

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 853**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2015 PCT/JP2015/078940**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16060122**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2015 E 15851347 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3207923**

54 Título: **Parche adhesivo**

30 Prioridad:

**14.10.2014 JP 2014209824**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.03.2020**

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**NOGUCHI, JUNJI;  
HATANAKA, EISUKE;  
KURITA, HISAKAZU;  
FUDOJI, RYUSUKE y  
MICHINAKA, YASUNARI**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 750 853 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 adhesivo

**5 [Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un parche y, más especialmente se refiere a un parche que contiene al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales del mismo.

**10 [Técnica anterior]**

Butorfanol es un fármaco que se clasifica entre los analgésicos de tipo opioide y tiene una estructura molecular con la cadena principal de morfinano. Se ha utilizado una inyección que contiene tartrato de butorfanol para analgesia postquirúrgica. Como dicho butorfanol, el N-ciclobutilmetil-3,14-dihidroximorfinano se divulga en la patente de los Estados Unidos n.º 3775414 (PTL 1) y en la patente de los Estados Unidos n.º 3819635 (PTL 2), por ejemplo.

Además, un estudio *in vitro* sobre la permeación transdérmica del butorfanol se ha notificado en M. Svozil et al., Drug. Dev. Ind. Pharm., 33(5), 559-67 (2007) (NPL 1). NPL 1 divulga que el butorfanol es un fármaco eficaz como fármaco para sistemas terapéuticos transdérmicos, y que el transkarbam 12, laurocapram (que es el mismo que AZONE (marca comercial)), y el miristato de isopropilo se han estudiado como potenciadores de la absorción intradérmica, y transkarbam es especialmente adecuado.

Entre tanto, la publicación internacional n.º 2005/102393 (PTL 3) divulga una composición de adhesivo sensible a la presión para absorción transdérmica, que contiene un fármaco, un potenciador de la absorción transdérmica, y una polivinilpirrolidona. PTL 3 declara que el fármaco no está especialmente limitado siempre que el fármaco se utilice de una forma general, e ilustra y relaciona 32 clases de fármacos, tales como agentes hipnóticos y sedantes, agentes antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos, agentes esteroideos y antiinflamatorios, agentes excitantes y estimulantes, agentes neuropsiquiátricos, y agentes para órganos urinarios, y un gran número de fármacos entre una amplia variedad de cada una de estas clases de fármacos. Como uno de los agentes antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos, entre estos, se encuentra el tartrato de butorfanol. Además, como el potenciador de la absorción transdérmica, se ilustra una amplia variedad de compuestos, tales como ácidos carboxílicos que tienen de 2 a 7 átomos de carbono, ácidos grasos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, ésteres o éteres de ácidos grasos, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres o éteres de ácidos orgánicos aromáticos, ésteres lactílicos, ésteres acéticos, compuestos de tipo monoterpeneo, compuestos de tipo sesquiterpeneo y alcoholes alifáticos que se proporcionan como un tipo de estos. Sin embargo, PTL 3 sustancialmente no describe ninguna preparación farmacéutica que contenga butorfanol, ni tampoco divulga ni sugiere en forma alguna una combinación de butorfanol y un potenciador de la absorción transdérmica en particular, o la permeabilidad de la piel y la preparación de cristales de butorfanol.

**40 [Listado de citas]****[Bibliografías de patentes]**

[PTL 1] Patente de Estados Unidos n.º 3775414  
 [PTL 2] Patente de Estados Unidos n.º 3819635  
 [PTL 3] Publicación internacional n.º 2005/102393

**[Bibliografía no de patente]**

[NPL 1] M. Svozil et al., Drug. Dev. Ind. Pharm., 33(5), 559-67 (2007)

**[Sumario de la invención]****[Problema técnico]**

Los presentes inventores estudiaron parches que contienen butorfanol como fármacos, y descubrieron el siguiente problema. Específicamente, los presentes inventores han descubierto que, si una capa adhesiva contiene un alcohol alifático superior, la capacidad de absorción transdérmica del butorfanol como fármaco se puede mejorar, aunque, sin embargo, los cristales de fármaco precipitan con el tiempo, y la precipitación disminuye la permeabilidad cutánea del fármaco.

La presente invención se ha realizado a la vista del problema anteriormente descrito, y tiene el objeto de proporcionar un parche donde la precipitación de cristales de butorfanol se suprime suficientemente y que tenga una excelente permeabilidad en la piel del butorfanol.

