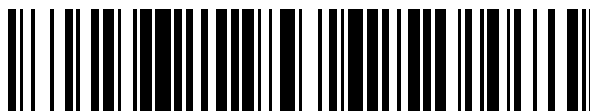


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 684**

51 Int. Cl.:  
**A61L 15/58** (2006.01)  
**A61L 24/00** (2006.01)  
**A61L 24/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08250660 .1**  
96 Fecha de presentación: **27.02.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1970079**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Preparación adhesiva que contiene fentanilo**

30 Prioridad:  
**28.02.2007 JP 2007050379**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.06.2012**

73 Titular/es:  
**NITTO DENKO CORPORATION**  
**1-1-2, SHIMOHUZUMI 1-CHOME**  
**IBARAKI-SHI, OSAKA 567-8680, JP**

72 Inventor/es:  
**Nishimura, Masato;**  
**Terashi, Sachiko;**  
**Satoda, Shiro;**  
**Inosaka, Keigo y**  
**Matsuoka, Kensuke**

74 Agente/Representante:  
**de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 382 684 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**

Preparación adhesiva que contiene fentanilo.

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a una preparación adhesiva que tiene una capa adhesiva sobre al menos una superficie de un soporte.

**Antecedentes de la invención**

10 Las preparaciones adhesivas que contienen un fármaco son ampliamente usadas. Puesto que los cauchos sintéticos usados como adhesivos no tienen un grupo funcional son ventajosos porque el fármaco contenido muestra buena estabilidad. Sin embargo, puesto que tales cauchos sintéticos muestran una baja solubilidad del fármaco, cuando un fármaco está contenido en una capa adhesiva la separación del fármaco de la capa adhesiva constituye un problema. Por ejemplo, la siguiente referencia trata con problemas relacionados con la disolución de un fármaco en una capa adhesiva.

15 El documento JP-A-2006-76994 describe una preparación adhesiva que contiene dos clases de poliisobutileno que tienen diferentes pesos moleculares, fentanilo (fármaco), y un éster de alquilo de un ácido graso y un alcohol ramificado de cadena larga (componentes líquidos orgánicos).

Esta referencia enseña que la proporción del fármaco relativa al peso total de la capa adhesiva es preferiblemente no mayor que 2,5% en peso. Esto es porque cuando se añade una gran cantidad de un fármaco a una capa adhesiva de esta clase de preparación adhesiva, el fármaco puede separarse de la capa adhesiva y este problema tiene aún que mejorarse.

20 Para suprimir la separación de un fármaco de una capa adhesiva puede añadirse a una capa adhesiva un componente líquido orgánico como un agente de disolución. Sin embargo, cuando se añade una gran cantidad de un componente líquido orgánico a una capa adhesiva, la resistencia a la cohesión de la capa adhesiva puede disminuir y pueden desarrollarse exudación durante la conservación de la preparación adhesiva y un residuo de adhesivo sobre la piel tras la separación de la preparación adhesiva de la piel por pelado. De hecho, esta referencia describe que cuando una proporción de un componente líquido orgánico relativa al peso total de una capa adhesiva excede del 20%, la resistencia a la cohesión de la capa adhesiva disminuye notablemente y se produce fácilmente un fallo de cohesión. Como se describió anteriormente, la referencia anteriormente mencionada sugiere una dificultad asociada con una gran cantidad de un componente líquido orgánico en una capa adhesiva de tal preparación adhesiva.

30 Como es evidente a partir de lo anterior, no se conoce una preparación adhesiva en la que un fármaco está suficientemente disuelto en una capa adhesiva y no se separa fácilmente de la capa adhesiva incluso durante la conservación de la preparación adhesiva. El documento EP 1686162 describe una preparación en forma de cinta que comprende una capa adhesiva que al menos contiene una clase de polímero cauchoide y capsaicinas como ingrediente activo.

**35 Descripción de la invención**

En vista de lo anterior, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una preparación adhesiva en la que un fármaco está suficientemente disuelto en una capa adhesiva y no se separa fácilmente de la capa adhesiva incluso durante la conservación de la preparación adhesiva.

Por consiguiente, la presente invención proporciona:

- 40 (1) Una preparación adhesiva que tiene una capa adhesiva sobre al menos una superficie de un soporte, en la que la capa adhesiva comprende un primer caucho sintético, en una proporción de 10-30% en peso relativo al peso total de la capa adhesiva, que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico medido como se describe más adelante de 2.500.000 – 6.500.000, un fármaco, un componente líquido orgánico y un agente de adherencia, en una proporción de 10-40% en peso relativo al peso total de la
- 45 capa adhesiva, en la que la capa adhesiva comprende además un segundo caucho sintético, en una proporción de 10-40% en peso relativo al peso total de la capa adhesiva, que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 40.000 – 85.000, y en la que el componente líquido orgánico comprende dos o más clases de ésteres de alquilo de ácidos grasos y un alcohol de cadena larga de 16 ó más átomos de carbono, en la que el alcohol de cadena larga está contenido en la capa adhesiva en una
- 50 proporción de más que 0% en peso y menos que 7,5% en peso relativo al peso total de la capa adhesiva, y el fármaco es fentanilo, sufentanilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- (2) La preparación adhesiva de (1), en la que el componente líquido orgánico está contenido en la capa adhesiva en una proporción de 20% en peso o superior relativo al peso total de la capa adhesiva.

