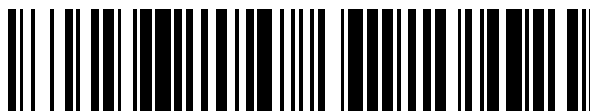


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 658**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4468** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/06** (2006.01)

**A61K 47/14** (2007.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2010 PCT/JP2010/062201**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11010645**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2010 E 10802265 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2457570**

54 Título: **Preparación adhesiva que contiene fentanilo para uso externo**

30 Prioridad:

**24.07.2009 JP 2009173135**

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

**06.11.2018**

73 Titular/es:

**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)  
567 Sanbonmatsu  
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP**

72 Inventor/es:

**NARUSE, MAMORU;  
HATTORI, KENICHI y  
MATSUSHITA, KUNIIHIKO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 688 658 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 para uso externo

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un parche que contiene fentanilo para uso externo que tiene una permeación excelente de fentanilo a través de la piel a largo plazo y excelente estabilidad de la preparación sin experimentar la cristalización del principio activo durante el almacenamiento.

10

### **Técnica anterior**

El fentanilo y el citrato de fentanilo son analgésicos narcóticos sintéticos que, en experimentos con animales, se ha confirmado que son aproximadamente 200 veces más potentes en lo que respecta a la actividad analgésica que la morfina. Actualmente, están disponibles comercialmente preparaciones que contienen fentanilo de tipo reservorio y de acción prolongada para el tipo de absorción percutánea para aliviar los dolores debidos al cáncer y dichas preparaciones pueden mantener la concentración en sangre del fentanilo prácticamente a niveles efectivos durante 24 a 72 horas.

15

20

Sin embargo, tales preparaciones de tipo reservorio y de acción prolongada para la absorción percutánea son desventajosas porque la absorción del fármaco después de la aplicación de las mismas es bastante lenta y la concentración en sangre solo llega a un nivel eficaz de 12 a 24 horas después de la aplicación inicial, por lo que no pueden producir un efecto analgésico inmediato, porque debido a que son preparaciones de tipo reservorio, tienen el problema de la fuga de fluidos y porque son muy fuertes irritantes en la lesión de aplicación debido a que contienen etanol.

25

Hasta ahora se han realizado intentos para producir parches de tipo matriz para absorción percutánea como medio para resolver los problemas anteriores. Por ejemplo, se han comercializado preparaciones para absorción percutánea en las que se usa un adhesivo acrílico. Sin embargo, el adhesivo acrílico es generalmente inferior en cuanto a la liberación de fármaco, lo que crea un problema: concretamente, solo puede alcanzarse un nivel deseado de liberación de fármaco aumentando el contenido de un fármaco principal (documento de patente 1). El aumento en el contenido del fármaco principal causa otros problemas, por ejemplo, el problema de la cristalización del fármaco principal durante el almacenamiento, y el problema del fentanilo residual en la preparación después de la aplicación de la misma.

30

35

Por otro lado, aunque en los documentos de patente 2 y 3 también se han desvelado parches que contienen fentanilo en los que se usa un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (abreviado en lo sucesivo abreviado a "SIS") como base principal (preparaciones a base de SIS), todavía no se han desarrollado parches que puedan almacenarse durante largo tiempo sin producir cristalización y que muestren una adhesividad estable en la piel y una liberación suficiente del fármaco principal en la aplicación.

40

[Documento de patente 1] Publicación de patente japonesa (Tokuhyo) A 2004-524336

[Documento de Patente 2] WO 2003/070228

[Documento de patente 3] Publicación de patente japonesa A 2008-273865

45

### **Divulgación de la invención**

#### **Problema a resolver por la invención**

50

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un parche que contenga fentanilo para uso externo que sea excelente en cuanto a la permeación del fentanilo a través de la piel, se almacene a largo plazo sin sufrir la cristalización del principio activo y cumpla los requisitos de adhesivo.

#### **Medios para resolver el problema**

55

Los presentes inventores realizaron intensas investigaciones en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente y, como resultado, descubrieron que los problemas mencionados anteriormente pueden resolverse usando una resina de colofonia y una resina de terpeno juntas como resina adherente en un parche para uso externo preparado mediante la adición de fentanilo a una base adhesiva que consiste en un ablandador que consiste en copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno, una resina adherente y un ablandador que consiste en parafina líquida y polibuteno.