**[Solución al problema]**

5 Como resultado de los estudios anteriores para conseguir el objeto anteriormente descrito, los presentes inventores han descubierto que, colocando, en un parche que comprende: un soporte; y una capa de adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie del soporte, la capa de adhesivo para contener butorfanol como fármaco, y para también  
 5 contener una polivinilpirrolidona no reticulada que no contiene acetato de vinilo como monómero componente de la misma y un alcohol alifático que tiene de 12 a 20 átomos de carbono en combinación, es sorprendentemente posible obtener un parche donde la precipitación de cristales de butorfanol quede suficientemente suprimida y que presente una excelente permeabilidad en la piel, y han completado la presente invención.

10 Específicamente, el parche de la presente invención es un parche que comprende: un soporte y una capa de adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie del soporte, donde la capa de adhesivo comprende: al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; un alcohol alifático superior que tiene de 12 a 20 átomos de carbono y una polivinilpirrolidona no reticulada que no contiene acetato de vinilo como monómero componente de la misma.

15 En el parche de la presente invención, el alcohol alifático superior es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol estearílico, octildodecanol, y alcohol oleílico.

20 Además, en el parche de la presente invención, una relación de contenido entre el al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y la polivinilpirrolidona está preferentemente comprendida en un intervalo de 1:0,8 a 2,5 en relación de masas ([el al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo convertido a su forma libre]:[la polivinilpirrolidona]).

25 Además, el parche de la presente invención preferentemente comprende además un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno en la capa de adhesivo.

30 Además, en el parche de la presente invención, un contenido del al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (en términos de una masa de una sal de adición de ácido tartárico) es preferentemente de 4 al 20 % en masa, basado en la masa total de la capa de adhesivo.

35 Este objeto se resuelve mediante el parche de la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones secundarias 2 a 5 así como en la descripción.

**[Efectos ventajosos de la invención]**

40 De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar un parche donde la precipitación de cristales de butorfanol quede suficientemente suprimida y que presente una excelente permeabilidad en la piel del butorfanol.

**[Breve descripción de los dibujos]**

45 [Fig. 1] La Fig. 1 es una gráfica que muestra los resultados de un ensayo de permeación en la piel de un ratón sin pelo en parches obtenidos en el Ejemplo 1 y los Ejemplos Comparativos 1-1 a 1-3.

[Fig. 2] La Fig. 2 es una gráfica que muestra los resultados de un ensayo de permeación en la piel de un ratón sin pelo en parches obtenidos en los Ejemplos 2-1 a 2-5.

[Fig. 3] La Fig. 3 es una gráfica que muestra los resultados de un ensayo de permeación en la piel de un ratón sin pelo en parches obtenidos en los Ejemplos 3-1 a 3-3.

50 **[Descripción de las realizaciones]**

A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle mediante las realizaciones preferidas de la misma.

55 **[Parche]**

60 En primer lugar, se describirá un parche de la presente invención. Específicamente, el parche de la presente invención comprende un soporte y una capa de adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie del soporte, donde la capa de adhesivo comprende: al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (a partir de ahora en el presente documento, a veces, denominado colectivamente "un fármaco", o simplemente "butorfanol"); un alcohol alifático superior que tiene de 12 a 20 átomos de carbono; y una polivinilpirrolidona no reticulada que no contiene acetato de vinilo como monómero componente de la misma.

65 **(Soporte)**

Es necesario que el parche de la presente invención comprenda un soporte.

Dicho soporte utilizado para el parche de la presente invención no está especialmente limitado, y se puede utilizar un soporte conocido como soporte para parches si es adecuado. El material de utilidad para el soporte incluye, por ejemplo, poliolefinas tales como polietileno y polipropileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo-cloruro de vinilo, poli(cloruros de vinilo), poliamidas tales como nailon, poliésteres tales como tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno, resinas sintéticas tales como derivados de celulosa y poliuretano, metales tales como aluminio. Nótese que, desde el punto de vista de la falta de capacidad de adsorción del fármaco, la no transmitancia del fármaco, son preferibles poliésteres y el tereftalato de polietileno. Además, la forma de utilidad para el soporte incluye, por ejemplo, una película, una lámina, un cuerpo poroso en forma de lámina, una espuma en forma de lámina, tejidos tales como tela tejida, tela tricotada (punto), y una tela no tejida, una hoja, un estratificado de los anteriores.