**Efecto de la invención**

En la preparación adhesiva de la presente invención, la capa adhesiva contiene un primer caucho sintético que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 2.500.000 – 6.500.000. Puesto que una capa adhesiva que contenga tal adhesivo contiene cadenas de polímero complicadamente enredadas, puede retener una gran cantidad de un componente líquido orgánico. Por lo tanto, incluso cuando el fármaco no se disuelva fácilmente en una capa adhesiva puede disolverse suficientemente añadiendo una gran cantidad de un componente líquido orgánico a la capa adhesiva, mediante lo cual puede obtenerse una preparación adhesiva en la que el fármaco no se separa fácilmente de una capa adhesiva incluso durante la conservación de la preparación adhesiva.

Por otra parte, puesto que tal capa adhesiva puede retener suficientemente su forma incluso cuando contiene una gran cantidad de un componente líquido orgánico, pueden suprimirse la exudación del adhesivo por un borde de la capa adhesiva durante la conservación de una preparación adhesiva y la aparición de un residuo adhesivo sobre la superficie de la piel tras el desprendimiento de la preparación adhesiva.

**Breve descripción de los dibujos**

Figura 1. Un corte transversal que muestra una realización de la preparación adhesiva de la presente invención.

**Explicación de los símbolos**

1 Soporte

2 Capa adhesiva

3 Revestimiento protector de desprendimiento

10 Preparación adhesiva.

**El mejor modo para realizar la invención**

La preparación adhesiva de la presente invención tiene una capa adhesiva sobre al menos una superficie de un soporte, y la capa adhesiva contiene un primer caucho sintético que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 2.500.000 – 6.500.000, un segundo caucho sintético que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 40.000 – 85.000, un fármaco, un componente líquido orgánico, que comprende dos o más clases de ésteres de alquilo de ácidos grasos, y un agente de adherencia.

El primer caucho sintético no está particularmente limitado en tanto y cuanto tenga un peso molecular promedio viscosimétrico de 2.500.000 – 6.500.000. Ejemplos del primer caucho sintético incluyen resina de polidimetilsiloxano, caucho butilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-acrilato de etilo, polialquilviniléteres (por ejemplo, polipropilviniléter, poliisopropilviniléter, polibutilviniléter, etc.), polímero de 2-metilpropeno, polímero de etilileno, polímero de 1,2-dimetilileno, copolímero de etilileno-1,2-dimetilileno, poliisopreno, polibutadieno, copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloques estireno-butadieno-estireno, y semejantes. Desde el aspecto del coste, manejabilidad y características semejantes, son preferibles los hidrocarburos alifáticos ramificados (por ejemplo, polímero de 2-metilpropeno, polímero de etilileno, polímero de 1,2-dimetilileno y copolímero de etilileno-1,2-dimetilileno), y el polímero de 2-metilpropeno es particularmente preferible.

Puesto que el peso molecular promedio viscosimétrico del caucho sintético no es menor que 2.500.000 y la cadena molecular es larga y complicadamente enredada, puede retenerse una gran cantidad de componente líquido orgánico. Una capa adhesiva que contenga tal caucho sintético puede retener suficientemente su forma. Particularmente, un caucho sintético que tenga un peso molecular promedio viscosimétrico de no menos que 2.500.000 puede retener suficientemente su forma incluso cuando una capa adhesiva contenga un componente líquido orgánico en una proporción de no menos que 20% en peso relativo al peso total de la capa adhesiva, a la vez que retiene el componente líquido orgánico. Puesto que un caucho sintético que tenga un peso molecular promedio viscosimétrico de menos que 2.500.000 tiene una baja capacidad de retener un componente líquido orgánico, el componente líquido orgánico puede exudar desde la capa adhesiva que contiene el caucho sintético. Incluso si no se produce la exudación, el adhesivo puede exudar durante la conservación de la preparación adhesiva o el adhesivo puede permanecer sobre la superficie de la piel tras la separación de la preparación adhesiva de la piel, ya que la capa adhesiva muestra una mala retención de la forma.

Por otra parte, una capa adhesiva que contenga un caucho sintético que tenga un peso molecular promedio viscosimétrico que supere 6.500.000 puede tener una menor resistencia adhesiva o pegajosidad a la piel.

Desde tal aspecto, el peso molecular promedio viscosimétrico del primer caucho sintético es preferiblemente 2.500.000 – 6.000.000, más preferiblemente 2.500.000 – 5.500.000, mucho más preferiblemente 3.000.000 – 5.000.000.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el peso molecular promedio viscosimétrico se obtiene calculando el índice de Staudinger (Jo) a partir del tiempo de flujo por un capilar 1 de un viscosímetro Ubbelohde a 20°C según

la ecuación de Schulz-Blaschke, y a partir de la siguiente fórmula insertando el valor Jo obtenido:

$$Jo = \eta_{sp}/c (1 + 0,31 \eta_{sp}) \text{ cm}^3/\text{g} \text{ (ecuación de Schulz-Blaschke)}$$

$$\eta_{sp} = t/t_0 - 1$$

t: tiempo de flujo de la disolución (mediante la corrección de Hagenbach-couette)

5 t<sub>0</sub>: tiempo de flujo del disolvente (mediante la corrección de Hagenbach-couette)

c: concentración de la disolución (g/cm<sup>3</sup>)

$$Jo = 3,06 \times 10^{-2} Mv^{0,65}$$

Mv: peso molecular promedio viscosimétrico.

10 La proporción del primer caucho sintético en una capa adhesiva es 10-30%, preferiblemente 16-20% en peso, relativo al peso total de la capa adhesiva.

Cuando la proporción del primer caucho sintético en una capa adhesiva es menor que 5% en peso, la resistencia interna a la cohesión de la capa adhesiva puede disminuir, y cuando supera 50% en peso, la capa adhesiva puede volverse rígida y la pegajosidad puede disminuir.

