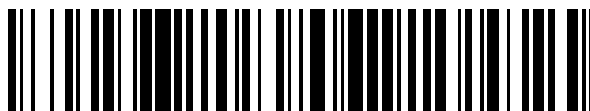


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 858**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/08** (2006.01)  
**A61K 47/22** (2006.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2004 E 04807684 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 1698330**

54 Título: **Parche anti-inflamatorio analgésico**

30 Prioridad:

**26.12.2003 JP 2003434468**

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

**10.06.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HASHIMOTO, YOSHIAKI;**  
**TAKADA, YASUNORI;**  
**SHINMURA, MIYUKI;**  
**SUZUKI, SHIGEO;**  
**TSURUDA, KIYOMI y**  
**IKESUE, KOICHI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 573 858 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 anti-inflamatorio analgésico

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un parche que comprende una macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble en una cadena principal de la misma, un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal, y un bloqueador UVA y/o un bloqueador UVB como estabilizador para una base.

10 Antecedentes de la Técnica

Desde que se utilizan parches por fijación a la superficie de la piel, los mismos podrían verse expuestos a exteriores de luz solar dependiendo del sitio de aplicación. Debido a esto, en un parche que contiene un compuesto que es susceptible de descomposición por los rayos UV solares, presentan problemas en el sentido de que un fármaco dentro de una base se descompone y no puede exhibir su eficacia apropiada, sus productos de descomposición podrían inducir efectos secundarios, etc.

20 Como vía para la evitación de tales efectos de los rayos UV, se procura habitualmente añadir un bloqueador UV a la base o el soporte de un parche.

Por ejemplo, se conocen una preparación externa para administración percutánea en la cual se añade un absorbedor UV, etc. a una base a fin de estabilizar ketoprofeno, que es inestable a la luz (ref. Publicación de Patente 1), una preparación anti-inflamatoria externa para la piel a la cual se añade óxido de titanio a fin de reprimir la fotosensibilidad a un agente antiinflamatorio no esterooidal (ref. Publicación de Patente 2), una preparación externa para la piel a fin de prevenir la inflamación debida a exposición a los rayos UV y la reacción resultante de la piel, etc. (Publicación de Patente 3). Adicionalmente, parches en los cuales se añade un absorbedor/bloqueador UV se añade a o se amasa con un soporte del parche (ref. Publicaciones de Patente 4 a 7), etc. han sido consignados también.

30 Publicación de Patente 1 JP, B, 5-8169  
 Publicación de Patente 2 JP, A, 9-169658  
 Publicación de Patente 3 JP, A, 2000-136122  
 Publicación de Patente 4 JP, A, 3-76285  
 Publicación de Patente 5 JP, UA, 5-30118  
 Publicación de Patente 6 JP, A, 10-652371  
 35 Publicación de Patente 7 WO 01/68061

EP 1.238.664 A1 da a conocer un parche que comprende un caucho adhesivo tal como un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal tal como ketoprofeno y un bloqueador UVA como un compuesto que contiene benzotriazol. EP 0 781 553 A1 se refiere a un parche que comprende un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno como caucho adhesivo, un agente de adherencia como un éster de colofonia hidrogenado y que incluye adicionalmente un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal tal como ketoprofeno y un bloqueador UVA tal como benzofenona. EP 1.661.583 A1 da a conocer un parche que comprende un caucho adhesivo como un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno mezclado con un agente de adherencia tal como un éster de colofonia hidrogenado y que comprende adicionalmente ketoprofeno y un bloqueador UVA seleccionado de compuestos que contienen dibenzoilmetano o benzotriazol.

Descripción de la Invención

Problemas a Resolver por la Invención

50 Mientras se desarrollaba un parche que contiene un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal, los autores de la presente invención han encontrado un problema previamente desconocido de que un parche que contiene el fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal y una molécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble en una cadena principal de la misma en una base adhesiva es degradado por exposición a rayos UV, etc., causando así pegajosidad y correosidad, etc., y han desarrollado investigaciones ulteriores a fin de resolver dicho problema.