(Capa de adhesivo)

Es necesario que el parche de la presente invención comprenda una capa de adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie del soporte. Además, dicha capa de adhesivo contiene al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

<Butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo>

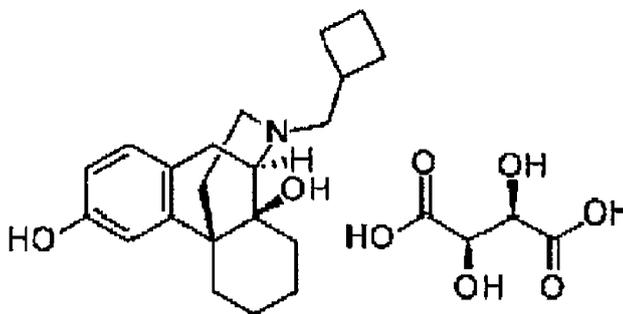
Es necesario que el parche de la presente invención contenga al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se describirá a continuación, en la capa de adhesivo.

En este caso, el butorfanol se refiere a 17-(ciclobutilmetil)morfina-3,14-diol, que se expresa por una fórmula molecular de  $C_{21}H_{29}NO_2$ . El butorfanol es uno de los fármacos clasificados en los analgésicos de tipo opioide y tiene una estructura molecular de la cadena principal de morfina.

En la presente invención, la forma del butorfanol contenido como fármaco (un principio eficaz) puede ser una forma libre o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del butorfanol, puede ser una o una mezcla de dos o más de las anteriores. Entre estos, la forma del butorfanol de acuerdo con la presente invención es preferentemente una sal de butorfanol de adición de ácido farmacéuticamente aceptable desde el punto de vista que esta tiende a mejorar la estabilidad del fármaco.

Dichas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de butorfanol incluyen específicamente sales de adición con todos los ácidos orgánicos e inorgánicos, e incluye sales de adición con ácidos seleccionados entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido bromhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido laurilsulfúrico, ácido linolénico. Entre estos, es preferible una sal de adición con ácido tartárico según expresa la siguiente fórmula estructural:

[Quím. 1]



En el parche de la presente invención, cuando el al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo como el fármaco se combina con un agente de base para adhesivo, una parte del fármaco se disuelve en el agente de base para adhesivo, de manera que el fármaco se deja permear desde la capa de adhesivo al interior de la piel, proporcionando efectos terapéuticos al organismo vivo.

En el parche de la presente invención, el contenido total del al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (en términos de una masa de una sal de adición de ácido tartárico) es preferentemente de 4 al 20 % en masa, y preferentemente de 7 al 11 % en masa, basándose en la masa total de la capa adhesiva. Si el contenido es menor que el límite inferior, la permeabilidad de la piel al

butorfanol como fármaco disminuye, de forma que es improbable que se suministre a la piel suficiente cantidad de butorfanol para el tratamiento. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, es difícil mantener el fármaco en un estado disuelto en la capa de adhesivo, de forma que los cristales de butorfanol precipitan, lo que tiende a disminuir la fuerza adhesiva de la capa de adhesivo, disminuir la permeabilidad cutánea del fármaco y alterar negativamente además el comportamiento del parche, tal como la uniformidad de contenido.

En otras palabras, si el contenido del al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo como el fármaco está en el intervalo de 4 al 20 % en masa, (más preferentemente de 7 al 11 % en masa), una cantidad adecuada del fármaco se puede disolver en el agente de base para adhesivo, y también tiende a mostrarse una velocidad de permeación en la piel del fármaco para el tratamiento.

#### <Alcohol alifático superior>

Es necesario que el parche de la presente invención contenga un alcohol alifático superior que tiene de 12 a 20 átomos de carbono en la capa de adhesivo.

La combinación del alcohol alifático superior con la capa de adhesivo posibilita mejorar (fomentar) la capacidad de absorción transdérmica del butorfanol contenido en la capa de adhesivo.

Dicho alcohol alifático superior utilizado en el parche de la presente invención tiene de 12 a 20 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico (1-tetradecanol), alcohol cetílico (cetanol), alcohol estearílico (1-octadecanol), alcohol isoestearílico (16-metilheptadecen-1-ol), alcohol oleílico (cis-9-octadecen-1-ol), alcohol linolenílico, alcohol araquidílico (alcohol de araquidilo, 1-eicosanol), octildodecanol, y mezclas de los mismos. Cabe destacar que, como este alcohol alifático superior, los alcoholes alifáticos que tienen menos átomos de carbono que el alcohol laurílico (12 átomos de carbono) no son preferibles porque producen una irritación cutánea relativamente intensa. Por otro lado, los alcoholes alifáticos que tienen más átomos de carbono que el alcohol araquidílico (20 átomos de carbono) no son preferibles porque forman grumos cerúleos en el fármaco.