15 La capa adhesiva contiene además un segundo caucho sintético que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 40.000 – 85.000. Mediante un uso combinado de un segundo caucho sintético que tenga una alta fluencia en comparación con el primer caucho sintético, puede impedirse la separación del primer caucho sintético de un agente de adherencia, y la capa adhesiva puede tener una flexibilidad adecuada.

20 Por otra parte, cuando el segundo caucho sintético tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de menos que 40.000, el agente de adherencia y el segundo caucho sintético tienen alta afinidad, y el agente de adherencia y el primer caucho sintético tienen baja afinidad y pueden separarse uno de otro. Además, cuando el segundo caucho sintético tiene un peso molecular promedio viscosimétrico superior a 85.000, el primer y el segundo caucho sintético tienen alta afinidad, y el agente de adherencia y el primer caucho sintético tienen baja afinidad y pueden separarse uno de otro.

25 La clase del segundo caucho sintético se selecciona independientemente de las clases del primer caucho sintético. Mientras que el primer caucho sintético y el segundo caucho pueden ser de la misma o diferente clase, preferiblemente son de la misma clase con vistas a su compatibilidad.

30 La proporción del segundo caucho sintético en una capa adhesiva es 10 – 40% en peso, preferiblemente 23 – 30% en peso, relativo al peso total de la capa adhesiva. Cuando el contenido del segundo caucho sintético en una capa adhesiva es menor que 5% en peso, el agente de adherencia y el primer caucho sintético pueden separarse, y cuando supera 50% en peso, la resistencia interna a la cohesión de la capa adhesiva puede degradarse. Cuando se desee, puede añadirse un caucho sintético terciario a la capa adhesiva.

El fármaco es uno que pueda administrarse a mamíferos, tales como a seres humanos y semejantes, a través de su piel, es decir, un fármaco que se absorba transdérmicamente.

35 Preferiblemente, el fármaco tiene un coeficiente de partición (1-octanol/agua), es decir, logPow de preferiblemente 0,5 – 5,5, más preferiblemente 1,0 – 5,0. El fármaco tiene preferiblemente un peso molecular de no más que 500, más preferiblemente no más que 450.

40 Cuando el logPow es menor que 0,5, la posibilidad de cristalización del fármaco en una capa adhesiva puede aumentar ya que la hidrofilia del fármaco es alta. Cuando el logPow es mayor que 5,5, la posibilidad de cristalización del fármaco en la capa adhesiva es suficientemente pequeña incluso cuando no se aplica la presente invención ya que la hidrofobia del fármaco es alta. Sin embargo, cuando el peso molecular excede de 500, la solubilidad del fármaco en la capa adhesiva o en un componente líquido orgánico disminuye, y la posibilidad de cristalización del fármaco en la capa adhesiva puede aumentar.

45 Cuando se usa en la presente memoria, logPow es un índice que muestra la hidrofilia-hidrofobia de un fármaco, el cual se refiere a valores calculados usando un programa informático de cálculo de logP Cache (marca registrada, fabricada por FUJITSU) y según las instrucciones del fabricante.

50 El fármaco es un fármaco sólido. Cuando se usa en la presente memoria, el fármaco sólido significa un fármaco que es sólido a temperatura ambiente (25°C), es decir, un fármaco que tiene un punto de fusión mayor que 25°C. En la presente invención que usa un fármaco sólido, la separación de una capa adhesiva, es decir, el crecimiento de cristales en una capa adhesiva, puede suprimirse ventajosamente. En esta memoria, el punto de fusión quiere decir valores medidos por DSC, modelo número DSC6220 (fabricado por Seiko Instruments Inc. (SII)), en el que las condiciones de medida son como sigue: en un recipiente de aluminio (tipo abierto), se somete una probeta a una

elevación de temperatura de 10°C/min y se mide la temperatura máxima de fusión.