Es decir, es un objeto de la presente invención resolver el problema arriba mencionado de un parche que contiene, en una capa base adhesiva, una molécula del sistema caucho que tiene un enlace doble en una cadena principal de la misma y un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal.

60 Medios para Resolver los Problemas

Como resultado de una investigación intensa por los presentes inventores a fin de resolver los problemas arriba mencionados, se ha descubierto el problema completamente nuevo y anteriormente desconocido de que no solo es una macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble en una cadena principal de la misma fácilmente degradada por exposición a rayos UV y tiene fotoestabilidad deficiente cuando la molécula se encuentra

en sí misma, sino cuando se utiliza en una combinación con un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide, la degradación de una macromolécula del sistema caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma, tal como un copolímero de bloques estireno-isobutileno-estireno, es también fácilmente acelerada por los radicales formados como resultado de la descomposición del fármaco debida a la exposición a los rayos UV, etc.

Como resultado de investigación ulterior por los presentes inventores, se ha encontrado que, por adición de un bloqueador UVA y/o un bloqueador UVB, que reprime la descomposición de un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide eficazmente, es posible prevenir que la macromolécula del sistema caucho que tiene un enlace doble sea degradada por formación de radicales, y sea completado así la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un parche que comprende un soporte y una base adhesiva, conteniendo la base adhesiva una macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma y un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide, y que contiene adicionalmente un bloqueador UVA y/o un bloqueador UVB como estabilizador para la macromolécula del sistema del caucho.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al parche, en el cual la macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma se selecciona del grupo que consiste en un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, un copolímero de bloques estireno-butadieno-estireno, un copolímero estireno-butadieno, poliisopreno, y polibutadieno.

Además, la presente invención se refiere al parche, en el cual el fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide se selecciona del grupo constituido por ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, meloxicam, bencidamina, naproxeno, felbinaco, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona, etodolaco, valdecoxib, celecoxib, rofecoxib, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere al parche, en el cual el bloqueador UVA se selecciona del grupo constituido por un derivado de dibenzoilmetano y un derivado de benzotriazol.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al parche, en el cual el bloqueador UVA se selecciona del grupo constituido por 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, ácido tereftalilideno-3,3'-dicanfo-10,10'-disulfúrico, 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]-fenol, y 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotriazol.

Además, la presente invención se refiere al parche, en el cual el bloqueador UVB se selecciona del grupo constituido por un derivado de benzofenona, un derivado de ácido cinámico, un derivado de alcanfor, un compuesto basado en aminoácidos, y un derivado de benzoilpinacolona.

La presente invención se refiere al parche, en el cual un agente de adherencia añadido a la base adhesiva es uno o más tipos seleccionados de un éster de colofonia, un éster de colofonia hidrogenado, un éster de colofonia modificado con ácido maleico, una resina terpénica, y una resina de petróleo.

Además, la presente invención se refiere al parche, en el cual el agente de adherencia añadido a la base adhesiva es una combinación de un éster de colofonia hidrogenado y una resina terpénica.

Además, la presente invención se refiere al parche, en el cual el mismo contiene 2 a 10% en peso del bloqueador UVA y/o el bloqueador UVB en la base adhesiva.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al parche, en el cual la cantidad de agente de adherencia añadida es 10 a 20% en peso.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al parche, en el cual el mismo contiene óxido de cinc o dióxido de titanio.

Dado que el parche de la presente invención puede prevenir que una molécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma sea degradada por adición, a una base adhesiva que contiene la macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble en una cadena principal de la misma y un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide, un bloqueador UVA y/o bloqueador UVB como estabilizador para la macromolécula del sistema del caucho, bloqueando eficazmente el bloqueador UVA y/o el bloqueador UVB los rayos UV, es posible reprimir una reducción en la eficiencia del adhesivo.

Adicionalmente, por ajuste del bloqueador UVA y/o bloqueador UVB, un agente de adherencia añadido, y la cantidad añadida del mismo, es posible controlar eficazmente la penetrabilidad de la piel del fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide.

