

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 342**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

**A61K 31/4468** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2016 PCT/JP2016/081446**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17073516**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2016 E 16859746 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3369421**

54 Título: **Parche cutáneo adhesivo**

30 Prioridad:

**26.10.2015 JP 2015209736**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.02.2021**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.  
(100.0%)**

**408, Tashirodaikan-machi  
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**SONOBE ATSUSHI;  
TAKEUCHI AKIO y  
TAKADA YASUNORI**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

**ES 2 805 342 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 cutáneo adhesivo

**5 [Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un parche y, más específicamente, a un parche que comprende un respaldo y una capa adhesiva, donde la capa adhesiva contiene, como fármaco, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo (nombre químico: N-(1-fenilpiperidin-4-il)-N-fenilpropionamida) y sales del mismo.

10

**[Técnica anterior]**

Hasta el momento, las inyecciones que contienen fentanilo o una sal del mismo como fármaco se han usado como agentes analgésicos para el dolor por cáncer y similares. En los últimos años, además de las inyecciones, se han desarrollado parches que contienen fentanilo o una sal del mismo y se han estudiado en cuestiones, tales como las mejoras en cuanto a la capacidad de absorción transdérmica y la estabilidad temporal del fármaco.

15

Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º Hei 10-45570 (PLT 1) divulga una preparación de cinta de administración transdérmica que contiene fentanilo o una sal del mismo, un adhesivo y acetato de sodio e indica que los antioxidantes que se pueden añadir a la preparación, como antioxidantes de ingredientes opcionales, incluyen tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico, éster de ácido esteárico, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) y similares.

20

Además, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2010-30909 (PLT 2) divulga un parche de absorción transdérmica en el que una capa adhesiva contiene una cantidad eficaz de fentanilo o una sal del mismo y una cantidad suficiente de un antioxidante fenólico impedido para inhibir la precipitación del fentanilo o la sal del mismo y menciona, como antioxidante fenólico impedido, el 2,6-di-t-butil-p-cresol, el tetraquis [3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)propionato] de pentaeritrilo y similares.

25

Además, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2010-6761 (PLT 3) divulga un parche de absorción transdérmica que contiene fentanilo o una sal del mismo y que contiene una resina de colofonia sometida a tratamiento con un antioxidante e indica que un tipo o una combinación de dos o más tipos entre tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico, ésteres de ácido ascórbico, ácido nordihidroguayarático y antioxidantes fenólicos se usa como antioxidante.

30

35

Además, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2010-6762 (PLT 4) divulga una composición farmacéutica que contiene fentanilo o una sal del mismo y que contiene del 0,01 al 0,5 % en masa de ácido ascórbico o un éster del mismo e indica que la composición farmacéutica puede contener, además, un antioxidante fenólico, tocoferol o un derivado de éster del mismo, ácido nordihidroguayarático, butilhidroxianisol o similares como antioxidante distinto del ácido ascórbico o el éster del mismo.

40

**[Lista de citas]**

[Literatura de patente]

45

[PTL 1] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º Hei 10-45570

[PTL 2] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2010-30909

50

[PTL 3] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2010-6761

[PTL 4] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2010-6762

**[Sumario de la invención]**

55

**[Problema técnico]**

A pesar de estas divulgaciones, se siguen requiriendo parches que contengan fentanilo o una sal del mismo para lograr un rendimiento más avanzado en estos días. Los presentes inventores han hallado que la obtención de un parche es extremadamente útil si el parche obtenido es excelente en cuanto al rendimiento básico, tal como la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco, y, adicionalmente, es superior a un parche convencional en términos de estabilidad temporal del fármaco debido a la capacidad para prevenir de manera más fiable la degradación con el tiempo del fármaco.

60

La presente invención se realizó en vista de los problemas anteriores y tiene el objeto de proporcionar un parche de administración transdérmica clínicamente útil que sea un parche que comprenda al menos uno seleccionado del

65

grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo como fármaco y se mejora considerablemente en cuanto a la estabilidad temporal del fármaco en comparación con un parche convencional sin deteriorar el rendimiento básico, tal como la capacidad de absorción transdérmica del fármaco.

## 5 [Solución al problema]

Los presentes inventores han estudiado de manera intensiva para lograr el objeto anterior y, como resultado, han hallado que un parche que comprende una capa adhesiva que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo y un material de base adhesivo se prepara con capacidad para prevenir de manera más fiable la degradación con el tiempo del fármaco sin deteriorar el rendimiento básico, tal como la capacidad de absorción transdérmica del fármaco, cuando la capa adhesiva contiene, como antioxidante, un antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula, completando de ese modo la presente invención.

Un parche de la presente invención comprende un respaldo y una capa adhesiva laminada sobre al menos una superficie del respaldo, donde la capa adhesiva contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo y contiene un material de base adhesivo y un antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula.