Cabe destacar que, dicho alcohol alifático superior es preferentemente además al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol estearílico, octildodecanol, y alcohol oleílico, desde el punto de vista de que la permeabilidad cutánea del fármaco tiende a mejorar todavía más. Además, dicho alcohol alifático superior es particularmente preferiblemente alcohol oleílico.

En el parche de la presente invención, el contenido de dicho alcohol alifático superior es preferentemente de 3 al 25 % en masa, y más preferentemente de 4 al 20 % en masa, basándose en la masa total de la capa adhesiva. Si el contenido es menos que el límite inferior, la permeabilidad de la piel al butorfanol tiende a ser insuficiente. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, los cristales derivados de butorfanol tienden a precipitar con el tiempo, disminuyendo de esta forma la fuerza adhesiva de la capa de adhesivo.

#### <Polivinilpirrolidona>

Es necesario que el parche de la presente invención contenga una polivinilpirrolidona no reticulada que no contiene acetato de vinilo como un monómero constituyente del mismo en la capa de adhesivo (denominado a partir de ahora en el presente documento como una "polivinilpirrolidona de la presente invención"). La inclusión de la polivinilpirrolidona de la presente invención en la capa de adhesivo posibilita suprimir la precipitación de los cristales derivados del butorfanol contenido en la capa de adhesivo.

Dicha polivinilpirrolidona (abreviada como "PVP" o denominada también povidona) de la presente invención utilizada en el parche de la presente invención no está especialmente limitada siempre que la polivinilpirrolidona sea una polivinilpirrolidona no reticulada que no contenga acetato de vinilo como monómero constituyente de la misma, que funcione como un inhibidor de la precipitación de cristales de butorfanol. Específicamente, dicha polivinilpirrolidona es preferentemente una polivinilpirrolidona que tiene un valor de K en el intervalo de 10 a 120, más preferentemente una polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de 10 a 100, y además preferentemente una polivinilpirrolidona que tiene un valor de K en el intervalo de 10 a 90, desde el punto de vista de que se puede suprimir mejor la precipitación de cristales derivados del butorfanol contenidos en la capa de adhesivo. Entre dichas polivinilpirrolidonas, al menos una seleccionada del grupo que consiste en polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K15, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, polivinilpirrolidona K29/32, polivinilpirrolidona K30, polivinilpirrolidona K60 y polivinilpirrolidona K90 es particularmente preferible.

Nótese que el uso de una polivinilpirrolidona que tiene un valor de K en un intervalo de 10 a 30 tiende a suprimir mejor la precipitación de cristales derivados del butorfanol. Además, la polivinilpirrolidona puede ser una que contenga una sustancia pirogénica o puede ser una de la que se ha eliminado una sustancia pirogénica. Dicho valor de K se calcula aplicando la viscosidad de una solución acuosa a la fórmula de Fikentscher. Un método para medir el valor de K se lleva a cabo de acuerdo con la descripción de la povidona en la farmacopea japonesa.

Además, la concentración de la polivinilpirrolidona en la capa de adhesivo no está especialmente limitada siempre

que la concentración posibilite suprimir los cristales derivados del butorfanol. Sin embargo, es preferible combinar la polivinilpirrolidona en una concentración similar a la del butorfanol.

5 En consecuencia, en el parche de la presente invención, el contenido de la polivinilpirrolidona es preferentemente de 4 al 20 % en masa, y más preferentemente de 7 al 11 % en masa, basándose en la masa total de la capa adhesiva. Si el contenido es menos que el límite inferior, los cristales del fármaco tienden a precipitar con facilidad. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, la permeabilidad cutánea del fármaco tiende a disminuir.

10 Adicionalmente, como dicho parche de la presente invención, la relación de contenido entre el al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y la polivinilpirrolidona está preferentemente comprendida en un intervalo de 1:0,8 a 2,5 en relación de masas ([el al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo convertido a su forma libre]:[la polivinilpirrolidona]). La relación de contenido en dicho intervalo tiende a mejorar adicionalmente la permeabilidad del butorfanol en la piel y también a suprimir eficazmente la precipitación de los cristales derivados del butorfanol.