Modo Óptimo de Realización de la Invención

A continuación se explican en detalle realizaciones preferidas del parche de la presente invención.

El parche de la presente invención se caracteriza porque el mismo contiene, en una base adhesiva, un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal, una macromolécula de sistema del caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma, y un bloqueador UVA y/o un bloqueador UVB como estabilizador para la macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble.

El bloqueador UVA utilizado en el parche de la presente invención puede ser un derivado de dibenzoilmetano, un derivado de benzotriazol, etc.

Como el derivado de dibenzoilmetano, es preferible 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, y como el derivado de benzotriazol, son preferibles 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]-disiloxanil]propil]fenol y 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-benzotriazol.

En el parche de la presente invención, un bloqueador UVA particularmente preferido es 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

El bloqueador UVB utilizado en el parche de la presente invención es un derivado de benzofenona, un derivado de ácido cinámico, un derivado de alcanfor, un compuesto basado en aminoácidos, un derivado de benzoilpinacolona, etc.; como el derivado de benzofenona es preferible 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico y un alquiléster ramificado de ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, tal como 4-hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo son preferibles como el derivado de ácido cinámico y un éster del mismo, como el derivado de alcanfor es preferible ácido tereftalideno-3,3'-dicanfo-10,10'-disulfúrico; como el compuesto basado en aminoácidos es preferible dimetoxibencilidenodioxoimidazolidinapropionato de 2-hexilo, y como el derivado de benzoilpinacolona es preferible 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona.

La cantidad del bloqueador UVA y/o bloqueador UVB añadida al parche de la presente invención no está limitada particularmente, pero la misma es preferiblemente 0,5 a 20% en peso con relación a la cantidad total de la preparación, más preferiblemente 1 a 15% en peso, y todavía más preferiblemente 2 a 10% en peso. Por hacer que la cantidad del bloqueador UVA y/o bloqueador UVB añadida esté comprendida dentro del intervalo arriba mencionado, es posible prevenir eficazmente la degradación de la macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble en una cadena principal de la misma en tanto que se mantiene la eficiencia de la preparación. Cuando la cantidad de bloqueador UVA y/o bloqueador UVB añadida es mayor que el intervalo arriba mencionado, aunque no se altera el efecto de prevención de la degradación, dado que existe posibilidad de que los mismos podrían interactuar con el fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal, inhibiendo así la penetrabilidad de la piel del fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal, es particularmente preferible que la cantidad esté comprendida dentro del intervalo arriba mencionado.

El parche de la presente invención puede contener adicionalmente un compuesto inorgánico tal como óxido de cinc, dióxido de titanio, talco, caolín, alúmina, o carbonato de calcio. Cuando el compuesto inorgánico se añade como partículas finas de 0,1  $\mu\text{m}$  o menores, el mismo puede utilizarse como el bloqueador UVB, siendo preferible dióxido de titanio.

El parche de la presente invención puede contener además dibutilhidroxitolueno como antioxidante. Por la adición de dibutilhidroxitolueno, es posible mejorar la pegajosidad, etc. de la base adhesiva.

El fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal que puede utilizarse en el parche de la presente invención no está limitado particularmente con tal que el mismo se descomponga por exposición a los rayos UV para formar así un radical. Ejemplos del mismo incluyen ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, meloxicam, bencidamina, naproxeno, felbinaco, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona, etodolaco, valdecoxib, celecoxib, y rofecoxib, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables; entre ellos, son preferibles ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen y tolmetina, que tienen un entramado semejante a benzofenona en su estructura, y es particularmente preferible ketoprofeno, que tiene una estructura de benzofenona. Tales fármacos analgésicos anti-inflamatorios no esterooidales pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más tipos.