Como fármacos se usan fentanilos ya que pueden dar preparaciones adhesivas analgésicas para pacientes terminales de cáncer. En la presente memoria, los fentanilos se seleccionan de fentanilo, sufentanilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 La proporción del fármaco en una capa adhesiva no está particularmente limitada, en tanto y cuanto proporcione el efecto del fármaco de absorción transdérmica y no deteriore la propiedad de adhesión de una capa adhesiva. Es preferiblemente 0,1 – 10% en peso, más preferiblemente 0,5 – 5% en peso, relativo al peso de una capa adhesiva. Cuando es menor que 0,1% en peso, el efecto del tratamiento puede ser insuficiente, y cuando es mayor que 10% en peso, puede ocurrir cristalización y puede desarrollarse irritación de la piel.
- 10 El componente líquido orgánico no está particularmente limitado en tanto y cuanto muestre fluencia a temperatura ambiente (25°C). Ejemplos del mismo incluyen alcoholes polivalentes tales como glicoles, ésteres de alquilo de ácidos grasos que se usan en una mezcla de dos o más de sus clases, para conseguir un efecto promotor de la absorción transdérmica. Para conseguir un efecto coadyuvante a la disolución del fármaco se usa un alcohol de cadena larga. Así, para suprimir la separación de un fármaco de una capa adhesiva mientras se proporcione un efecto promotor de la absorción transdérmica del fármaco suficiente se usa una combinación de un éster de alquilo de un ácido graso y un alcohol de cadena larga. En la presente memoria, el alcohol de cadena larga significa un alcohol que no tenga menos que 16 átomos de carbono.
- 15 Un éster de alquilo de un ácido graso fabricado de un ácido graso que tenga un número de átomos de carbono innecesariamente alto o bajo puede mostrar mala compatibilidad con el caucho sintético anteriormente mencionado y semejantes, o volatilizarse en una etapa de calentamiento durante la formulación de una preparación. Además, uno fabricado de un ácido graso que tenga un doble enlace en una molécula puede experimentar descomposición oxidativa y reacciones semejantes que provocan problemas en la estabilidad durante la conservación.
- 20 Como el éster de alquilo de un ácido graso es preferiblemente adoptado un éster de alquilo de un ácido graso fabricado de un ácido graso superior saturado o insaturado que tenga 12 – 16, más preferiblemente 12 – 14 átomos de carbono, y un monohidroxi alcohol inferior saturado o insaturado que preferiblemente tenga 1 – 4 átomos de carbono. Ejemplos del ácido graso superior preferible incluyen ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14) y ácido palmítico (C16), particularmente ácido mirístico y ácido palmítico. Además, ejemplos del monohidroxi alcohol inferior incluyen alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico y alcohol butílico, el cual puede ser un alcohol de cadena lineal o ramificada, particular y preferiblemente alcohol isopropílico. Por consiguiente, ejemplos del éster de alquilo de un ácido graso más preferible incluyen miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.
- 25 Ejemplos del alcohol de cadena larga incluyen un alcohol de cadena lineal o ramificada saturado o insaturado, y es preferible el tipo ramificado en vista a la compatibilidad con cauchos sintéticos. Desde el aspecto de la estabilidad durante la conservación es preferible un tipo saturado. Ejemplos de tal alcohol ramificado de cadena larga incluyen un alcohol ramificado de cadena larga que preferiblemente tenga 16 – 22, más preferiblemente 18 – 20, átomos de carbono. Cuando el número de átomos de carbono es menor que 16, la compatibilidad con el caucho sintético disminuye ya que aumenta la hidrofilia, y puede ocurrir exudación de la capa adhesiva y efectos semejantes. Cuando el número de átomos de carbono excede de 22, el efecto coadyuvante de la disolución del fármaco puede degradarse ya que aumenta la hidrofobia. Por lo tanto, son específicamente preferibles el alcohol isoestearílico (C18), octildodecanol (C20) y semejantes.
- 30 Para disolver suficientemente un fármaco en una capa adhesiva y suprimir su cristalización, la proporción total de estos componentes orgánicos en la capa adhesiva es preferiblemente 20% en peso o superior, más preferiblemente mayor que 20% en peso, relativo al peso total de una capa adhesiva. Cuando se añade un componente líquido orgánico de este nivel a una capa adhesiva convencional, es difícil de mantener la forma de la capa adhesiva y puede producirse exudación desde la capa adhesiva durante la conservación de la preparación adhesiva. Sin embargo, la preparación adhesiva de la presente invención puede contener 20% en peso o más de un componente líquido orgánico en relación al peso total de la capa adhesiva a la vez que se suprime la exudación de la capa adhesiva.
- 35 Por otra parte, puesto que la forma de una capa adhesiva no puede retenerse fácilmente cuando la cantidad del componente líquido orgánico es demasiado alta, su contenido es preferiblemente menos que 50% en peso. Ya que un mayor contenido de alcohol de cadena larga en una capa adhesiva da lugar a una mayor solubilidad de un fármaco, se considera que la capa adhesiva puede disolver una gran cantidad de un fármaco y se asocia ventajosamente con una menor posibilidad de separación de un fármaco desde la capa adhesiva durante la conservación. Mientras que una capa adhesiva pueda disolver una gran cantidad de un fármaco y muestre una menor posibilidad de separación de un fármaco desde la capa adhesiva durante la conservación, se ha clarificado que, impredeciblemente, un alcohol de cadena larga contenido en una proporción de no menos que 7,5% en peso de la capa adhesiva, relativo al peso total de una capa adhesiva, disminuye notablemente la permeabilidad del fármaco por la piel. El mecanismo de disminución no está ligado a la teoría y se cree que es provocado por interacciones de las propiedades de los fentanilos, más preferiblemente fentanilo, y las del alcohol de cadena larga. Por lo tanto, la proporción de un alcohol de cadena larga en una capa adhesiva es mayor que 0% en peso y menor
- 40
- 45
- 50
- 55

que 7,5% en peso, más preferiblemente no mayor que 6,5% en peso, y mucho más preferiblemente no mayor que 5,5% en peso, relativo al peso total de la capa adhesiva.

5 Por otra parte, aunque se asumía que un éster de alquilo de un ácido graso no tiene ningún efecto coadyuvante de la disolución de los fármacos, inesperadamente exhibió un efecto coadyuvante de la disolución de los fármacos, aunque menor que el de un alcohol de cadena larga. Una combinación de dos o más de sus clases proporciona un efecto de disminución de las impurezas derivadas de los respectivos ésteres de alquilo de ácidos grasos.

La relación en peso no está particularmente limitada cuando se usan dos o más clases de ésteres de alquilo de ácidos grasos. En el caso de usar dos clases, la relación es preferiblemente 100:1 – 1:100, más preferiblemente 10:1 – 1:10, mucho más preferiblemente 2:1 – 1:2.

10 Ejemplos del agente de adherencia incluyen polibutenos, resina de colofonia, resina de terpenos, resina de petróleo, resina de cumarona y semejantes. El agente de adherencia puede usarse solo o en combinación de dos o más de sus clases. La proporción de agente de adherencia en la capa adhesiva es 10 - 40% en peso, preferiblemente 16 - 28% en peso, relativo al peso total de la capa adhesiva. Cuando la proporción del agente de adherencia es menor que 5% peso, la pegajosidad puede ser insuficiente, y cuando excede de 50% en peso la capa adhesiva muestra algunas veces de manera no preferible una tendencia hacia la ruptura.