60

A saber, la presente invención se refiere a un parche que se prepara laminando una capa adhesiva sobre un soporte y en el parche para uso externo preparado añadiendo fentanilo (1 a 15 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva) a la capa adhesiva que contiene de 5 a 50 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, de 30 a 60 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva,

65

una resina adherente que consiste en una resina de colofonia y una resina de terpeno, donde la cantidad de resina de colofonia es de 20 a 40 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva, la cantidad de resina de terpeno es de 10 a 30 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva y la relación de la resina de colofonia y la resina de terpeno está dentro del intervalo de 4: 1 a 1:1 y de 5 a 40 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva de un ablandador que consiste en polibuteno y parafina líquida.

Cuando dicha resina de colofonia es especialmente un éster de glicerol de colofonia hidrogenado, es posible obtener el parche externo donde la solubilidad del fentanilo en la preparación, su capacidad de liberación y la adhesividad de la preparación son especialmente excelentes.

Al seleccionar en el intervalo de 0,5:1 a 3:1, la relación de combinación entre parafina líquida y polibuteno como ablandador también es posible obtener el parche externo que es menos irritante para la piel y está bien equilibrado en la solubilidad del agente activo.

### 15 Efecto de la invencion

La presente invención ejerce un efecto tal como la provisión de un parche que es excelente en cuanto a la permeación de fentanilo a través de la piel, se almacena a largo plazo sin sufrir la cristalización del principio activo y cumple los requisitos de adhesivo seleccionando los componentes mencionados anteriormente.

### 20 Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] Esta figura muestra los resultados del ensayo de permeación de la piel en ratones lampiños *in vitro* en el Ejemplo de prueba 1.

[Higo. 2] Esta figura muestra los resultados del ensayo de concentración en plasma en conejo llevado a cabo en el Ejemplo de prueba 4.

### Mejor modo de llevar a cabo la invención

30 La cantidad de SIS usada en el parche externo de la presente invención es de 5 a 50 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva, preferentemente de 10 a 30 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva.

La resina adherente proporciona adherencia a la piel al ser incorporada en SIS y su cantidad es de 30 a 60 % en peso por la cantidad total de la capa adhesiva, más preferentemente de 40 a 55 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva. Cuando la cantidad de la resina adhesiva es inferior al 30 % en peso, la propiedad adhesiva como un parche externo se vuelve mala. Cuando la cantidad es superior al 60 % en peso, la pegajosidad adhesiva se vuelve demasiado fuerte y cuando se desprende del parche desfavorablemente se produce estimulación física.

Además, la resina adhesiva utilizada en el parche externo de la presente invención es una mezcla de una resina de colofonia y una resina de terpeno. La resina de colofonia incluye ésteres de colofonia, colofonias hidrogenadas, ésteres de colofonia de glicerina, ésteres de glicerol de colofonia hidrogenada, ácidos de colofonia, colofonias polimerizadas y similares; entre ellos, los ésteres de glicerol de colofonia hidrogenada son particularmente preferidos. La cantidad de resina de colofonia es de 20 a 40 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva, más preferentemente de 25 a 35 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva. Cuando la cantidad de resina de colofonia es 20 % en peso o menos, la solubilidad del fármaco disminuye y el fármaco se cristaliza y así sucesivamente para dar un efecto desfavorable a la propiedad física de la preparación. Cuando la cantidad de resina de colofonia es 40 % en peso o más, la permeabilidad de la piel al fármaco disminuye.

La cantidad de resina de terpeno es de 10 a 30 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva, más preferentemente de 10 a 25 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva. Cuando la cantidad de resina de terpeno es 10 % en peso o menos, la permeabilidad de la piel al fármaco disminuye y cuando la cantidad es 30 % o más, el fármaco cristaliza y así sucesivamente, para dar un efecto desfavorable a la propiedad física de la preparación.

55 La proporción entre la resina de colofonia y la resina de terpeno en la presente invención está dentro del intervalo de 4:1 a 1:1, más preferentemente de 3:1,5 a 3:1. Cuando la proporción de la resina de colofonia es superior a 4:1, la permeabilidad de la piel a fármaco disminuye y, por el contrario, cuando es menor de 1:1, el fármaco cristaliza y así sucesivamente, para dar un efecto desfavorable a la propiedad física de la preparación.