La cantidad de fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal añadida al parche de la presente invención no está limitada particularmente, pero la misma es 0,1 a 10% en peso con relación a la cantidad total de la preparación, y preferiblemente 0,5 a 5% en peso. El establecimiento de la cantidad de fármaco analgésico anti-inflamatorio no esterooidal añadida dentro del intervalo arriba mencionado hace posible que el efecto analgésico anti-inflamatorio se exhiba plenamente en tanto que se consigue la estabilidad de la preparación.

Una base utilizada en el parche de la presente invención es una macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma, y ejemplos de ella incluyen un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, un copolímero de bloques estireno-butadieno-estireno, un copolímero estireno-butadieno, poliisopreno, y polibutadieno. Entre ellos, es preferible el copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno.

Con tal que esté presente una macromolécula de sistema del caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma, ésta puede ser una macromolécula que tenga una cadena lateral.

5 Cuando se utiliza el copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, el peso molecular medio ponderal es preferiblemente 100.000 a 300.000, y ejemplos del mismo incluyen Kraton D-KX401CS y D-1107CU (fabricado por Shell Chemical Corporation), SIS-5000 y SIS-5002 (fabricado por Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.), Quintac 3530, 3421, y 3570C (fabricado por Nippon Zeon Corporation), y Solprene 428 (fabricado por Phillips Petroleum Corporation). La base puede contener uno o más de estos copolímeros de bloques estireno-isopreno-estireno, y teniendo en cuenta la fuerza de cohesión y la facilidad de manipulación, la cantidad de copolímero añadida es  
10 preferiblemente 8 a 50% en peso con relación a la cantidad total de la base, más preferiblemente 10 a 40% en peso, y todavía más preferiblemente 13 a 30% en peso.

La base del parche de la presente invención tiene su adhesión a la piel, dolor cuando se desprende, reacción con la piel, etc. notablemente aumentados por contener un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno que tiene el  
15 peso molecular medio ponderal arriba mencionado en la proporción arriba mencionada, y preferiblemente por ajuste ulterior de la viscosidad y la fuerza adhesiva.

Adicionalmente, como la base del parche de la presente invención, además de la macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble en una cadena principal de la misma, pueden añadirse un caucho sintético o un  
20 caucho natural tal como un caucho de poliisopreno, un caucho de poliisobutileno como un caucho natural, un copolímero estireno-isopreno, un copolímero de bloques estireno-isopreno-butadieno, un copolímero de bloques estireno-etileno-pirileno-estireno, etc.

Una base adhesiva preferida conforme a la presente invención es una que contiene una macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble en una cadena principal de la misma tal como un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, otra macromolécula del sistema del caucho tal como poliisobutileno, un agente de adherencia, y un plastificante, y se puede preparar por mezclas del copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y el agente de adherencia en una ratio deseada y ajuste, con el plastificante, de la viscosidad de la mixtura a fin de que ésta tenga la viscosidad arriba mencionada. La fuerza adhesiva del parche de  
25 la presente invención puede ajustarse por ajuste principalmente de la composición de la base adhesiva.  
30

El agente de adherencia tiene preferiblemente un punto de reblandecimiento de 60°C a 150°C; pueden utilizarse un éster de colofonia, un éster de colofonia hidrogenado, un éster de colofonia modificado con ácido maleico, una resina terpénica, y una resina de petróleo; son particularmente preferibles un éster de colofonia hidrogenado, una resina terpénica, y una resina de petróleo, y es muy preferible una combinación de un éster de colofonia hidrogenado y una resina terpénica. Ejemplos específicos de los mismos incluyen Ester Gum A, AA-G, H, y HP (fabricado por Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.), Hariester L, S, y P (fabricado por Harima Chemicals Co., Ltd.), Pine Crystal KE-100 y KE-311 (fabricado por Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.), Hercolyn D (fabricado por Rika Hercules Inc.), Foral 85 y 105 (fabricado por Rika Hercules Inc.), Stebelite Ester 7 y 10 (fabricado por Rika Hercules Inc.), Pentalyne 4820 y 4740 (fabricado por Rika Hercules Inc.), Arkon P-85 y P-100 (fabricado por Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.), Escorez 5300 (fabricado por Exxon Chemical Japan Ltd.), y Clearon K, M, P, resina YS, PX1000, PX1150 y PX1200 (fabricado por Yasuhara Chemical Co., Ltd.), y los mismos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más tipos.  
35  
40