15 El adhesivo que constituye la capa adhesiva puede contener otros aditivos como un componente opcional (por ejemplo, tensioactivos tales como un éster de glicerol de un ácido graso, un éster de sorbitán de un ácido graso y ésteres semejantes, disolventes orgánicos con un alto punto de ebullición tales como dimetil sulfóxido, N-metilpirrolidona y disolventes semejantes, promotores de la absorción tales como carboxilato de pirrolidona y compuestos semejantes), en tanto y cuanto no inhiban el efecto de la presente invención. La proporción de un aditivo como componente opcional es preferiblemente 0 -15% en peso en total relativo al peso total de una capa adhesiva. El espesor de la capa adhesiva es generalmente 30 – 300  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 60 – 180  $\mu\text{m}$ .

20 Aunque el soporte a usar en la presente invención no está particularmente limitado es preferible uno sustancialmente impermeable al fármaco y semejantes, en otras palabras, uno que no permita una disminución del contenido del fármaco (ingrediente activo), de un aditivo y de compuestos semejantes en la capa adhesiva, los cuales se pierden a través del soporte por la cara trasera.

Como soporte pueden, por ejemplo, usarse poliésteres, nilón, Saran (marca registrada), polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, Surlyn (marca registrada), una película independiente tal como una lámina de metal y semejantes o una de sus películas estratificadas.

30 De entre éstos, el soporte es preferiblemente una película estratificada de una película de plástico no porosa fabricada del material anteriormente mencionado y una película porosa, para mejorar su resistencia adhesiva (resistencia del anclaje) con una capa adhesiva. En este caso, la capa adhesiva está preferiblemente formada sobre el lado de la película porosa.

35 Como tal película porosa se adopta una capaz de mejorar la resistencia del anclaje con la capa adhesiva. Ejemplos específicos incluyen papel, telas tejidas, telas no tejidas, telas tricotadas, láminas con un tratamiento mecánico de perforación y semejantes. De éstos, el papel, las telas tejidas y las telas no tejidas son particularmente preferibles desde el aspecto de la propiedad de manipulación y semejantes.

40 Preferiblemente, la película porosa tiene un espesor de 10 – 200  $\mu\text{m}$  desde los aspectos de la mejora de la resistencia del anclaje, la flexibilidad de la preparación adhesiva completa, la operabilidad de la adhesión y semejantes. En el caso de una preparación fina tal como un tipo emplasto y un tipo cinta adhesiva, el espesor preferible está dentro del intervalo 10 – 100  $\mu\text{m}$ . Además, cuando se usan una tela tejida y una tela no tejida como películas porosas, la resistencia de la tela es preferiblemente 5 – 30  $\text{g}/\text{m}^2$ , más preferiblemente 6 – 15  $\text{g}/\text{m}^2$ .

45 El soporte más preferible en la presente invención es una película estratificada fabricada de una película de poliéster de 1,5 – 6  $\mu\text{m}$  de espesor (preferiblemente una película de poli(tereftalato de etilenglicol)) y una tela no tejida de un poliéster (preferiblemente poli(tereftalato de etilenglicol)) (peso de la tela 6 – 12  $\text{g}/\text{m}^2$ ).

La preparación adhesiva de la presente invención tiene preferiblemente un revestimiento protector de desprendimiento estratificado sobre una cara adhesiva para proteger la cara de la capa adhesiva hasta su uso.

50 El revestimiento protector de desprendimiento no está particularmente limitado en tanto y cuanto pueda ser desprendido y asegure una fuerza de desprendimiento suficientemente ligera. Por ejemplo, pueden usarse películas de poliésteres, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poli(tereftalato de etilenglicol), papel tal como un papel de alta calidad, papel cristal y semejantes, o una película estratificada de un papel de alta calidad, papel cristal y semejantes con una poliolefina y semejantes, después de un tratamiento de desprendimiento aplicando una resina de silicona, una fluororresina y resinas semejantes a la superficie que estará en contacto con la capa adhesiva. El espesor del revestimiento protector de desprendimiento es generalmente 10 – 200  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 25 – 100  $\mu\text{m}$ .

55 El revestimiento protector de desprendimiento de la presente invención está preferiblemente fabricado de una resina

de un poliéster (particularmente, poli(tereftalato de etilenglicol)), desde los aspectos de la propiedad barrera y del coste. Por otra parte, en este caso y desde el aspecto de la propiedad de manipulación es más preferible uno que tenga un espesor de aproximadamente 25 – 100 µm.

5 La forma de la preparación adhesiva de la presente invención no está particularmente limitada y, por ejemplo, pueden emplearse una cinta, lámina, reservorio y formas semejantes.

10 La preparación adhesiva de la presente invención puede producirse, por ejemplo, disolviendo el primer y segundo caucho sintético, un componente líquido orgánico y un agente de adherencia en un disolvente adecuado tal como tolueno y semejante, aplicando una disolución disolvente de la composición obtenida para formar una capa adhesiva en un revestimiento soporte de desprendimiento y secar la misma para formar una capa adhesiva, y estratificar un soporte sobre la capa adhesiva.

Además, la preparación adhesiva de la presente invención puede producirse, por ejemplo aplicando directamente la disolución disolvente anteriormente mencionada a una composición para formar una capa adhesiva sobre un soporte y secar la misma para formar una capa adhesiva sobre el soporte.

15 La preparación adhesiva de la presente invención puede usarse separando por pelado el revestimiento protector de desprendimiento justo antes de su uso y adhiriendo a la piel y superficies semejantes la cara adhesiva expuesta.