<Agente de base para adhesivo>

20 El parche de la presente invención contiene preferentemente un agente de base para adhesivo en la capa de adhesivo, y normalmente contiene un agente de base para adhesivo. Dicho agente de base para adhesivo en la capa de adhesivo no está especialmente limitado siempre que el agente de base para adhesivo pueda ser un agente de base para la capa de adhesivo. Sin embargo, el agente de base para adhesivo es preferentemente un agente de base para adhesivo que tiene una adhesividad a una temperatura a la que el parche se aplica (preferentemente de 0°C a 50 °C, más preferentemente de 10 °C a 40 °C, y adicionalmente preferentemente de 15 °C a 40 °C). Además, dicho agente de base para adhesivo es más preferentemente uno que tenga una excelente permeabilidad del butorfanol en la piel y/o que pueda suprimir la precipitación de cristales de butorfanol.

25 Dicho agente de base para adhesivo puede ser un polímero fabricado a partir de un hidrocarburo, y además puede ser un polímero que contiene oxígeno y nitrógeno en la molécula. Además, el agente de base para adhesivo puede no contener agua.

30 Específicamente, dicho agente de base para adhesivo incluye un agente de base de tipo caucho para adhesivo, un agente de base para adhesivo hecho de un polímero de éster de ácido acrílico, un agente de base para adhesivo de silicona, un agente de base para adhesivo de uretano, combinaciones de los mismos.

35 El agente de base para adhesivo de tipo caucho puede ser caucho natural o, como caucho sintético, se pueden usar copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (styrene-isoprene-styrene, SIS), copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero de estireno-isopreno, copolímero de estireno-butadieno, poliisopreno, poliisobutileno (PIB), polibutadieno, y combinaciones de los mismos. Cuando se utiliza un agente de base para adhesivo de tipo caucho como dicho agente de base para adhesivo, el contenido del agente de base para adhesivo de tipo caucho es preferentemente de 10 al 95 % en masa, y más preferentemente de 20 al 90 % en masa, basándose en la masa total de la capa adhesiva.

40 Con respecto al agente de base para adhesivo hecho de un polímero de éster de ácido acrílico, el agente de base para adhesivo acrílico no está especialmente limitado siempre que el agente de base para adhesivo acrílico se obtenga conteniendo y polimerizando al menos uno de ácidos (met)acrílicos (ésteres) tales como ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo, o metacrilato de 2-etilhexilo como monómero. Dicho agente de base para adhesivo acrílico incluye un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acrilato de hidroxietilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-acrilato de hidroxietilo-ácido acrílico, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo y, especialmente, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo, y copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico es preferible. Uno de estos agentes de base para adhesivo acrílicos se pueden usar en solitario, o se pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. Cuando se utiliza un agente de base para adhesivo hecho de un polímero de éster de ácido acrílico como dicho agente de base para adhesivo, el contenido del agente de base para adhesivo hecho de polímero de éster de ácido acrílico es preferentemente de 10 al 95 % en masa, y más preferentemente de 30 al 90 % en masa, basándose en la masa total de la capa adhesiva.

45 Entre estos agentes adhesivos, el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS) es preferible, y una mezcla de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS) y poliisobutileno (PIB) es más preferible, desde el punto de vista de que la permeabilidad del butorfanol en la piel tiende a mejorar más.

<Otros aditivos>

60 El parche de la presente invención puede además contener un agente de desalación, una resina adherente, un plastificante, un estabilizante, un solubilizante del fármaco en la capa de adhesivo, además de los componentes

anteriormente descritos.

5 El agente de desalación se combina para convertir todo o parte del fármaco básico en un estado de base libre (educto). Dicho agente de desalación no está especialmente limitado, pero es adecuada una sustancia básica cuando se utiliza como fármaco un fármaco generado a partir de una sales de adición de ácido. Desde el punto de vista de la desalación completa de la sal de adición de ácido del fármaco, se proporcionan acetato de sodio, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio. Entre estos, son especialmente preferibles acetato de sodio e hidróxido de sodio. Cabe destacar que, como el contenido de dicho agente de desalación, el agente de desalación se combina preferentemente en una cantidad equivalente en un intervalo de 0,5 a 4, y más preferentemente en una cantidad equivalente en un intervalo de 0,5 a 3, con respecto al equivalentes de ácido-base del fármaco, desde el punto de vista de no descomponer el fármaco con una cantidad excesiva del agente de desalación. La combinación se puede realizar a la vez, o se puede realizar en diferentes etapas separadas, durante el proceso de fabricación.