En el parche de la presente invención, el antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en 2-mercaptobencimidazol y metabisulfito de sodio.

Además, en el parche de la presente invención, el material de base adhesivo es preferentemente un material de base adhesivo basado en caucho.

Por otro lado, en el parche de la presente invención, resulta preferible que el contenido del fentanilo y las sales del mismo sea del 0,05 al 20 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva, el contenido del material de base adhesivo sea del 0,1 al 98 % con respecto a la masa total de la capa adhesiva en términos de contenido sólido y el contenido del antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula sea del 0,01 al 5 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.

Además, en el parche de la presente invención, la capa adhesiva preferentemente contiene, además, un éster de ácido graso como potenciador de la absorción y, en este caso, el contenido del potenciador de la absorción es preferentemente del 0,01 al 20 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.

Es más, en el parche de la presente invención, la capa adhesiva preferentemente contiene, además, un antioxidante fenólico y, en este caso, el contenido del antioxidante fenólico es preferentemente del 0,01 al 5 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.

Además, en el parche de la presente invención, la capa adhesiva preferentemente contiene, además, como agente de desalinización, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sales de metales alcalinos (terrosos) básicos, hidróxidos de metales alcalinos (terrosos) y compuestos de peso molecular bajo que contienen nitrógeno básico y, en este caso, el contenido del agente de desalinización es preferentemente del 0,01 al 15 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.

Es más, en el parche de la presente invención, la capa adhesiva preferentemente contiene, además, como adherente, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en resinas de hidrocarburo saturado alicíclico, resinas de terpeno, resinas de colofonia, resinas de éster de colofonia y resinas fenólicas solubles en aceite y, en este caso, el contenido del adherente es preferentemente del 0,1 al 70 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.

De manera adicional, en el parche de la presente invención, la capa adhesiva preferentemente contiene, además, como ablandador, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en parafina líquida, escualano, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico y aceite de cacahuete y, en este caso, el contenido del ablandador es preferentemente del 1 al 70 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.

## [Efectos ventajosos de la invención]

De acuerdo con la presente invención, un parche que contiene como fármaco al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo se puede preparar con capacidad para prevenir de manera más fiable la degradación con el tiempo del fármaco sin deteriorar el rendimiento básico, tal como la capacidad de absorción transdérmica del fármaco, de tal manera que resulte posible proporcionar un parche de administración transdérmica clínicamente útil que sea considerablemente superior a un parche convencional en términos de la estabilidad temporal del fármaco.

## [Descripción de las realizaciones]

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con detalle usando sus realizaciones preferidas.

5 Un parche de la presente invención es un parche que comprende un respaldo y una capa adhesiva laminada sobre al menos una superficie del respaldo, en el que la capa adhesiva contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo y contiene un material de base adhesivo y un antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula.

10 El respaldo puede ser cualquier respaldo usado generalmente en los parches y los materiales que se pueden usar preferentemente en el respaldo incluyen, pero sin limitación, poliésteres, tales como tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; poliolefinas, tales como polietileno y polipropileno; nailon; policarbonato; y metales, tales como aluminio. El respaldo se usa preferentemente en una forma, tal como una forma de película, una forma de tejido, una forma de papel metalizado y una forma de lámina porosa o en una forma de laminado de los mismos.

15 En el parche de la presente invención, la capa adhesiva se lamina sobre al menos una superficie del respaldo. A continuación, en el parche de la presente invención, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo, un material de base adhesivo y un antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula están contenidos en la capa adhesiva.

20 Una sustancia farmacológicamente activa (fármaco) en el parche de la presente invención es al menos una seleccionada del grupo que consiste en fentanilo en sí mismo y sales del mismo. Las sales de fentanilo no están particularmente limitadas, siempre que estas sean sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser sales inorgánicas o sales orgánicas y pueden ser sales de fentanilo típicas, tales como citrato, clorhidrato y fumarato. Entre los mismos, resulta particularmente preferible el citrato de fentanilo. Cabe destacar que el fentanilo o las sales del mismo se pueden usar de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.

25 A continuación, el contenido del fentanilo y las sales del mismo es preferentemente del 0,05 al 20 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva en el parche de la presente invención. Si el contenido de fentanilo y las sales del mismo es menor del 0,05 % en masa, el parche obtenido tiende a tener dificultades para hacer que penetre una cantidad suficiente del fármaco, mientras que si el contenido supera el 20 % en masa, las propiedades físicas de la preparación en sí misma del parche obtenido tienden a estar sujetas a probables efectos adversos.