La cantidad de agente de adherencia añadida es preferiblemente 3 a 50% en peso con relación a la cantidad total de la base, más preferiblemente 5 a 45% en peso, y todavía más preferiblemente 7 a 40% en peso, y la viscosidad y la fuerza de adhesión de la base se ajustan de modo que estén dentro de los intervalos arriba mencionados. Cuando se cumple esta proporción, la base así obtenida se ve mejorada notablemente en términos de fuerza de adhesión, adhesión a la piel, dolor cuando se desprende, reacción de la piel, etc. Se ha encontrado que el agente de adherencia arriba mencionado afecta a la permeabilidad de la piel del fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide, debido a la interacción con el fármaco analgésico fuertemente anti-inflamatorio no esteroide, y el bloqueador UVA y/o bloqueador UVB utilizados en combinación. Por esta razón, a fin de prevenir que los cristales del bloqueador UVA y/o bloqueador UVB precipiten en la base adhesiva e impidan la degradación de la adhesión, y mantener una penetrabilidad alta de la piel para el fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide, la cantidad de agente de adherencia añadida es de modo particularmente preferible 10 a 20% en peso.  
45  
50  
55

El plastificante tiene preferiblemente una viscosidad en solución de 10-100 cSt (40°C); ejemplos del mismo incluyen aceite de almendras, aceite de oliva, aceite esencial de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete, un ácido olefínico, y aceite de parafina, y los mismos pueden añadirse a la base adhesiva individualmente o como combinación de dos o más tipos. La proporción añadida del mismo es preferiblemente 5 a 70% en peso, más preferiblemente 10 a 60% en peso, y todavía más preferiblemente 15 a 55% en peso, con relación a la cantidad total de la base; la misma se ajusta de tal modo que la viscosidad y la fuerza adhesiva de la base estén dentro del intervalo arriba mencionado. Conforme a esta proporción, la base así obtenida se ve mejorada notablemente en términos de fuerza adhesiva, adhesión a la piel, dispersabilidad uniforme del fármaco en la base, dolor cuando se desprende, deterioro la capa córnea, reacción de la piel, estabilidad térmica, etc.  
60  
65

La base adhesiva del parche de la presente invención puede contener un filtro conocido convencionalmente, antioxidante, agente solubilizante, etc. Ejemplos de cargas que pueden utilizarse incluyen óxido de cinc, óxido de aluminio, dióxido de titanio, carbonato de calcio, silicato de aluminio sintético, sílice, óxido de magnesio, y una sal metálica de ácido esteárico. Ejemplos de antioxidantes que pueden utilizarse incluyen ácido ascórbico, acetato de tocoferol, vitamina E natural, dibutilhidroxitolueno, y galato de propilo. Ejemplos de agentes solubilizantes que pueden utilizarse incluyen ácido oleico, alcohol bencílico, miristato de isopropilo, crotamitón, alcohol oleílico, aceite esencial de eucalipto, limoneno, isopulegol, adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, y otros aceites refinados. Adicionalmente, un surfactante, una grasa, un ácido graso superior, una fragancia, etc. pueden ponerse en contacto en caso necesario. Además, pueden añadirse estimulantes de la piel (contra-irritantes) tales como L-mentol, alcanfor, menta común, extracto de pimienta roja, capsaicina, nicotinato de bencilo, salicilato de metilo, y salicilato de glicol adecuadamente en caso necesario.

Con relación al parche de la presente invención, con tal que se forme la base adhesiva a partir de la composición arriba mencionada y el parche tenga un soporte para soportar la base adhesiva, otras capas y componentes que formen las mismas no están limitadas particularmente, y el parche puede comprender cualquier capa. Por ejemplo, el parche de la presente invención puede contener, además del soporte y la capa adhesiva, una capa de revestimiento de desprendimiento provista sobre la capa adhesiva, etc.