15 El adherente se combina para mejorar la adhesividad de la capa de adhesivo. Dicho adherente incluye, por ejemplo, resinas de tipo colofonia como el "Ester Gum (nombre comercial, Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "Hariester (nombre comercial, Harima Chemicals, Inc.)", "Pentalyn (nombre comercial, Eastman Chemical Company)", y "Foral (nombre comercial, Eastman Chemical Company)", resinas de tipo terpeno tales como "YS Resin (nombre comercial, Yasuhara Chemical Co., Ltd.)" y "Piccolyte (nombre comercial, Loos & Dilworth Inc.)", resinas de petróleo tales como "Arkon (nombre comercial, Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "Regalrez (nombre comercial, Eastman Chemical Company)", "Piccolastic (nombre comercial, Eastman Chemical Company)", "Escorez (nombre comercial, ExxonMobil Corporation)", "Wingtack (nombre comercial, Goodyear Tire & Rubber Company)", y "Quintone (nombre comercial, Zeon Corporation)", resinas fenólicas, y resinas de tipo xileno.

25 Estos adherentes se pueden usar solos o en combinaciones de dos o más de los mismos. Nótese que el contenido de la polivinilpirrolidona es preferentemente de 10 al 90 % en masa, y más preferentemente de 20 al 60 % en masa, basándose en la masa total de la capa adhesiva, desde el punto de vista de mejorar la adhesividad del parche y/o de reducir la irritación local en el momento del despegado.

30 El plastificante se combina para ajustar la adhesividad de la capa de adhesivo, la fluidez durante la fabricación de la capa de adhesivo, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco. Dicho plastificante incluye, por ejemplo, aceites de petróleo tales como aceites de proceso parafínicos, aceites de proceso nafténicos, y aceites de proceso aromáticos; escualano, escualeno; aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de sebo, y aceite de cacahuete, ésteres dibásicos tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo, cauchos líquidos tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido, dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol. Estos se pueden usar solos o en combinaciones de dos o más de los mismos. Nótese que, entre estos plastificantes, se utilizan preferentemente parafina líquida y/o polibuteno líquido.

40 El estabilizador se combina para mejorar la estabilidad de la capa de adhesivo y/o del fármaco. Como dicho estabilizador, por ejemplo, se pueden usar como adecuados un antioxidante, un absorbedor ultravioleta, un cloruro de metal. El antioxidante incluye, por ejemplo, tocoferoles y derivados éster de los mismos, ácido ascórbico, estearato de ácido ascórbico, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno (a partir de ahora en el presente documento, abreviado como BHT), hidroxianisol butilado. Entre estos, se utiliza preferentemente BHT. Además, el absorbente del ultravioleta incluye derivados del ácido p-aminobenzoico, derivados del ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, por ejemplo, compuestos de tipo aminoácido, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano, derivados de dibenzoilmetano.

50 El solubilizante del fármaco se combina para fomentar la disolución del fármaco. Dicho solubilizante incluye, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido acético, alcoholes alifáticos, y tensioactivos. Entre estos, son preferibles los ácidos orgánicos y los alcoholes alifáticos.

Como aditivos distintos a los descritos anteriormente, se utilizan además cargas y conservantes según sea adecuado.

55 La carga se combina principalmente para ajustar la fuerza adhesiva de la capa de adhesivo. Dicha carga incluye, por ejemplo, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio; silicato tales como silicato de aluminio y silicato de magnesio; ácido silícico, sulfato de bario, sulfato cálcico, cincato de calcio, óxido de cinc y óxido de titanio.

60 El conservante se combina para mejorar la estabilidad de conservación del fármaco. Dicho conservante incluye, por ejemplo, edetato de disodio, edetato tetrasódico, paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de butilo.

(Parche)

65 El parche de la presente invención es un parche que comprende: el soporte; y la capa de adhesivo provista sobre al menos una superficie del soporte.

El espesor de la capa de adhesivo del parche de la presente invención como se ha descrito anteriormente (exclusivo del espesor del soporte y del recubrimiento despegable) no está especialmente limitado, pero es preferentemente de 30 a 300  $\mu\text{m}$ . El espesor en este intervalo posibilita administrar continuamente (durablemente) el fármaco, y también mejora la adhesividad, la fuerza cohesiva, la continuidad de la unión, el dolor durante el despegado.