60 El ablandador se usa para mejorar la capacidad de adaptación a la piel y, adicionalmente, ajuste la capacidad de adherencia y reducir la irritación física de la piel. El ablandador se selecciona, considerando la solubilidad del fentanilo y los efectos sobre las características físicas de la preparación, y se usan parafina líquida y polibuteno. La cantidad de este es, preferentemente, de 5 a 40 % en peso, más preferentemente de 10 a 30 % en peso. Cuando la cantidad del ablandador es inferior al 5 % en peso, el agente adhesivo se vuelve sólido. Por lo tanto, la propia adhesividad se eleva rápidamente y produce estimulación de la piel y hace que la adaptabilidad a la piel sea mala. Por el contrario, la preparación se desprende fácilmente. Por otro lado, la cantidad de esta es superior al 40 % en

peso, debido a la disminución relativa de la cantidad de resina de colofonia, se produce la cristalización del fármaco o disminuye la potencia del adhesivo debido a la disminución de la potencia de coagulación del agente adhesivo y, desfavorablemente, se deja que los depósitos de adhesivo permanezcan en el sitio de aplicación. En cuanto a la solubilidad del fentanilo en parafina líquida y polibuteno, la solubilidad es mayor en polibuteno que en parafina líquida y la solubilidad del fármaco principal en la preparación también se puede ajustar mediante el nivel de adición de la misma. La relación entre parafina líquida y polibuteno es, preferentemente de 0,5:1 a 3:1, más preferentemente de 1:1 a 2:1. Cuando la proporción de parafina líquida es superior a 3:1, la solubilidad del fentanilo en la preparación disminuye y se produce una influencia tan desfavorable como la cristalización del fármaco principal y, adicionalmente, la adhesividad de la preparación a la piel disminuye. Cuando la proporción de la parafina líquida es inferior a 0,5:1, la pegajosidad se vuelve excesivamente fuerte y la irritación de la piel se vuelve fuerte.

Se puede incorporar un potenciador de la absorción y similares en la capa adhesiva del parche externo de la presente invención con el fin de promover la absorción percutánea de fentanilo.

El potenciador de la absorción incluye un éster de ácido graso superior, tal como miristato de isopropilo o adipato de diisopropilo, un ácido graso superior, tal como ácido isoesteárico, ácido oleico o ácido mirístico, un tensioactivo, tal como monooleato de sorbitán, polioxietilénlauriléter o polietilenglicol de ácido monoláurico, y así sucesivamente.

Se puede incorporar un antioxidante en la capa adhesiva del parche externo de la presente invención con el fin de ajustar la estabilidad del fármaco principal. El antioxidante incluye dibutilhidroxitolueno (BHT) o ácido ascórbico, preferentemente BHT. La cantidad de BHT es de 0,1 a 5 % en peso, preferentemente de 0,5 a 2 % en peso.

En la capa adhesiva del parche externo de la presente invención si es necesario para ajustar la adhesividad de la base, los ingredientes que se usan habitualmente para preparar el parche se seleccionan de forma adecuada. Por ejemplo, polímeros absorbentes de agua, tales como polivinilpirrolidona o copolímeros de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, cargas inorgánicas, tales como dióxido de titanio o especies de sílice, etc., se usan adecuadamente en una cantidad adecuada, si fuera necesario.

El fentanilo se incorpora en la capa adhesiva de acuerdo con la presente invención, preferentemente, en una cantidad de 0,1 a 15 % en peso, más preferentemente de 1 a 12 % en peso, aún más preferentemente de 3 a 10 % en peso.

El espesor de la capa adhesiva según la presente invención no está particularmente restringido; sin embargo, cuando la capa es demasiado delgada, la potencia adhesiva disminuye y, cuando es demasiado gruesa, la cantidad de fármaco que queda sin utilizar en la preparación aumenta, el coste aumenta y la preparación se puede despegar fácilmente frotando contra la ropa; por lo tanto, el espesor en cuestión es, deseablemente, de 20 a 100  $\mu\text{m}$ .