Aunque la dosis de la preparación adhesiva de la presente invención varía dependiendo de la edad, el peso corporal, los síntomas y características semejantes de los pacientes, en general se aplica una preparación que contenga 0,1 – 100 mg de un fármaco a 1 – 100 cm<sup>2</sup> de la piel de un adulto aproximadamente 1 – 7 veces en 7 días.

### Ejemplos

20 La presente invención se explica en detalle en lo que sigue con referencia a los ejemplos, los cuales no se pretende sean limitantes. A menos que se especifique otra cosa, la proporción de cada componente se muestra en % en peso relativo al peso total de la capa adhesiva. Los materiales de partida y sus abreviaciones a usar en los ejemplos y semejantes son como sigue.

Fármaco: fentanilo, coeficiente de partición logPow = 3,78, peso molecular 336,47, punto de fusión 83 – 84°C.

25 A: polímero de 2-metilpropeno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 4.000.000.

B: polímero de 2-metilpropeno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 55.000.

C: polímero de 2-metilpropeno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 800.000.

D: polímero de 2-metilpropeno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 2.600.000.

E: polímero de 2-metilpropeno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 2.120.000.

30 F: polímero de 2-metilpropeno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 1.660.000.

G: polímero de 2-metilpropeno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 1.250.000.

H: polímero de 2-metilpropeno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 900.000.

Agente de adherencia: polibuteno.

IPM: miristato de isopropilo.

35 IPP: palmitato de isopropilo.

ODO: octildodecanol

(Ejemplos experimentales preliminares 1 – 2, ejemplos 1 -12 y ejemplos comparativos 1 – 7).

40 Según las relaciones de componentes mostrada en la tabla 1, se prepara una disolución de una composición para la formación de una capa adhesiva en tolueno y la disolución obtenida se aplicó a una revestimiento de poli(tereftalato de etilenglicol) (PET) (espesor 75 µm) después de un tratamiento de desprendimiento con silicona de tal manera que el espesor después de secar fuera como se muestra en la tabla 1. El revestimiento se secó en un horno de aire circulante a 100°C durante 5 min para formar una capa adhesiva. La capa adhesiva se adhirió a un soporte de PET para dar una preparación adhesiva semejante a una lámina.

45 Se observaron la exudación y el cristal de las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos experimentales preliminares 1 – 2, ejemplos 1 -12 y ejemplos comparativos 1 – 7, y se midió la adhesión a la cizalla. Los resultados de la observación se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

	Temperatura del fentanilo	Cauchos sintéticos		Agente de adherencia	Componente orgánico líquido				Espesor (µm) de capa adhesiva	Contenido de fármaco (mg/cm <sup>2</sup> )	Exudación	adhesión a la cizalla	Cristal	Flujo de permeabilidad (máx) (valor relativo)
		Primero	No primero y no segundo		Segundo	Éster 1 de ácido graso	Éster 2 de ácido graso	Alcohol de cadena larga						
Ej. exp. preliminar 1	-	A 23,34	-	B 34,85	20,91	IPM 10	IPP 10	ODO 1	21	-	O	-	-	-
Ej. exp. preliminar 2	-	-	C 23,24	B 34,85	20,91	IPM 10	IPP 10	ODO 2	21	-	X	-	-	-
Ej. 1*	2,5	A 17,25	.	B 23,0	17,25	IPM 15	IPP 10	ODO 15	40	2,5	O	-	O	-
Ej. 2*	2,0	A 16,2	.	B 23,2	18,6	IPM 15	IPP 15	ODO 10	40	2,5	O	-	O	-
Ej. 3*	3,0	A 17,0	.	B 28,4	25,6	IPM 6	IPP 10	ODO 10	26	2,5	O	-	O	-
Ej. 4	3,0	A 17,4	.	B 24,8	19,8	IPM 20	IPP 10	ODO 5	35	2,5	O	-	O	148
Ej. 5*	2,0	A 19,5	.	B 29,6	28,9	IPM 10	IPP 10	-	20	2,5	O	3,3	O	165
Ej. 6	2,5	A 18,9	.	B 28,7	27,9	IPM 10	IPP 10	ODO 2	22	2,5	O	5,9	O	152
Ej. 7	3,0	A 19,1	.	B 27,9	26,5	IPM 10	IPP 10	ODO 3,5	23,5	2,5	O	4,0	O	133
Ej. 8	3,0	D 19,1	.	B 27,9	26,5	IPM 10	IPP 10	ODO 3,5	23,5	2,5	O	2,1	O	-
Ej. 9*	3,0	E 19,1	.	B 27,9	26,5	IPM 10	IPP 10	ODO 3,5	23,5	2,5	O	1,2	O	-

\* Ejemplo de referencia



Ej. 10*	3,0	F 19,1	-	B 27,9	26,5	IPM 10	IPP 10	ODO 3,5	23,5	83	2,5	O	0,7	O	-
Ej. 11	3,5	A 19,17	-	B 26,98	24,85	IPM 10	IPP 10	ODO 5,5	25,5	71	2,5	O	3,7	O	142
Ej. 12*	4,0	A 19,2	-	B 26,0	23,3	IPM 10	IPP 10	ODO 7,5	27,5	63	2,5	O	3,1	O	117
Ej. comp. 1	1,7	-	C 24,50	B 36,75	22,05	IPM 10	-	ODO 5	15	147	2,5	X	-	O	100
Ej. comp. 2	2,5	-	C 25,8	B 38,7	18	IPM 10	-	ODO 5	15	100	2,5	X	-	X	-
Ej. comp. 3	2,5	-	C 28,7	B 43,0	25,6	-	-	-	0	100	2,5	O	-	X	-
Ej. comp. 4	3,0	-	C 25,6	B 38,4	23	-	IPP 5	ODO 5	10	83	2,5	O	-	X	-
Ej. comp. 5	3,0	-	C 27,05	B 40,60	24,35	IPM 5	-	-	5	83	2,5	O	-	X	-
Ej. comp. 6	3,0	-	G 19,1	B 27,9	26,5	IPM 10	IPP 10	ODO 3,5	23,5	83	2,5	X	0,4	O	-
Ej. comp. 7	3,0	-	H 19,1	B 27,9	26,5	IPM 10	IPP 10	ODO 3,5	23,5	83	2,5	X	0,5	O	-