30 El material de base adhesivo contenido en la capa adhesiva en el parche de la presente invención es preferentemente un material de base adhesivo hidrófobo, que puede ser un material de base adhesivo basado en caucho o un material de base adhesivo acrílico. Resulta más preferible el material de base adhesivo basado en caucho. En el caso del parche de la presente invención que usa un material de base adhesivo basado en caucho como material de base adhesivo, la velocidad de permeación cutánea del fármaco es mayor que en el caso donde se usa un material de base adhesivo acrílico y, por consiguiente, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco tiende a mejorar. Los ejemplos preferibles del material de base adhesivo basado en caucho incluyen, pero sin limitación particular, poliisobutileno (PIB) [por ejemplo, Oppanol B12, B15, B50, B80, B100, B120, B150 y B220 fabricados por BASF SE y así sucesivamente], copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS) [por ejemplo, Cariflex D-1111 y Cariflex TR-1107 fabricados por Shell Chemicals Japan Ltd.; JSR5000, JSR-5002 y SR5100 fabricados por JSR Corporation; Quintac 3421 fabricado por Zeon Corporation; y así sucesivamente], caucho de isopreno, copolímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno (SBS) [por ejemplo, Cariflex TR-1101 fabricado por Shell Chemicals Japan Ltd. y así sucesivamente] y similares. En paralelo, los ejemplos preferibles del material de base adhesivo acrílico incluyen, pero sin limitación particular, copolímeros de dos o más monómeros seleccionados de monómeros, tales como acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, acrilato de etilo, metacrilato, acrilato de metoxietilo y ácido acrílico [por ejemplo, PE-300 fabricado por NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC.; Duro-Tak 87-4287, Duro-Tak 87-4098 y Duro-Tak 87-2194 fabricados por Henkel AG y Co KGaA; y así sucesivamente] y similares. Uno de estos materiales de base adhesivos se puede usar de manera individual o dos o más de los mismos se pueden usar en mezcla. En la presente invención, resulta particularmente preferible usar una combinación de PIB y SIS como material de base adhesivo desde los puntos de vista de que la capacidad de absorción transdérmica y la estabilidad temporal del fármaco tienden a mejorar más y la fuerza adhesiva sobre la piel tiende a mejorar.

35 A continuación, el contenido del material de base adhesivo con respecto a la masa total de la capa adhesiva en el parche de la presente invención (en términos de contenido sólido del material de base adhesivo) es preferentemente del 0,1 al 98 % en masa, más preferentemente del 0,1 al 70 % en masa y particular y preferentemente del 0,1 al 50 % en masa. Si el contenido del material de base adhesivo es menor del límite inferior, las propiedades físicas de la preparación de parche en sí misma del parche obtenido tienden a estar sujetas a probables efectos adversos, mientras que si el contenido supera el límite superior, tiende a resultar difícil obtener la fuerza adhesiva favorable sobre la piel.

60 En el parche de la presente invención, la capa adhesiva que contiene el al menos uno seleccionado del grupo que

consiste en fentanilo y sales del mismo y el material de base adhesivo contiene, además, como antioxidante, el antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula. El uso del antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula permite que el parche prevenga de manera más fiable la degradación con el tiempo del fármaco sin deteriorar el rendimiento básico, tal como la capacidad de absorción transdérmica del fármaco.

5 Como antioxidantes que tienen un átomo de azufre en su molécula, se incluyen, desde el punto de vista de que el efecto de inhibir la degradación del fármaco tiende a ser superior, los ejemplos preferibles de, pero sin limitación particular, antioxidantes de imidazol (tales como 2-mercaptobencimidazol (2-MBI)), metabisulfito de sodio, tioglicolato de sodio, N-acetilcisteína, tioglicerol y similares. Cabe destacar que uno de estos antioxidantes que tienen un átomo de azufre en su molécula se puede usar de manera individual o dos o más de los mismos se pueden usar en mezcla. Además, en la presente invención, desde el punto de vista de que el efecto de inhibir la degradación del fármaco tiende a resultar particularmente alto, resulta particularmente preferible usar, como antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en 2-mercaptobencimidazol y metabisulfito de sodio.

15 Por otro lado, el contenido de antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula con respecto a la masa total de la capa adhesiva en el parche de la presente invención es preferentemente del 0,01 al 5 % en masa y más preferentemente del 0,1 al 3 % en masa. Si el contenido del antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula es menor que el límite inferior, tiende a resultar difícil prevenir de manera suficiente la degradación con el tiempo del fármaco, mientras que si el contenido supera el límite superior, el efecto de adición sobre la inhibición de la degradación del fármaco tiende a disminuir.

25 En el parche de la presente invención, la capa adhesiva preferentemente contiene, además, un antioxidante fenólico como antioxidante, además del antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula. Cuando el antioxidante fenólico está contenido adicionalmente, la estabilidad de las propiedades físicas de la preparación tiende a mejorar más. Los ejemplos preferibles del antioxidante fenólico incluyen, pero sin limitación particular, antioxidantes fenólicos impedidos, tales como dibutilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol (BHA). Cabe destacar que uno de estos antioxidantes fenólicos se puede usar de manera individual o dos o más de los mismos se pueden usar en mezcla. A continuación, en el caso donde está contenido el antioxidante fenólico, el contenido del antioxidante fenólico con respecto a la masa total de la capa adhesiva en el parche de la presente invención es preferentemente del 0,01 al 5 % en masa y más preferentemente del 0,1 al 3 % en masa.