En general, se ha desvelado que la flexibilidad y estirabilidad de un forro en el parche influye sobre la capacidad de adaptación a la piel y contribuye en gran medida a una mejor absorción percutánea del fármaco. Por lo tanto, el forro que tiene alta flexibilidad y estirabilidad se usa también en el parche de acuerdo con la presente invención y, tal como el forro, se puede mencionar una película de polímero de baja densidad, un tejido no tejido, un tejido tejido, y similares; desde los puntos de vista de versatilidad general y economía, entre otros, es deseable una película de tereftalato de polietileno. El espesor de la película es, deseablemente, de 0,1 a 100  $\mu\text{m}$ . Cuando el grosor es superior a 100  $\mu\text{m}$ , el parche ya no puede adaptarse o seguir las irregularidades y/o el movimiento de la piel debido a la rigidez de la película de tereftalato de polietileno, con el resultado de que la absorción percutánea del fármaco disminuye.

El revestimiento para la liberación usado en la presente invención incluye tereftalato de polietileno, polipropileno, papel y similares. El revestimiento para la liberación se trata con silicona para optimizar la fuerza de liberación, si fuera necesario.

El parche de acuerdo con la presente invención puede prepararse, por ejemplo, de la siguiente manera.

La base, incluyendo el agente de adhesividad, se disuelve en un disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno, y, a continuación, se agita y se mezcla con otros ingredientes disueltos en un disolvente orgánico apropiado. La solución obtenida se aplica sobre un revestimiento para la liberación tratado con silicona, seguido de 10 minutos de secado a 90 °C para formar una capa adhesiva con un espesor de 20 a 100  $\mu\text{m}$ . La capa adhesiva obtenida se lamina sobre una película de tereftalato de polietileno, seguido de corte a un tamaño y forma apropiados, con lo que se puede obtener la preparación de absorción percutánea según la presente invención.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención más específicamente. Sin embargo, de ninguna manera limitan el alcance de la presente invención. En los ejemplos, "parte o partes" significa "parte o partes en peso", a menos que se especifique otra cosa.

## ES 2 688 658 T3

### Ejemplos 1 a 11

De acuerdo con las formulaciones dadas en las Tablas 1 y 2, se produjeron los respectivos parches para uso externo de los Ejemplos.

5

[Tabla 1]

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	16	16	16	16	16
Éster de glicerol de colofonia hidrogenada	30	30	30	30	30
Resina de terpeno	20	20	20	20	20
Polibuteno	10	10	10	10	10
Parafina líquida	14,5	16	17,5	14	12,5
BHT	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido monoláurico de polietilenglicol				0,5	
Ácido isoesteárico					2
Fentanilo	9	7,5	6	9	9
Total	100	100	100	100	100

[Tabla 2]

Ingrediente	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20	20	16	16	16	16
Éster de glicerol de colofonia hidrogenada	30	30	30	30	30	30
Resina de terpeno	30	30	18	18	20	20
Polibuteno	3	8	8	18	10	10
Parafina líquida	9	4	20	10	15,5	14,5
BHT	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	2,0
Fentanilo	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

### 10 Ejemplos comparativos 1-9

De acuerdo con las formulaciones dadas en las Tablas 3 y 4, se produjeron los respectivos parches para uso externo de los Ejemplos comparativos.

15

[Tabla 3]

Ingrediente	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	16	16	15	25	15
Poliisobutileno			10		10
Éster de glicerol de colofonia hidrogenada	50		15	8	15
Resina de terpeno		50			
Resina de petróleo alicíclica			15	32	15
Polibuteno	10	10			
Parafina líquida	14,5	14,5	31,5	26,5	29,5
Cloruro amónico			1	1	1
Alcohol oleílico			3		3

Ingrediente	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5
Dipropilenglicol			2		2
BHT	0,5	0,5			
L-mentol					2
Fentanilo	9	9	7,5	7,5	7,5
Total	100	100	100	100	100

Ejemplo comparativo 3: se preparó haciendo referencia al Ejemplo 1 en el documento WO2003/070228.

Ejemplo comparativo 4: se preparó haciendo referencia al Ejemplo 9 en el documento WO2003/070228.

5

Ejemplo comparativo 5: se preparó haciendo referencia al Ejemplo 10 en el documento WO2003/070228.