A menos que se indique específicamente, la unidad es % en peso relativo al peso de una capa adhesiva; \* ejemplo de referencia

*Método de ensayo*

## (1) Exudación

Se evaluaron, cuando se extrajeron de un envase, preparaciones conservadas a temperatura ambiente durante 3 meses según los siguientes criterios:

- 5 O: no se observó casi ninguna exudación y la preparación pudo extraerse fácilmente del envase sin que se pegara.
- X: se observó exudación y la preparación pudo extraerse fácilmente del envase sin que se pegara.

## (2) Cristal

10 Se observaron visualmente con un microscopio preparaciones adhesivas conservadas a temperatura ambiente durante 3 meses y se evaluaron según los siguientes criterios

- O: el fármaco no cristalizó.
- X: el fármaco cristalizó.

## (3) Adhesión a la cizalla

15 En una cámara a  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , HR (humedad relativa)  $50 \pm 10\%$ , se adhirió ligeramente una cara adhesiva de una probeta (anchura 10 mm) a una placa de resina limpiada con fenol usada como placa de ensayo, y se adhirió por prensado mediante el movimiento de vaivén de un rodillo de adhesión de 850 g sobre la probeta. El área de compresión se ajustó a  $200 \text{ mm}^2$ . La placa de ensayo se puso durante 30 min en una máquina de ensayo de la adhesión a la cizalla colocada en un ambiente de  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ , y un extremo de la placa de ensayo se mantuvo colgado perpendicularmente. Se aplicó una carga de 150 g al extremo inferior y se midió el tiempo (min) antes de que cayera. Se confirmó que el fallo era debido a un modo de fallo cohesivo para todas las probetas medidas en este momento.

20 Se explican en primer lugar los resultados de los ejemplos experimentales preliminares 1 y 2, exentos de un fármaco.

25 En el ejemplo experimental preliminar 1 que usa A como el primer caucho sintético, no se observó casi ninguna exudación incluso cuando la relación total del componente líquido orgánico fue 20% en peso o más. Sin embargo, en el ejemplo experimental preliminar 2 que es el mismo que el ejemplo experimental preliminar 1 excepto que se usa C en lugar de A, no se observó. Por lo tanto, se ha clasificado que el uso de un primer caucho sintético que tenga un peso molecular promedio viscosimétrico de 2.500.000 – 6.500.000 casi previene completamente la exudación incluso cuando en una capa adhesiva está contenida una gran cantidad de un componente líquido orgánico.

30 Ahora se explican los resultados de los ejemplos y ejemplos comparativos que contenían un fármaco.

35 Los ejemplos 1 – 12 que usan A como el primer caucho sintético, en los que la cantidad total del componente líquido orgánico no era menor que 20% en peso, estuvieron exentos de exudación y cristalización del fármaco. Sin embargo, en los ejemplos comparativos que usan C en lugar de A, se desarrolló exudación (ejemplos comparativos 1 y 2) y ocurrió la cristalización del fármaco (ejemplos comparativos 2 – 5), a pesar del hecho de que la cantidad total de componente líquido orgánico no fue mayor que 20% en peso. En los ejemplos comparativos 6 y 7 que usan G o H en lugar de A se desarrolló exudación y la adhesión a la cizalla fue baja. En los ejemplos 7 – 10 y en los ejemplos comparativos 6 – 7 que contenían 23,5% en peso de un componente líquido orgánico, los ejemplos que contenían el primer componente caucho sintético que tenía un peso molecular promedio viscosimétrico de no menos que 2.500.000 tuvieron una alta adhesión a la cizalla. Por otra parte, los ejemplos comparativos 6 – 7 que contenían un componente caucho sintético que tenía un peso molecular promedio viscosimétrico de menos que 2.500.000 mostraron insuficiente adhesión a la cizalla. Así, en los ejemplos 5 – 7 y 11 – 12, la adhesión a la cizalla fue alta y sus capas adhesivas retuvieron su forma extremadamente bien, y estuvieron exentos de la posibilidad de exudación durante el almacenamiento de la preparación adhesiva y de residuo adhesivo sobre la superficie de la piel tras la separación de la piel por pelado de la preparación adhesiva.

45 De las preparaciones adhesivas exentas de cristalización en la tabla 1, las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 4 – 7, 11 – 12 y el ejemplo comparativo 1 se sometieron a un ensayo de permeabilidad por la piel de ser humano. Los resultados del ensayo se muestran en la tabla 1 (mostrada anteriormente)

*Método de ensayo*

50 La preparación adhesiva anteriormente mencionada se cortó en un círculo de 12 mm de diámetro y se aplicó a la capa córnea de la piel de ser humano. El lado de la capa dérmica se colocó sobre una célula de difusión de Franz y se realizó un ensayo usando disolución fisiológica salina (NaCl al 0,9% en peso +  $\text{NaN}_3$  al 0,01% en peso,  $32^\circ\text{C}$ ) como disolución receptora. La disolución receptora se muestreó a intervalos de tiempo dados y el peso del fármaco

en la disolución de muestra se cuantificó mediante un método de HPLC, basado en el cual se calculó el flujo máximo hasta 48 h. El flujo máximo es un valor relativo cuando el del ejemplo comparativo 1 es 100.

