fabricado por Rika Hercules Co., Ltd.), ARKON P-85 o P-100 (fabricado por Arakawa Kagaku Co., Ltd.), Escorez 5300 (fabricado por Exxon Chemical Co., Ltd.), Clearon K, M o P (Yasuhara Chemical Co., Ltd.) y similares, y se pueden mezclar uno o más de estos en la base adhesiva. El contenido del agente de pegajosidad preferiblemente es 5-50% en masa basado en la cantidad total de

la base, más preferiblemente 7-45% en masa, más preferiblemente 10-40% en masa, en el que la viscosidad y resistencia de adherencia se ajustan en el intervalo anterior. Mediante esta proporción de mezcla se mejoran mucho la resistencia de adherencia de la base obtenida, las propiedades de pegado a la piel, el dolor en el momento de retirarla, la erupción en la piel y similares.

[0039] Como plastificantes, se ilustran preferiblemente los que tienen una viscosidad en disolución de 10-100 centistokes (40°C), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete, ácido olefínico y parafina líquida, y se pueden mezclar uno o más de estos en la base adhesiva. La proporción de mezcla de un plastificante preferiblemente es de 10-70% en masa basado en la cantidad total de la base, más preferiblemente de 15-60% en masa, más preferiblemente de 20-55% en masa, en el que la viscosidad y resistencia de adherencia se ajustan en el intervalo anterior. Mediante esta proporción de mezcla se mejoran mucho la resistencia de adherencia de la base obtenida, las propiedades de pegado a la piel, una dispersión uniforme de un fármaco en la base, el dolor en el momento de retirarla, el daño en la capa córnea, la erupción en la piel, la estabilidad térmica, y similares.

[0040] La base del parche de la invención puede contener una carga, un antioxidante, un absorbente de ultravioleta, un disolvente, y similares. Como cargas, se usan óxido de cinc, óxido de aluminio, dióxido de titanio, carbonato cálcico, silicato de aluminio sintético, sílice, óxido magnésico, sales de metales del ácido esteárico, y similares. Como antioxidantes, se usan, por ejemplo, ácido ascórbico, acetato de tocoferol, vitamina E natural, dibutil-hidroxitolueno, galato de propilo, y similares. Como absorbentes de ultravioleta, se usan, por ejemplo, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, salicilato glicólico, 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)benzotriazol y similares, aunque es preferible que no estén contenidos teniendo en cuenta la seguridad de la piel. Como disolventes, se usan, por ejemplo, ácido oleico, alcohol bencílico, miristato de isopropilo, crotamitón, alcohol oleico, aceite de eucalipto, limoneno, isopulegol u otros aceites. Además, si es necesario pueden contener un tensioactivo, una grasa, un ácido graso superior, un agente de sabor, y similares. Además, si es necesario, se puede mezclar de forma adecuada un irritante de la piel (contrairritante) tal como L-mentol, alcanfor, aceite de menta, extracto de pimiento rojo, capsaicina, nicotinato de bencilo, salicilato de metilo o salicilato glicólico.

[0041] A continuación, se explica un procedimiento de preparación del parche de la invención. Como ejemplo, primero se añaden un agente de pegajosidad y un plastificante al copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno para ajustar la viscosidad y la resistencia de adherencia, seguido opcionalmente de la adición de una carga, un antioxidante y similares en la proporción designada para dar una mezcla. La mezcla se calienta con agitación en una atmósfera de nitrógeno para dar un fundido. La temperatura en el momento de la agitación es 110-200°C, y el periodo de agitación es 30-120 min. Después, se añade un ingrediente eficaz al fundido anterior con agitación a 110-200°C y se mezcla durante 1-30 min para dar un fundido homogéneo. Después, el fundido se extiende directamente sobre un soporte que está especialmente tratado con un absorbente de ultravioleta y/o un agente protector frente a la radiación ultravioleta de una forma habitual, después se cubre con un recubrimiento desprendible, o de otra forma, después de haberlo extendido sobre el recubrimiento desprendible se puede hacer una transferencia por presión cubriéndolo con el soporte. El recubrimiento desprendible se selecciona de forma adecuada de un papel que se desprende que se realiza con un tratamiento de desprendimiento, un celofán, o una película tal como polietileno, polipropileno o poliéster.