35 En el parche de la presente invención, la capa adhesiva puede contener, además, otros aditivos que se describirán a continuación, además del al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo, el material de base adhesivo y el antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula mencionado anteriormente, incluyendo los otros aditivos un agente de desalinización (base), un adherente, un ablandador (plastificante), un potenciador de la absorción, un polímero hidrófilo, un agente de reticulación, un conservante, una carga y similares. Entre los mismos, resulta preferible contener al menos uno seleccionado del grupo que consiste en agentes de desalinización (bases), adherentes, ablandadores y potenciadores de la absorción.

40 Cuando la capa adhesiva en el parche de la presente invención contiene un agente de desalinización (base), la permeabilidad cutánea del al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo (en particular, una sal de fentanilo) tiende a mejorar más. El agente de desalinización (base) no está particularmente limitado, sino que puede ser una sal de metal alcalino (terroso) básico, un hidróxido de metal alcalino (terroso), un compuesto de peso molecular bajo que contiene nitrógeno básico o similares. Los ejemplos más específicos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, borato de sodio, silicato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, trietanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina y similares.

45 El contenido del agente de desalinización (base) con respecto a la masa total de la capa adhesiva es preferentemente del 0,01 al 15 % en masa, más preferentemente del 0,01 al 10 % en masa y particular y preferentemente del 0,01 al 5 % en masa. Si el contenido del agente de desalinización (base) es menor del límite inferior, tiende a resultar difícil obtener el efecto de mejorar la permeabilidad cutánea, mientras que si el contenido supera el límite superior, la adhesividad a la piel tiende a disminuir.

50 En el parche de la presente invención, la capa adhesiva puede contener un adherente con el fin de potenciar la adherencia. Los ejemplos preferibles del adherente incluyen, pero sin limitación particular, resinas de hidrocarburo saturado alicíclico (resinas de petróleo) [por ejemplo, ARKON P-100 fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd. y así sucesivamente], resinas de terpeno [por ejemplo, Clearon P-105 y resina YS 75 fabricada por YASUHARA CHEMICAL CO., LTD. y así sucesivamente], resinas de colofonia [por ejemplo, KR-610 fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd. y así sucesivamente], resinas de éster de colofonia [por ejemplo, Foral 105 fabricada por Rika Hercules Inc.; KE-311, KE-100 y Super Ester S-100 fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.; y así sucesivamente], resinas fenólicas solubles en aceite [por ejemplo, TAMANOL 521 fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd. y así sucesivamente] y similares.

65 El contenido del adherente con respecto a la masa total de la capa adhesiva en el parche de la presente invención

es preferentemente del 0,1 al 70 % en masa, más preferentemente del 5 al 50 % en masa y particular y preferentemente del 10 al 45 % en masa. Si el contenido del adherente es menor que el límite inferior, tiende a resultar difícil obtener el efecto suficiente de mejorar la adherencia, mientras que si el contenido supera el límite superior, la fuerza adhesiva se vuelve tan alta que el parche tiende a causar irritación cutánea más probablemente.

5 En el parche de la presente invención, la capa adhesiva puede contener un ablandador (plastificante) con el fin de mejorar la procesabilidad y ajustar la adherencia. Los ejemplos preferibles del ablandador (plastificante) incluyen, pero sin limitación particular, grasas y aceites y, más específicamente, parafina líquida, escualano, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete y así sucesivamente. Entre los mismos, resulta particularmente preferible la parafina líquida.

15 El contenido del ablandador con respecto a la masa total de la capa adhesiva en el parche de la presente invención es preferentemente del 1 al 70 % en masa, más preferentemente del 10 al 60 % en masa y particular y preferentemente del 20 al 50 % en masa. Si el contenido del ablandador es menor que el límite inferior, tiende a resultar difícil obtener los efectos de adición, tales como la mejora de la procesabilidad y el ajuste de la adherencia, mientras que si el contenido supera el límite superior, la fuerza cohesiva del adhesivo tiende a disminuir.