El soporte puede estar formado, por ejemplo, por tela tejida, tela no tejida, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, polietileno-tereftalato, polibutileno-tereftalato, papel, lámina delgada de aluminio, o un material compuesto de los mismos.

Adicionalmente, el soporte de la presente invención puede ser un soporte descrito convencionalmente sobre el cual está adsorbido un bloqueador UV, etc.

A continuación se explica un proceso para producción del parche de la presente invención. Como ejemplo, la viscosidad y la fuerza adhesiva se ajustan primeramente por adición de un agente de adherencia y un plastificante a un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno, y se añaden opcionalmente una carga, un antioxidante, etc. en una ratio predeterminada para dar una mixtura, y se agita ésta en una atmósfera de nitrógeno gaseoso mientras se calienta para obtener una solución. La temperatura de agitación es 100°C a 200°C, y el tiempo de agitación es 30 a 120 minutos. Subsiguientemente, se añade un componente médicamente eficaz en un intervalo de temperatura de 100°C a 200°C mientras se agita la solución, llevándose a cabo mezcladura ulterior durante 1 a 30 minutos para dar una solución uniforme. Subsiguientemente, esta solución puede esparcirse directamente sobre un soporte por un método estándar y cubrirse con un recubrimiento de desprendimiento, o extenderse primeramente sobre un recubrimiento de desprendimiento y transferirse luego a un soporte por compresión. El recubrimiento de desprendimiento puede seleccionarse adecuadamente de un papel de desprendimiento, celofán, o film tal como polietileno, polipropileno, o poliéster que se ha sometido a un tratamiento de desprendimiento.

## Ejemplos

### Producción de la preparación

17 partes en peso de un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS5200P: fabricado por JSR Corporation), 10 partes en peso de poliisobutileno (L-100: fabricado por Exxon Mobil), 13 partes en peso de una resina de petróleo (Arkon P-70; fabricado por Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.), 44 partes en peso de aceite de parafina (Christol J-352: fabricado por Esso Petroleum Ltd.), y 2 partes en peso de silicato de aluminio sintético se agitaron en una atmósfera de nitrógeno gaseoso mientras se calentaba para dar una solución (Paso A). La temperatura de agitación era 100°C a 200°C, y el tiempo de agitación fue 30 a 120 minutos. Subsiguientemente, se añadieron 3 partes en peso de Crotamitón, 6 partes en peso de 4-terc-butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano (abreviado en lo sucesivo a BM-DBM), 2 partes en peso de ketoprofeno, y 3 partes en peso de 1-mentol a la solución arriba mencionada mientras la temperatura de agitación de la misma estaba comprendida dentro del intervalo de 100°C a 200°C, y se mezclaron durante 5 a 30 minutos para dar una solución uniforme, que era una base para una preparación de emplasto (Paso B). Esta base se extendió sobre un film de poliéster tratado con silicona en una proporción de 1 g por 70 cm<sup>2</sup>, cubierta con una tela de poliéster no tejida, se transfirió por compresión, y se cortó a un tamaño deseado para dar una preparación de cinta de la presente invención (Preparación 1). Las Preparaciones 2 a 11 se obtuvieron de la misma manera arriba indicada utilizando formulaciones descritas en la Tabla 1.