Ejemplo

[0042] A continuación, la invención se explica con más detalle mediante ejemplos. Sin embargo, la invención no está limitada a estos ejemplos, y se pueden hacer diferentes cambios sin salirse del espíritu de la invención. Además, en los ejemplos todos los % significan % en masa.

Preparación de banda 1 (ejemplo 1)

[0043] Se calentaron 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 resínico hidrogenado (Staybelite Ester: fabricado por Rika Hercules), 40 partes en masa de parafina líquida (Cristol J-325; fabricado por Esso Petroleum) y 1 parte en masa de dibutil-hidroxitolueno, a 110-200°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3 partes en masa de ketoprofeno con agitación, y después se mezcló durante 5-30 min para obtener un fundido homogéneo con el que se hizo una base de banda. Después, la base se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona para hacer 1 g por 70 cm².

[0044] Mientras tanto, se adsorbió 1 parte en masa de 2-(3-t-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol (TINUVIN326: fabricado por Nagase Kasei) en 99 partes en masa de una tela tejida de poliéster, en la que el peso es aproximadamente 110 g/cm², para obtener un soporte con un tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta. La base extendida sobre la película anterior se cubrió mediante este soporte y se permitió una transferencia por presión para dar la preparación de banda mediante corte en un tamaño deseable.

Preparación de banda 2 (ejemplo 2)

5 **[0045]** La preparación de la banda de ketoprofeno se obtuvo de la misma forma que la del ejemplo 1, excepto que se adsorbieron 2 partes en masa de 2-(3-t-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol (TINUVIN326: fabricado por Nagase Kasei) en 98 partes en masa de una tela tejida de poliéster, y se obtuvo un soporte con un tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta.

Preparación de banda 3 (ejemplo 3)

10 **[0046]** La preparación de la banda de ketoprofeno se obtuvo de la misma forma que la del ejemplo 1, excepto que se adsorbieron 3 partes en masa de 2-(3-t-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol (TINUVIN326: fabricado por Nagase Kasei) en 97 partes en masa de una tela tejida de poliéster, y se obtuvo un soporte con un tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta.

15 Preparación de banda 4 (ejemplo 4)

20 **[0047]** La preparación de la banda de ketoprofeno se obtuvo de la misma forma que la del ejemplo 1, excepto que se adsorbió 1 parte en masa de 2-(3-t-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol (TINUVIN326: fabricado por Nagase Kasei) en una tela tejida en la que se incorporaron 97,5 partes en masa de una resina de poliéster con 1,5 partes en masa de óxido de titanio y se obtuvo un soporte con un tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta.

Preparación de banda 5 (ejemplo 5)

25 **[0048]** La preparación de la banda de ketoprofeno se obtuvo de la misma forma que la del ejemplo 1, excepto que se adsorbieron 2 partes en masa de 2-(3-t-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol (TINUVIN326: fabricado por Nagase Kasei) en una tela tejida en la que se incorporaron 96,5 partes en masa de una resina de poliéster con 1,5 partes en masa de óxido de titanio y se obtuvo un soporte con un tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta.

30

Preparación de banda 6 (ejemplo 6)

35 **[0049]** La preparación de la banda de ketoprofeno se obtuvo de la misma forma que la del ejemplo 1, excepto que se adsorbieron 2 partes en masa de 2-(3-t-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol (TINUVIN326: fabricado por Nagase Kasei) en una tela tejida en la que se incorporaron 97,9 partes en masa de una resina de poliéster con 0,1 partes en masa de óxido de titanio y se obtuvo un soporte con un tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta.

Preparación de banda 7 (ejemplo 7)

40

[0050] La preparación de la banda de ketoprofeno se obtuvo de la misma forma que la del ejemplo 1, excepto que se adsorbieron 2 partes en masa de 2-(3-t-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol (TINUVIN326: fabricado por Nagase Kasei) en una tela tejida en la que se incorporaron 97,8 partes en masa de una resina de poliéster con 0,2 partes en masa de óxido de titanio y se obtuvo un soporte con un tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta.

45

Preparación de banda 8 (ejemplos comparativos 1, 3)

50 **[0051]** La preparación de la banda de ketoprofeno se obtuvo de la misma forma que la del ejemplo 1, excepto sin tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta de la tela tejida de poliéster (sin tratamiento).