20 En el parche de la presente invención, la capa adhesiva también puede contener un potenciador de la absorción con el fin de potenciar la absorción transdérmica de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo. El potenciador de la absorción puede ser cualquier compuesto reconocido como productor de la acción de potenciar la absorción a través de la piel y los ejemplos preferibles del mismo incluyen, pero sin limitación particular, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, éteres de ácidos grasos, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos orgánicos aromáticos, éteres de ácidos orgánicos aromáticos y así sucesivamente. Resulta preferible que estos compuestos tengan de 6 a 20 cadenas de carbono. Además, como potenciador de la absorción, hay ésteres de ácido láctico, ésteres de acetato, compuestos de monoterpeneo, compuestos de sesquiterpeneo, azona, derivados de azona, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de propilen glicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, polisorbatos, ésteres de ácidos grasos de polietilen glicol, aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa y así sucesivamente. Como tales potenciadores de la absorción, específicamente hay ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol cetílico, laurato de metilo, dietanolamida de ácido láurico, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octil dodecilo, palmitato de cetilo, palmitato de isopropilo, sebacato de dietilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilen glicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitán, monolaurato de sacarosa, propilen glicol, monolaurato de propilen glicol, monoestearato de propilen glicol, monooleato de propilen glicol, polisorbato 20, monolaurato de polietilen glicol, monoestearato de polietilen glicol, HCO-60 (aceite de ricino hidrogenado) y así sucesivamente. Entre estos potenciadores de la absorción, un éster de ácido graso resulta preferible, un éster de ácido graso de propilen glicol resulta más preferible y un monolaurato de propilen glicol, un monoestearato de propilen glicol y un monooleato de propilen glicol resultan particularmente preferibles desde el punto de vista de que el efecto de potenciar la absorción transdérmica del fármaco tiende a resultar mayor. Además, en el caso donde se usa un éster de ácido graso de propilen glicol como potenciador de la absorción, la capa adhesiva tiende a prevenir de manera más fiable la aparición de la denominada hemorragia (la hemorragia de un ingrediente líquido a la superficie de la capa adhesiva).

45 El contenido del potenciador de la absorción con respecto a la masa total de la capa adhesiva en el parche de la presente invención es preferentemente del 0,01 al 20 % en masa, más preferentemente del 0,1 al 10 % en masa y particular y preferentemente del 0,5 al 5 % en masa. Si el contenido del potenciador de la absorción es menor que el límite inferior, tiende a resultar difícil obtener el efecto de adición del potenciador de la absorción, mientras que si el contenido supera el límite superior, las propiedades de irritación cutánea que pueden causar rubefacción, edema y así sucesivamente tienden a hacerse más fuertes.

55 En el parche de la presente invención, la capa adhesiva también puede contener un polímero hidrófilo con el fin de absorber un componente acuoso, tal como el sudor, generado a partir de la piel. Los ejemplos preferibles del polímero hidrófilo incluyen, pero sin limitación particular, ácido silícico anhidro ligero, derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetil celulosa (CMC), carboximetil celulosa de sodio (CMCNa), metil celulosa (MC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC) e hidroxietil celulosa (HEC)), derivados de almidón (pululano), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), acetato de vinilo (VA), polímero de carboxivinilo (CVP), acetato de etil vinilo (EVA), Eudragit, gelatina, ácido poliacrílico, sosa de ácido poliacrílico, copolímero de anhídrido maleico y poliisobutileno, ácido alginico, alginato de sodio, carragenano, goma arábica, tragacanto, goma karaya, metacrilato de polivinilo y así sucesivamente. Entre los mismos, el ácido silícico anhidro ligero, los derivados de celulosa (CMCNa, HPMC, HPC y MC) y los Eudragit resultan preferibles.

65 El contenido del polímero hidrófilo con respecto a la masa total de la capa adhesiva en el parche de la presente invención es preferentemente del 0,1 al 20 % en masa y más preferentemente del 0,5 al 10 % en masa. Si el contenido del polímero hidrófilo es menor que el límite inferior, tiende a resultar difícil obtener el efecto de adición del

polímero hidrófilo, mientras que si el contenido supera el límite superior, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco tiende a disminuir.

5 En el parche de la presente invención, también resulta posible mezclar otros ingredientes de aditivo, tales como los agentes de reticulación, los conservantes y las cargas, según sea necesario. Los ejemplos preferibles de los agentes de reticulación incluyen, pero sin limitación particular: resinas termoendurecibles, tales como resina de amino, resina de fenol, resina epoxídica, resina alquídica y poliéster insaturado; compuestos de isocianato; compuestos de isocianato bloqueado; agentes de reticulación orgánicos; agentes de reticulación inorgánicos, tales como metal o compuestos de metal; y así sucesivamente. En paralelo, los ejemplos preferibles de los conservantes incluyen, pero  
10 sin limitación particular, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo y así sucesivamente. Los ejemplos preferibles de las cargas incluyen, pero sin limitación particular, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (silicato de aluminio, silicato de calcio, silicato de magnesio y así sucesivamente) y derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y así sucesivamente).

15 Cabe destacar que el espesor de la capa adhesiva en el parche de la presente invención no está particularmente limitado, sino que es preferentemente de 30 a 500  $\mu\text{m}$  y más preferentemente de 40 a 300  $\mu\text{m}$  en general.