Además, el parche de la presente invención como se ha descrito anteriormente preferentemente comprende: el soporte; la capa de adhesivo provista sobre al menos una superficie del soporte; y un recubrimiento despegable que cubre y protege una superficie de la capa de adhesivo que no está en contacto con el soporte.

En el parche de la presente invención que se ha descrito anteriormente, el recubrimiento despegable se retira, la capa de adhesivo así expuesta se adhiere a una superficie de la piel y, a continuación, el butorfanol (sal) contenido en la capa de adhesivo permea gradualmente en el interior de la piel, y se absorbe en el organismo vivo para proporcionar actividades fisiológicas tales como analgesia.

El recubrimiento despegable comprendido opcionalmente en el parche de la presente invención no está especialmente limitado, y se puede utilizar uno conocido como recubrimiento despegable para parches si es adecuado. Los materiales de dicho recubrimiento despegable incluye películas hechas de poliolefinas tales como polietileno y polipropileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo-cloruro de vinilo, poli(cloruros de vinilo), poliamidas tales como nailon, poliésteres tales como tereftalato de polietileno, resinas sintéticas tales como derivados de celulosa y poliuretano, una lámina de aluminio, papel, y estratificados de los anteriores. Además, se puede aplicar un tratamiento de despegado tal como un recubrimiento de silicona a la superficie para facilitar el despegado.

[Método para fabricar un parche]

Un método para fabricar el parche de la presente invención no está particularmente limitado, pero, por ejemplo, el parche de la presente invención se puede fabricar por el siguiendo el método.

En primer lugar, como materias primas de capa de adhesivo, se preparan el fármaco, el alcohol alifático superior, la polivinilpirrolidona y, opcionalmente, se seleccionan diversos aditivos tales como un agente de base para adhesivo, un agente de desalación, una resina adherente, un plastificante, un estabilizante, un solubilizante del fármaco.

A continuación, las materias primas preparadas de la capa de adhesivo se mezclan con una cantidad adecuada de un disolvente (por ejemplo, tolueno), seguido por disolución, dispersión, para obtener una solución mixta. Nótese que las materias primas de la capa de adhesivo se pueden mezclar individualmente en un orden secuencial, o simultáneamente.

Posteriormente, la solución obtenida mixta se aplica con un espesor uniforme a un papel de despegado (un recubrimiento despegable) (por ejemplo, una película de tereftalato de polietileno (PET) tratada con silicona y un recubrimiento despegable hecho de polipropileno), y el disolvente se elimina mediante secado para formar la capa de adhesivo.

A continuación, un soporte (por ejemplo, una película de PET o una película de poliéster) se apila sobre la capa de adhesivo obtenida, que a continuación se recorta al tamaño deseado según sea adecuado para obtener el parche. Nótese que el parche obtenido en un envase de almacenamiento (por ejemplo, una bolsa revestida de aluminio) según necesidad.

La realización preferida del parche de la presente invención se ha descrito anteriormente.

### [Ejemplo]

A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se describirá de forma más específica basándose en los Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos comparativos; sin embargo.

### (Ejemplo de Referencia 1)

En primer lugar, 17,1 % en masa de copolímero de bloque SIS, 7,3 % en masa de PIB, 43,9 % en masa de una resina de petróleo (una resina adherente), 19,5 % en masa de parafina líquida, 5,0 % en masa de tartrato de butorfanol (en términos de la masa de sal de adición de ácido tartárico), 2,2 % en masa de acetato de sodio anhidro, y 5,0 % en masa de alcohol oleílico como potenciador de la absorción transdérmica se midieron y se añadió una cantidad adecuada de un disolvente (etanol anhidro y tolueno), seguido por mezclado para obtener una solución de mezcla de materia prima de una capa de adhesivo. A continuación, la solución obtenida de la mezcla de materia prima de la capa de adhesivo se aplicó sobre un papel de despegado (una lámina de despegado hecha de tereftalato de polietileno), y el disolvente se eliminó por secado para formar una capa de adhesivo (con un espesor de 100  $\text{g}/\text{m}^2$ ). Posteriormente, un soporte (una película de PET) se apiló sobre la capa de adhesivo, que a

continuación se recortó a un tamaño predeterminado para obtener un parche de referencia de acuerdo con el Ejemplo de referencia 1.

- 5 A continuación, se realizaron un ensayo de permeación *in vitro* en la piel de un ratón atímico y un ensayo de evaluación de la precipitación de cristales sobre el parche de referencia obtenido en el Ejemplo de referencia 1 como se describe a continuación, para evaluar el comportamiento del parche de referencia.