5 Cuando el flujo máximo del ejemplo comparativo 1 es 100, los ejemplos 4 – 7 y 11, en los que la proporción de ODO no es mayor que 7,5% en peso, mostraron un valor alto de 133 – 165. En contraste, el ejemplo 12, en el que la proporción de ODO es 7,5% en peso, mostró una tendencia hacia un menor flujo máximo de 117. Por lo tanto, para conseguir una permeabilidad por la piel particularmente alta a la vez que se suprime la cristalización de un fármaco sólido en una capa adhesiva, fue preferible ajustar la cantidad total del componente líquido orgánico a no menos que 20% en peso, y la del alcohol de cadena larga a no menos que 0% en peso y no más que 7,5% en peso.

10 Se realizó un ensayo primario de irritación de la piel de conejo usando las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 5 y 7 y el ejemplo comparativo 1. El ensayo primario de irritación de la piel de conejo se realizó según el método de Draze. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

	P.I.I.
Ejemplo 5*	0,9 (estimulación débil de la piel)
Ejemplo 7	0,9 (estimulación débil de la piel)
Ejemplo comparativo 1	1,2 (estimulación débil de la piel)

\* Ejemplo de referencia

15 Las preparaciones adhesivas del ejemplo 5 de referencia y del ejemplo 7 mostraron una baja estimulación de la piel en comparación con la preparación adhesiva del ejemplo comparativo 1. El P.I.I. (índice primario de irritación de la piel) de las preparaciones adhesivas de los ejemplos 5 y 7 no fue mayor que 2, que es el valor de un estimulante débil y la estimulación de la piel fue suficientemente baja.

Las preparaciones adhesivas obtenidas en el ejemplo 5 de referencia y en el ejemplo 7 se sometieron a un ensayo de estabilidad durante la conservación.

20 *Método de ensayo*

25 Las preparaciones adhesivas obtenidas en el ejemplo 5 de referencia y en el ejemplo 7 se envasaron en un envase de poli(tereftalato de etilenglicol)/aluminio/resina de acrilonitrilo y se conservaron a 50°C durante 2 meses. El peso de fármaco sólido después del período de conservación se cuantificó por HPLC y la proporción del peso de fármaco después de la conservación relativa al peso inicial de fármaco se calculó en porcentaje. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

	Cantidad de fármaco (%) después de la conservación
Ejemplo 5*	98,9
Ejemplo 7	98,8

\* Ejemplo de referencia

Todas las preparaciones adhesivas del ejemplo 5 de referencia y del ejemplo 7 mostraron una estabilidad de casi 100%, y la preparación adhesiva de la presente invención mostró una superior estabilidad durante la conservación.

30

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación adhesiva que tiene una capa adhesiva sobre al menos una superficie de un soporte, en la que la capa adhesiva comprende un primer caucho sintético en una proporción de 10-30% en peso relativo al peso total de la capa adhesiva, que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico, obtenido calculando el índice de Staudinger (Jo) a partir del tiempo de flujo por un capilar 1 de un viscosímetro Ubbelohde a 20°C según la ecuación de Schulz-Blaschke, y a partir de la siguiente fórmula insertando el valor Jo obtenido:
- $$Jo = \eta_{sp}/c (1 + 0,31 \eta_{sp}) \text{ cm}^3/\text{g} \text{ (ecuación de Schulz-Blaschke)}$$
- $$\eta_{sp} = t/t_0 - 1$$
- 10 t: tiempo de flujo de la disolución (mediante la corrección de Hagenbach-couette)
- t<sub>0</sub>: tiempo de flujo del disolvente (mediante la corrección de Hagenbach-couette)
- c: concentración de la disolución (g/cm<sup>3</sup>)
- $$Jo = 3,06 \times 10^{-2} Mv^{0,65}$$
- Mv: peso molecular promedio viscosimétrico,
- 15 de 2.500.000 – 6.500.000, un fármaco, un componente líquido orgánico y un agente de adherencia en una proporción de 10-40% en peso relativo al peso total de la capa adhesiva, en la que la capa adhesiva comprende además un segundo caucho sintético, en una proporción de 10-40% en peso relativo al peso total de la capa adhesiva, que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de 40.000 – 85.000, y en la que el componente líquido orgánico comprende dos o más clases de ésteres de alquilo de ácidos grasos y un alcohol de cadena larga de 16 ó más átomos de carbono, en la que el alcohol de cadena larga está presente en la capa adhesiva
- 20 en una proporción de más que 0% en peso y menos que 7,5% en peso relativo al peso total de la capa adhesiva, y el fármaco es fentanilo, sufentanilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Una preparación adhesiva según la reivindicación 1, en la que el componente líquido orgánico está presente en una proporción de 20% en peso o superior relativo al peso total de la capa adhesiva.
- 25 3. Una preparación adhesiva según la reivindicación 1 ó 2, en la que los ésteres de alquilo de ácidos grasos son ésteres de ácidos grasos saturados o insaturados que tengan 12 a 16 átomos de carbono y de monohidroxi alcoholes que tengan 1 a 4 átomos de carbono.
4. Una preparación adhesiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el alcohol de cadena larga es un alcohol de cadena larga ramificada que tiene de 16 a 22 átomos de carbono.
- 30 5. Una preparación adhesiva según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un revestimiento protector desprendible adherido a una cara de la capa adhesiva.

**FIG. 1**