20 Además, en el parche de la presente invención, la superficie de la capa adhesiva sobre el lado opuesto al respaldo se puede cubrir con un revestimiento de liberación. Este revestimiento de liberación es una película de liberación para la cobertura y protección de la capa adhesiva y no está particularmente limitado, sino que puede ser cualquier revestimiento de liberación generalmente usado en los parches. Los ejemplos de materiales para tales revestimientos de liberación incluyen: películas de resina preparadas de poliéster (tal como tereftalato de polietileno, naftalato de polietileno y tereftalato de polibutileno), poliolefina (tal como polietileno y polipropileno) y similares; papel; derivados de celulosa; y similares. Un revestimiento de liberación preferible es aquel en el que la superficie a  
25 estar en contacto con la capa adhesiva se recubre mediante tratamiento de liberación con silicona, Teflón (marca comercial registrada) o similares y resulta preferible usar una película de tereftalato de polietileno sometida a tratamiento con silicona en particular.

30 Un método para la producción del parche de la presente invención no está particularmente limitado. El parche de la presente invención se puede obtener mediante un método general de producción de parches (un método con disolvente, un método de fundición en caliente o similares). En el caso de la producción mediante un método con disolvente, por ejemplo, el parche de la presente invención se puede obtener mediante: el mezclado de, en un disolvente orgánico, el material de base adhesivo mencionado anteriormente, al menos uno seleccionado del grupo  
35 que consiste en fentanilo y sales del mismo, antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula y otros ingredientes de aditivo, según sea necesario; la aplicación de la solución adhesiva obtenida a un revestimiento de liberación; la retirada del disolvente mediante secado; la laminación de un respaldo sobre la capa adhesiva formada; y, a continuación, el corte de la lámina de parche obtenida en un tamaño adecuado. Como alternativa, en el caso donde el material de base adhesivo a contener se puede aplicar mediante un método de fundición en caliente, el  
40 parche de la presente invención se puede obtener mediante: después de la fundición del material de base adhesivo a alta temperatura, la adición del al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo, el antioxidante tiene un átomo de azufre en su molécula y otros ingredientes de aditivo, según sea necesario, al material de base adhesivo fundido, seguido del mezclado; la aplicación de la solución adhesiva obtenida a un revestimiento de liberación, seguido del enfriamiento; la laminación de un respaldo sobre la capa adhesiva formada;  
45 y, a continuación, el corte de la lámina de parche obtenida en un tamaño adecuado.

### [Ejemplos]

50 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con más detalles basándose en Ejemplos y Ejemplos comparativos. Se debe observar que la presente invención no se limita a los Ejemplos descritos a continuación.

(Ejemplos 1 a 10 y Ejemplos comparativos 1 a 7)

55 Se usaron materiales de base adhesivos (copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS) y poliisobutileno (PIB)), un adherente (resina de hidrocarburo saturado alicíclico), un ablandador (parafina líquida), un citrato de fentanilo, un ingrediente adicional, potenciadores de la absorción (éster de ácido graso de propilén glicol y sebacato de dietilo) y antioxidantes (dibutilhidroxitolueno (BHT), 2-mercaptobencimidazol (2-MBI), butilhidroxianisol (BHA), metabisulfito de sodio, N-acetilcisteína, tioglicerol, tioglicolato de sodio, palmitato de ácido ascórbico, ácido ascórbico, lecitina de soja y edetato de sodio) especificados en las Tablas 1 y 2, que se presentan a continuación.  
60 Cada una de las soluciones adhesivas se obtuvo mediante la dosificación de los ingredientes anteriores para formar una composición especificada en las Tablas 1 y 2 presentadas a continuación y mediante el mezclado de los mismos en un disolvente (acetato de etilo). A continuación, cada una de las soluciones adhesivas obtenidas se aplicó a un revestimiento de liberación (una película de PET con una superficie sometida a tratamiento de liberación con silicona) y, a continuación, el disolvente se retiró mediante secado para formar una capa adhesiva (la capa adhesiva obtenida tiene un espesor de 100  $\text{g}/\text{m}^2$ ). Posteriormente, se laminó un respaldo (una película de PET) sobre la capa  
65

## ES 2 805 342 T3

adhesiva, seguido del corte para obtener un parche. Después de eso, el parche obtenido se selló en una bolsa de empaquetado preparada de una película de laminado de aluminio.

5 En este caso, los contenidos en las Tablas 1 y 2 son contenidos (% en masa) con respecto a la masa total de la capa adhesiva y el contenido del material de base adhesivo se expresa en términos de contenido sólido. Una celda en blanco en las Tablas 1 y 2 indica 0 (cero).