[Tabla 4]

Ingrediente	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8	Ej. comp. 9 *
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	29	16	28	16
Éster de glicerol de colofonia hidrogenada	30	20	30	20
Resina de terpeno	30	11	30	11
Polibuteno	0,5	10	3	35
Parafina líquida	2,5	35	1	10
BHT	0,5	0,5	0,5	0,5
Fentanilo	7,5	7,5	7,5	7,5
Total	100	100	100	100

\* La propiedad física del ejemplo comparativo 9 era demasiado mala como para preparar una formulación.

10 Ensayo 1: Penetración en la piel en ratones lampiños *in vitro*

Los parches del Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se sometieron a una prueba de penetración en la piel en ratones lampiños para la liberación de fentanilo *in vitro*.

15 En una celda de Franz se colocó un segmento de piel extirpado de la zona dorsal del ratón, la celda se llenó con solución salina tamponada con fosfato y se hizo circular agua caliente a 37 °C a través de la camisa de agua. Se cortó una muestra circular (16 mm de diámetro) de cada preparación y se aplicó a la piel extirpada, se obtuvieron muestras de la solución del receptor con el tiempo, la cantidad de fentanilo que había penetrado se determinó mediante cromatografía líquida y se calculó la tasa de permeación. El resultado se muestra en la Figura 1.

20

Ensayo 2: Estabilidad

Las preparaciones de los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos comparativos 1 a 8 después de 2 meses de almacenamiento a temperatura ambiente se sometieron a observación del aspecto mediante inspección visual; los resultados se muestran en la Tabla 5. Las preparaciones que muestran la precipitación del cristal se evaluaron como "X" y las preparaciones que no muestran precipitación de cristal como "O".

25

[Tabla 5]

Muestra	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9
Resultado de la observación	O	O	O	O	O	O	O	O	O

Muestra	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4
Resultado de la observación	O	X	X	X
Muestra	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8

Muestra	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4
Resultado de la observación	O	O	X	O

### Ensayo 3: Adhesividad

- 5 Las preparaciones de los Ejemplos 1, 6 a 9, y los Ejemplos comparativos 3 a 8 se sometieron cada uno a una prueba de despegado de 180° usando un medidor de tensión (Reómetro CR500DX, producto de Sun Scientific Co., Ltd.) para evaluar la adhesividad. Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Muestra	Ej. 1	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9
Adhesividad (N)	6,4	8,4	9,8	3,0	3,6

Muestra	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8
Adhesividad (N)	0,2	1,0	0,2	13,2	0,5	13,9

10

### Discusión

- 15 (1) Los resultados mostrados en las tablas 5 a 6 revelaron que los parches externos de la presente invención son excelentes en cuanto a la liberación de fármaco, estabilidad y adhesividad. Por otro lado, se revela que los parches de los ejemplos comparativos 1 son inferiores a la presente invención en la liberación del fármaco principal, los parches de los ejemplos comparativos 2, 3, 4 y 7 tienen un problema en la cristalización del fármaco principal en la preparación y los parches de los ejemplos comparativos 3 a 5, y 7 son considerablemente inferiores en adhesividad en comparación con la presente invención. Además, los parches de los ejemplos comparativos 6 y 8 tienen una adhesividad mucho mayor en comparación con la presente invención y, por lo tanto, se temen irritación en la piel sobre ellos.
- 20

### Ensayo 4: Concentración en plasma de conejo

- 25 El parche del Ejemplo 1 y un producto comercializado (un parche de tipo reservorio que contiene fentanilo disuelto en etanol) se sometieron a medición en la concentración en suero de conejo de fentanilo (siendo cada dosis 4,2 mg). Cada parche se aplicó a la zona dorsal del conejo depilado durante 72 horas y se tomaron muestras de sangre con el tiempo y se sometieron a cromatografía líquida/método de espectro de masas (LC/MS) para la determinación de la concentración de fentanilo en plasma. Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la figura 2. Se reveló que el parche de la presente invención muestra un aumento rápido de la concentración de fentanilo en suero en comparación con el producto comercializado y mantiene una concentración sérica de fentanilo más alta a largo plazo.
- 30

### Aplicabilidad industrial

- 35 El parche que contiene fentanilo para uso externo de la presente invención tiene una excelente permeación de fentanilo a través de la piel a largo plazo, alta estabilidad de preparación durante el almacenamiento sin sufrir la cristalización del principio activo y puede usarse para aliviar el dolor en pacientes con cáncer, y similares.