Preparación de banda 9 (ejemplo comparativo 2)

55 **[0052]** La preparación de la banda de ketoprofeno se obtuvo de la misma forma que la del ejemplo 2, excepto que se cambió el absorbente de ultravioleta usado en el tratamiento protector frente a la radiación ultravioleta para la tela tejida de poliéster por 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol.

Ensayo de fototransmisión

60 **[0053]** Se llevaron a cabo los ensayos de fototransmisión para cada soporte usado en las preparaciones de bandas 1-9 (ejemplo 1-7 y ejemplos comparativos 1-3). Primero se midió la intensidad de la radiación ultravioleta bajo la luz solar directa mediante un medidor de la intensidad de radiación ultravioleta (Topcon Co., Ltd., UVR-2). En este momento, se usó UD-36 para la parte receptora, y la longitud de onda de medición era 310-400 nm. Después, se midió la dosis ultravioleta que se transmitía a través del soporte en circunstancias en las que la luz del sol directa

irradiaba cada soporte suficientemente, y cuando la intensidad de la radiación ultravioleta (ejemplos 1-5, ejemplos comparativos 1 y 2, aproximadamente 3,0 mW/cm²; ejemplos 6-7, ejemplo comparativo 3, aproximadamente 1,6 mW/cm²) sin el soporte anterior se hizo 100, y se calcularon las transmitancias ultravioletas para los ensayos de fototransmisión.

5 Ensayo de fotoestabilidad 1

10 **[0054]** Se llevó a cabo el ensayo de fotoestabilidad del fármaco para cada una de las preparaciones de bandas 1-9 (ejemplo 1-7 y ejemplos comparativos 1-3). En concreto, la superficie del soporte de cada preparación de banda se puso hacia arriba y se dejó reposar en un sitio en el que la luz solar directa irradiaba suficientemente, después de lo cual se midió la proporción restante de fármaco en la base por cromatografía de líquidos. Además, la dosis ultravioleta durante el día (buen tiempo) en Tosu-shi, prefectura de Saga, el 22 de agosto de 2002, cuando se llevaron a cabo los ensayos de los ejemplos 1-5 y ejemplos comparativos 1 y 2, era aproximadamente 10000 mJ/cm² por hora, siendo el tiempo de irradiación de 8 h (dosis ultravioleta acumulada, aproximadamente 80000 mJ/cm²), y la dosis ultravioleta durante el día en Tosu-shi, prefectura de Saga, el 5-6 de noviembre de 2002, cuando se llevaron a cabo los ensayos de los ejemplos 6 y 7 y el ejemplo comparativo 3, era aproximadamente 6000 mJ/cm² por hora, siendo el tiempo de irradiación de 15 h (dosis ultravioleta acumulada, aproximadamente 85000 mJ/cm²).

20 Ensayo de fotoestabilidad 2

25 **[0055]** La superficie del soporte de cada preparación de banda se puso hacia arriba y se dejó reposar en un sitio donde la luz solar directa irradiaba suficientemente, y como grado de coloración de la base después de los ensayo (ejemplos 1-5 y ejemplos comparativos 1 y 2: dosis ultravioleta, aproximadamente 10000 mJ/cm² por hora, tiempo de irradiación, 8 h; dosis ultravioleta acumulada, aproximadamente 80000 mJ/cm², ejemplos 6 y 7, ejemplo comparativo 3: dosis ultravioleta, aproximadamente 6000 mJ/cm² por hora, tiempo de irradiación, 15 h; dosis ultravioleta acumulada, aproximadamente 85000 mJ/cm²), se observó el aspecto externo.

30 Ensayo de fotoestabilidad 3

35 **[0056]** La superficie del soporte de cada preparación de banda se puso hacia arriba y se dejó reposar en un sitio donde la luz solar directa irradiaba suficientemente, y como fuerza aglutinadora (adherencia) de la base después de los ensayo (ejemplos 1-5 y ejemplos comparativos 1 y 2: dosis ultravioleta, aproximadamente 10000 mJ/cm² por hora, tiempo de irradiación, 8 h; dosis ultravioleta acumulada, aproximadamente 80000 mJ/cm², ejemplos 6 y 7, ejemplo comparativo 3: dosis ultravioleta, aproximadamente 6000 mJ/cm² por hora, tiempo de irradiación, 15 h; dosis ultravioleta acumulada, aproximadamente 85000 mJ/cm²), se observó el aspecto externo.