[Tabla 1]

	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	
Composición	Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	
	Poliisobutileno (PIB)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	
	Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	40,7	40,7	40,7	40,7	40,7	40,7	
	Parafina líquida	28,8	27,8	27,8	28,7	28,3	25,2	
	Citrato de fentanilo	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	
	Otros ingredientes	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	
	Éster de ácido graso de propilen glicol	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	
	Sebacato de dietilo							
	2-mercaptobencimidazol (2-MBI)	0,0	0,0	1,0	0,1	0,5	3,1	
	Dibutilhidroxitolueno (BHT)	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,5	
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Producto de degradación A (RRT 0,4)	0,10	0,01	0,01	No detectable	0,01	No detectable	0,01
	Producto de degradación B (RRT 1,4)	0,50	0,29	0,01	0,04	0,03	No detectable	0,03
Velocidad de permeación cutánea [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]	-	7,29	6,57	6,56	7,07	7,09	-	
Ensayo de permeabilidad cutánea								
Ensayo de estabilidad temporal de fármaco								

[Tabla 2]

	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	
Composición	Copolimero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	
	Poliisobutileno (RIB)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	
	Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	40,7	40,7	40,7	40,7	40,7	40,7	40,7	40,7	40,7	
	Parafina líquida	28,3	27,8	27,8	27,8	27,8	27,8	27,8	27,8	27,8	
	Citrato de fentanilo	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	
	Otros ingredientes	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	
	Éster de ácido graso de propileno glicol	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	
	Metabisulfito de sodio	0,5	0,5								
	N-acetilcisteína		0,5								
	Tioglicerol			0,5							
	Tioglicolato de sodio				0,5						
	Palmitato de ácido ascórbico					0,5					
	Ácido ascórbico						0,5				
	Lecitina de soja							0,5			
Edetato de sodio									0,5		
Dibutilhidroxitolueno (BHT)	0,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
Butilhidroxianisol (BHA)										0,5	
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Producto de degradación A (RRT 0,4)	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	No detectable	No detectable	No detectable	
Producto de degradación B (RRT 1,4)	0,04	0,03	0,09	0,08	0,08	0,18	0,16	0,59	0,47	0,38	

Mediante el uso de cada uno de los parches obtenidos, se realizó un "ensayo de estabilidad temporal de fármaco" en el método descrito a continuación. Además, mediante el uso de cada uno de los parches obtenidos en los Ejemplos 1 a 4 y el Ejemplo comparativo 2, se realizó un "ensayo de permeabilidad cutánea" en el método descrito a continuación. Los resultados obtenidos se presentan en las Tablas 1 y 2.

5

<Ensayo de estabilidad temporal de fármaco>

La bolsa de empaquetado de cada uno de los parches sellados inmediatamente después de la producción se abrió para sacar el parche, se retiró el revestimiento de liberación y, después de eso, el parche se dobló por la mitad con los dos lados de la capa adhesiva pegados entre sí en su interior. Este se sumergió en 1 ml de tetrahidrofurano para la cromatografía líquida, dosificado con precisión de antemano, seguido de la agitación durante 30 minutos para la extracción. A continuación, se añadió metanol de tal manera que la solución resultante tuviera exactamente 10 ml, seguido del mezclado. La solución obtenida se filtró a través de un filtro de membrana que tenía un tamaño de poro de 0,5 µm o menos para preparar una solución de muestra. Posteriormente, las áreas de pico de fentanilo y los análogos (productos de degradación) en la solución de muestra se determinaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y la cantidad de cada uno de los análogos se calculó de acuerdo con la siguiente Fórmula:

10

15

Cantidad (% en masa) de cada análogo =  $A_{T0} / (A_F + A_T) \times 100$

(donde  $A_{T0}$  indica el área de pico del análogo en cuestión,  $A_F$  indica el área de pico del fentanilo y  $A_T$  indica la suma total de las áreas de pico de todos los análogos). Los resultados se presentan en las Tablas 1 y 2.

20

En este caso, RRT indica la relación del tiempo de retención de cada análogo con respecto al tiempo de retención de fentanilo, que se establece en 1, RRT 0,4 presenta la cantidad (% en masa) de un fragmento desfenetilado del fentanilo o su análogo y RRT 1,4 presenta la cantidad (% en masa) de N-óxido de fentanilo.

25

Tal como resulta evidente a partir de los resultados presentados en las Tablas 1 y 2, los parches de la presente invención (Ejemplos 1 a 10), en cada uno de los que se observó que la capa adhesiva contenía, como antioxidante, un antioxidante que tenía un átomo de azufre en su molécula, fueron muy buenos en cuanto a la estabilidad temporal del fármaco porque la generación de los productos de degradación de fármaco se inhibió considerablemente.

30

<Ensayo de permeabilidad cutánea>

Cada parche sellado en la bolsa de empaquetado se sacó con la bolsa de empaquetado abierta y la permeabilidad cutánea del parche se evaluó mediante un ensayo de permeabilidad cutánea *in vitro* usando la piel de un ratón sin pelo, que se explica a continuación.