**REIVINDICACIONES**

1. Un parche que contiene fentanilo para uso externo preparado mediante la adición de fentanilo como principio activo a la capa adhesiva, que contiene
- 5 de 5 a 50 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno,  
de 30 a 60 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva de una resina adhesiva que consiste en una resina de colofonia y una resina de terpeno, donde la cantidad de resina de colofonia es de 20 a 40 % en peso por
- 10 cantidad total de la capa adhesiva, la cantidad de resina de terpeno es de 10 a 30 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva, y la relación entre la resina de colofonia y la resina de terpeno está dentro del intervalo de 4:1 a 1:1,  
y de 5 a 40 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva de un ablandador que consiste en polibuteno y parafina líquida.
- 15
2. El parche que contiene fentanilo para uso externo de acuerdo con la reivindicación 1, donde la relación entre parafina líquida y polibuteno está dentro del intervalo de 0,5:1 a 3:1.
3. El parche que contiene fentanilo para uso externo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la cantidad de
- 20 fentanilo es de 0,1 a 15 % en peso por cantidad total de la capa adhesiva.
4. El parche que contiene fentanilo para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la capa adhesiva contiene además un antioxidante.
- 25
5. El parche que contiene fentanilo para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la capa adhesiva contiene además un potenciador de la absorción.
6. El parche que contiene fentanilo para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la resina de colofonia es éster de glicerol de colofonia hidrogenada.
- 30



Fig. 1

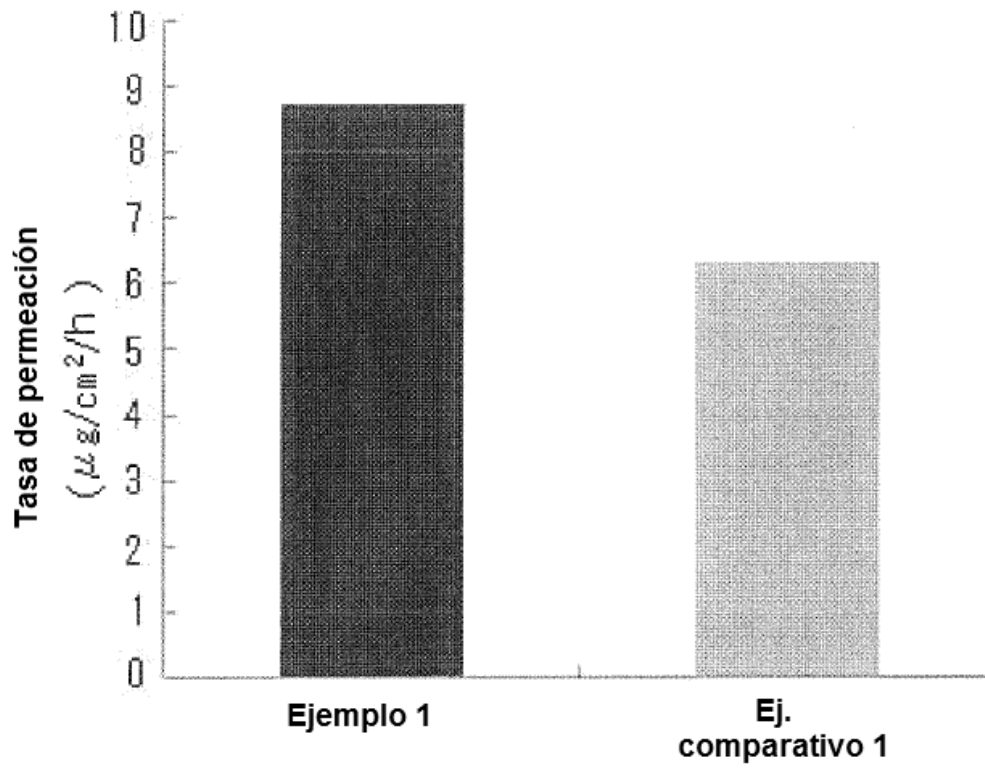


Fig. 2