[0057] Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1

	Preparaciones de bandas	Contenido de fármaco después de ensayo (%)	Transmitancia ultravioleta (%)	Cambio de aspecto	Degradación de la masa adhesiva (adherencia)
Ejemplo 1	Fórmula 1	90,8	1,92	no	no
Ejemplo 2	Fórmula 2	98,7	1,38	no	no
Ejemplo 3	Fórmula 3	99,9	0,67	no	no
Ejemplo 4	Fórmula 4	98,8	0,84	no	no
Ejemplo 5	Fórmula 5	100,0	0,44	no	no
Ejemplo 6	Fórmula 6	99,3	0,84	no	no
Ejemplo 7	Fórmula 7	99,5	0,67	no	no
Ejemplo comparativo 1	Fórmula 8	53,0	24,8	amarillo	sí
Ejemplo comparativo 2	Fórmula 9	77,5	2,83	amarillo claro	parcialmente sí
Ejemplo comparativo 3	Fórmula 8	49,8	24,8	amarillo	sí

40 Ensayo sensorial

45 **[0058]** La preparación de banda 5 (70 cm²) se adhirió a rodillas de 5 voluntarios durante 8 h, y se evaluaron las propiedades de adherencia y la sensación de incomodidad cuando se adhiere para realizar la valoración total.

Evaluación estándar de usabilidad

Propiedades de adherencia

[0059]

No se despegó: ⊕, Se despegó la parte final: ○, se despegó como mínimo 1/4: Δ, se despegó como mínimo 1/2: X

5

Sensación incómoda cuando se adhiere

No hay sensación de tirantez: ○, Ligera sensación de tirantez: Δ

10

Sensación de tirantez: X

Valoración total

Satisfacción con la usabilidad: ○, Satisfacción parcial con la usabilidad: No satisfecho con la usabilidad: X

15

[0060] Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

	Peso (g/m ²)	Transmitancia ultravioleta (%)	Usabilidad		
			Propiedades de adherencia	Sensación incómoda cuando se adhiere	Valoración total
Preparación de banda	112,5	0,44	⊕	○	○

Aplicabilidad industrial

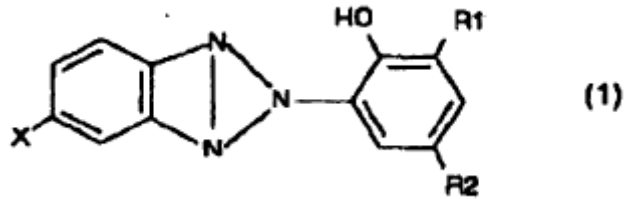
20

[0061] El parche de la invención es excelente en el efecto protector frente a la radiación ultravioleta, puede reducir la transmitancia ultravioleta de un soporte, incluso cuando se expone a la luz del sol directa con una dosis ultravioleta alta, no produce degradación tal como exudación de la capa de adhesivo sensible a la presión, etc. y puede presentar efectos del fármaco satisfactorios. Además, puesto que no hay un absorbente de ultravioleta en contacto con la piel, se puede reducir la irritación de la piel, y por lo tanto, la seguridad y también la sensación de uso son excelentes.

25

REIVINDICACIONES

1. Un parche que comprende un soporte de poliéster y una capa de adhesivo sensible a la presión formada sobre una superficie del soporte y que contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), en el que el soporte contiene un derivado de hidroxifenilbenzotriazol representado por la fórmula general (1):



10 en la que R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈; y X es un átomo de halógeno, y en el que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) es ketoprofeno.

2. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el soporte contiene además óxido de titanio.
3. El parche de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la transmitancia ultravioleta del soporte no es mayor de 2%.
- 15 4. El parche de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la transmitancia ultravioleta del soporte no es mayor de 1,5%.
- 20 5. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el peso del soporte es 100 g/m² - 130 g/m².
6. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión consiste en un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y/o poliisobutileno.
- 25 7. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión no contiene absorbente de ultravioleta.