35

Específicamente, después de la retirada de la piel dorsal de un ratón sin pelo de 6 a 9 semanas de edad, la grasa sobre el lado de la dermis se retiró cuidadosamente y la piel resultante se adhirió a un flujo a través de la célula (3 cm<sup>2</sup>), de tal manera que el lado de la dermis se dispuso sobre una capa receptora con agua a 37 °C circulando alrededor de la periferia externa de la capa receptora. Cada parche se aplicó al lado del estrato córneo de esta piel, se usó solución salina fisiológica como capa receptora y el muestreo se realizó cada hora durante 24 horas a una velocidad de 5 ml/hora. Después de eso, se midió con precisión el volumen de flujo por hora, la concentración de fármaco se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y la velocidad de permeación de fármaco en estado estable se determinó mediante el cálculo de la velocidad de permeación por hora de acuerdo con la siguiente Fórmula:

40

45

Velocidad de permeación de fármaco [µg/cm<sup>2</sup>/h] = (concentración de fármaco [µg/ml] × volumen de flujo [ml])/área aplicada-preparación [cm<sup>2</sup>].

Los resultados se presentan en la Tabla 1.

50

Tal como resulta evidente a partir de los resultados presentados en la Tabla 1, se observaron los parches de la presente invención (Ejemplos 1 a 4), en los que la capa adhesiva contenía, como antioxidante, el antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula, que demostraban que la capacidad de absorción transdérmica de fármaco, que es el rendimiento básico del parche, no disminuyó, sino que se mantuvo a un nivel alto.

55

### **[Aplicabilidad industrial]**

Tal como se ha explicado anteriormente, de acuerdo con la presente invención, un parche que contiene, como fármaco, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo se puede preparar con capacidad para prevenir de manera más fiable la degradación con el tiempo del fármaco sin deteriorar el rendimiento básico, tal como la capacidad de absorción transdérmica del fármaco, de tal manera que resulte posible proporcionar un parche de administración transdérmica clínicamente útil que sea considerablemente superior a un parche convencional en términos de la estabilidad temporal del fármaco.

60

Por tanto, el uso del parche de administración transdérmica que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo, de acuerdo con la presente invención, hace posible la administración del fentanilo y las sales del mismo al cuerpo de manera estable durante un largo período de tiempo y, de este modo, el

65

uso del efecto farmacológico del fentanilo y las sales del mismo eficazmente de manera estable y permanente.

5 Por lo tanto, el parche de administración transdérmica que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo, de acuerdo con la presente invención, puede ser un medio muy potente para el alivio del dolor en los pacientes y otras personas que tengan dificultad en cuanto a la inyección o administración oral de agentes analgésicos narcóticos.

## REIVINDICACIONES

1. Un parche que comprende un respaldo y una capa adhesiva laminada sobre al menos una superficie del respaldo, donde
- 5 la capa adhesiva contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales del mismo y contiene un material de base adhesivo y un antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula.
2. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en 2-mercaptobencimidazol y metabisulfito de sodio.
- 10 3. El parte de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el material de base adhesivo es un material de base adhesivo basado en caucho.
4. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde
- 15 el contenido del fentanilo y las sales del mismo es del 0,05 al 20 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva,  
el contenido del material de base adhesivo es del 0,1 al 98 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva en términos de contenido sólido, y  
20 el contenido del antioxidante que tiene un átomo de azufre en su molécula es del 0,01 al 5 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.
5. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la capa adhesiva contiene, además, un éster de ácido graso como potenciador de la absorción.
- 25 6. El parche de acuerdo con la reivindicación 5, donde el contenido del potenciador de la absorción es del 0,01 al 20 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.
7. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la capa adhesiva contiene, además, un antioxidante fenólico.
- 30 8. El parche de acuerdo con la reivindicación 7, donde el contenido del antioxidante fenólico es del 0,01 al 5 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.
9. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde
- 35 la capa adhesiva contiene, además, como agente de desalinización, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sales de metales alcalinos (terrosos) básicos, hidróxidos de metales alcalinos (terrosos) y compuestos de peso molecular bajo que contienen nitrógeno básico, y  
el contenido del agente de desalinización es del 0,01 al 15 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.
- 40 10. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la capa adhesiva contiene, además, como adherente, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en resinas de hidrocarburo saturado alicíclico, resinas de terpeno, resinas de colofonia, resinas de éster de colofonia y resinas fenólicas solubles en aceite, y
- 45 el contenido del adherente es del 0,1 al 70 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.
11. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la capa adhesiva contiene, además, como ablandador, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en parafina líquida, escualano, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico y aceite de cacahuete, y
- 50 el contenido del ablandador es del 1 al 70 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.