Tabla 1

	Prep. 1	Prep. 2	Prep. 3	Prep. 4	Prep. 5	Prep. 6	Prep. 7	Prep. 8	Prep. 9	Prep. 10	Prep. 11	Ej. Comp.
Copolímero de bloques SIS	17	17	17	18	18	18	18	18	18	18	17	18
Poliisobutileno	10	10	10	10	10	11	10	10	10	10	10	11
Aceite de parafina	44	42	44	46	48	50	48	48	48	45	42	47
Resina de petróleo	13	-	-	-	-	13	3	5	-	-	-	14
Resina de colofonia hidrogenada	-	15	13	13	11	8	8	6	6	8	8	-
Resina terpénica	-	-	-	-	-	-	-	-	5	6	10	-
Silicato de aluminio sintético-	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Estearato de cinc	-	-	-	2	2	2	2	2	2	2	2	-
Crotamitón	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	-
BM-DAM	6	6	6	3	3	3	3	3	3	3	3	3
L-mentol	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Ketoprofeno	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Total (% peso)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Cantidad de KP transferida - Man [mg/9 cm <sup>2</sup> ]	-	0,97	0,93	1,15	1,30	-	-	-	-	-	-	-
Cantidad de KP transferida - Hr [mg/1,77 cm <sup>2</sup> ]	-	-	-	-	Aprox. 120	153,60	-	-	168,7	150,5	123,8	-
Cantidad de BM-DAM transferida [µg/3,14 cm <sup>2</sup> ]	-	-	-	16,42	19,63	-	-	-	-	-	-	-
Cantidad de BM-DAM transferida [µg/1,77 cm <sup>2</sup> ]	-	-	-	-	Aprox. 7	10,64	-	-	8,49	9	7,98	-
Cristales de BD-DAM observados	C	B	B	A	A	C	C	C	A	A	A	-
Adhesión a la piel	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	-
Hr: abreviatura para ratón lampiño	Hr: Abreviatura para ratón lampiño											

## 5 Ejemplo 1

La preparación 1 y un ejemplo comparativo formado por exclusión de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM) de la formulación de la preparación 1 se sometieron a un test de estabilidad a la luz del fármaco y un test de degradación de la base adhesiva como sigue.

10

(1) Test de estabilidad a la luz

Cada preparación se dejó en reposo en un lugar en el cual la misma estaba plenamente expuesta a luz solar directa con un lado del revestimiento orientado hacia arriba, y el porcentaje de fármaco que quedaba en la base al cabo de 4 horas se midió por cromatografía líquida. Los resultados se dan en la Tabla 2.

5 (2) Test de degradación de la base adhesiva

Cada preparación se dejó en reposo en un lugar en el que la misma estaba expuesta plenamente a luz solar directa con un lado del revestimiento orientado hacia arriba, y se examinó la fuerza de cohesión (pegajosidad) de la base al cabo de 4 horas. Los resultados se dan en la Tabla 2.

10

Tabla 2

	Cantidad de ketoprofeno remanente	Estado de la base adhesiva
Sin bloqueador UVA	53,0%	Pegajoso Correoso
Con bloqueador UVA	99,7%	No pegajoso No correoso

15 Dado que la descomposición del ketoprofeno puede reprimirse por la adición de un bloqueador UVA y/o bloqueador UVB, la descomposición del copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno debida a la formación de radicales puede reprimirse, y puede prevenirse la pegajosidad, etc. de la base adhesiva.

Ejemplo 2

20 Test de transferencia del ketoprofeno a la piel (hombre)

Preparaciones de ketoprofeno (KP) al 2% de 3 cm x 3 cm (Preparaciones 2 a 5) producidas de acuerdo con las formulaciones de la Tabla 1 se fijaron a la espalda de 6 varones adultos sanos. Las preparaciones se desprendieron al cabo de 6 horas, y el ketoprofeno remanente en las preparaciones se extrajo y se midió luego cuantitativamente por HPLC. La cantidad de ketoprofeno transferida a la piel se calculó por sustracción de la cantidad restante del contenido inicial de ketoprofeno en las preparaciones.

25

En las preparaciones que contenían 6% BM-DBM (Preparaciones 2 y 3), la cantidad de éster de colofonia hidrogenado (KE-311E) añadida tenía poco efecto sobre la cantidad de ketoprofeno transferida a la piel. Por el contrario, en las preparaciones que contenían 3% BM-DBM (Preparaciones 4 y 5), cuanto menor es la cantidad de éster de colofonia hidrogenado añadida, tanto mayor era la cantidad de ketoprofeno transferida a la piel. Cuando la cantidad de éster de colofonia hidrogenado añadido era igual, la preparación que contenía 3% BM-DBM exhibía una mayor cantidad de transferencia de ketoprofeno a la piel que lo hacía la preparación que contenía 6% BM-DBM.

30

Se supone que, entre las resinas agente de adherencias, el éster de colofonia hidrogenado tiene características excelentes en términos de disolución del ketoprofeno.

35

Ejemplo 3

40 Test de transferencia del fármaco a la piel (ratón lampiño)

Preparaciones de ketoprofeno (KP) al 2% de 3 cm x 3 cm producidas conforme a las formulaciones de la Tabla 1 se fijaron a piel arrancada de ratones lampiños, y se guardaron durante 6 horas mientras se mantenían a 32°C. Las preparaciones se desprendieron subsiguientemente de la piel, se homogeneizó la piel, y se extrajeron y se midieron cuantitativamente luego ketoprofeno y BM-DBM, calculándose las cantidades de los mismos por preparación transferida a la piel.

45

En las preparaciones que contenían 3% de BM-DBM, una preparación que tenía una cantidad menor de éster de colofonia hidrogenado (KE-311E) añadida exhibía una mayor cantidad de transferencia de ketoprofeno y BM-DBM a la piel. Se supone que dado que el éster de colofonia hidrogenado funciona como agente solubilizante para BM-DBM de la misma manera que para ketoprofeno, la ratio de distribución a la piel aumenta.

50

Ejemplo 4

55 Test de estabilidad de la preparación

Preparaciones de ketoprofeno (KP) al 2% de 10 cm x 7 cm producidas conforme a las formulaciones de la Tabla 1 se



examinaron visualmente en el momento de la producción, y 1 mes y 3 meses más tarde, realizándose una evaluación en términos de precipitación de cristales de BM-DBM, etc. Los resultados se dan en la Tabla 1.

5 A: precipitación nula de cristales después de 3 meses, B: precipitación nula de cristales después de 1 mes, C: precipitación nula de cristales en el momento de la producción, D: precipitación de cristales en el momento de la producción.

Ejemplo 5

10 Test de fijación de la preparación (hombre)

Preparaciones de ketoprofeno (KP) al 2% de 10 cm x 7 cm producidas de acuerdo con las formulaciones de la Tabla 1 se fijaron a la rodilla de 30 individuos, y la adhesión al cabo de 6 horas (una evaluación global del estado de fijación, emplaste residual después del desprendimiento de la preparación, pegajosidad y picor después del desprendimiento de la preparación) se evaluaron basándose en criterios de evaluación predeterminados. Los resultados se dan en la Tabla 1.

A: muy bueno, B: bueno, C: utilizable, D: deficiente.

20 Las Preparaciones 4 a 11 exhibían una adhesión global satisfactoria. Las Preparaciones 1 a 3 exhibían adhesión ligeramente deficiente, comparadas con las Preparaciones 4 a 11.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un parche que comprende un soporte y una base adhesiva, conteniendo la base adhesiva una macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma y un ketoprofeno, un bloqueador UVA como estabilizador para la macromolécula del sistema del caucho, en el cual el bloqueador UVA es 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, y una combinación de un éster de colofonia hidrogenado y una resina terpénica como agente de adherencia.
- 10 2. El parche conforme a la reivindicación 1, en el cual la macromolécula del sistema del caucho que tiene un enlace doble al menos en una cadena principal de la misma se selecciona del grupo constituido por un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, un copolímero de bloques estireno-butadieno-estireno, un copolímero estireno-butadieno, poliisopreno, y polibutadieno.
- 15 3. El parche conforme a las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual el mismo contiene un bloqueador UVB seleccionado del grupo constituido por un derivado de benzofenona, un derivado de ácido cinámico, un derivado de alcanfor, un compuesto basado en aminoácidos, y un derivado de benzoilpinacolona.
- 20 4. El parche conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el mismo contiene 2 a 10% en peso de bloqueador UVA en la base adhesiva.
- 5 5. El parche conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual la cantidad de agente de adherencia añadida es 10 a 20% en peso.
- 25 6. El parche conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual el mismo contiene óxido de cinc o dióxido de titanio.