<Ensayo de permeación *in vitro* en la piel de un ratón atímico>

- 10 En primer lugar, la piel del tronco de un ratón atímico se retiró, y la grasa se eliminó de la piel. A continuación, el parche de referencia se adhirió al lado de la epidermis, y se colocó en una célula de ensayo de permeación de Franz de tipo flujo pistón de manera que el lado de la dermis quedó en contacto con una solución de recepción. Posteriormente, la célula se llenó con la solución de recepción (PBS), y un agua de circulación, que se había calentado de forma que la solución se mantuvo a una temperatura de 32 °C, se hizo circular alrededor de la periferia exterior de la celda, y la solución de recepción se alimentó a un caudal de aproximadamente 2,5 ml/h. A  
15 continuación, la solución se recogió cada 4 horas durante 24 horas. La concentración del butorfanol (sal) en la solución obtenida se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, y se calculó la cantidad de permeación en la piel (tasa) del butorfanol (sal) por hora. El valor máximo de la tasa de permeación cutánea se tomó como  $J_{m\acute{a}x}$ . Además, se calculó la cantidad de permeación acumulada del fármaco hasta las 24 horas.

- 20 <Ensayo de evaluación de la precipitación de cristales>

- El parche de referencia preparado se envasó en un material de envasado revestido de aluminio y se almacenó a temperatura ambiente. Después de 8 semanas, el tensioactivo de la capa de adhesivo del parche de referencia se observó visualmente para comprobar si se había producido precipitación de cristales.

- 30 Con respecto a los parches de referencia obtenidos, la composición de la capa de adhesivo salvo los potenciadores de la absorción transdérmica se muestra en la Tabla 1, y los resultados del ensayo de permeación en la piel y el ensayo de evaluación de la precipitación de cristales se muestran en la Tabla 2 (cada uno de ellos añadido en un 5,0 % en masa) en la capa de adhesivo.

[Tabla 1]

Componente	Contenido [% en masa]
Copolímero de bloque SIS	17,1
PIB	7,3
Resina de petróleo	43,9
Parafina líquida	19,5
Tartrato de butorfanol	5,0
Acetato de sodio anhidro	2,2
Potenciador de la absorción (*)	5,0
Total [% en masa]	100,0

[Tabla 2]

	Potenciador de la absorción		Valor máximo de la tasa de permeación cutánea ( $J_{m\acute{a}x}$ ) [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]	Precipitación de cristales (Comprobado visualmente)
	Ej. ref. 1	Alcohol alifático superior	Alcohol oleílico	13,0
Ej. ref. 2	Alcohol isoestearílico		13,5	Superficie total
Ej. ref. 3	Octildodecanol		11,0	Superficie total
Ej. ref. 4	Éster de ácido graso superior	DES (sebacato de dietilo)	1,4	No
Ej. ref. 5		Triacetina	5,7	No
Ej. ref. 6		DID (adipato de isopropilo)	4,0	No
Ej. ref. 7		Citrato de trietilo	4,6	No
Ej. ref. 8	Tensioactivo	SML (monolaurato de sorbitán)	8,2	En zonas
Ej. ref. 9		Tween 80 (Polysorbate 80)	4,4	No
Ej. ref. 10		LADA (dietanolamida del ácido láurico)	5,3	No
Ej. ref. 11		SMO (monooleato de sorbitán)	6,3	En zonas
Ej. ref. 12		STO (trioleato de sorbitán)	6,3	En zonas
Ej. ref. 13		POE OLEIL ÉTER	7,3	No

	Potenciador de la absorción		Valor máximo de la tasa de permeación cutánea (J <sub>máx</sub> ) [µg/cm <sup>2</sup> /h]	Precipitación de cristales  (Comprobado visualmente)
Ej. ref. 14	Amina	MEA (Monoetanolamina)	0,6	No
Ej. ref. 15		TEA (Trietanolamina)	0,6	No
Ej. ref. 16	Ácido graso superior	Ácido Esteárico	2,9	En zonas
Ej. ref. 17		Ácido isoesteárico	3,8	En zonas
Ej. ref. 18		Ácido oleico	4,3	En zonas
Ej. ref. 19	Alcohol (alcohol polihidratado)	PG (propilenglicol)	2,8	No
Ej. ref. 20		Butilenglicol	2,7	No
Ej. ref. 21		DPG (dipropilenglicol)	3,4	No
Ej. ref. 22		PEG (polietilenglicol)	4,1	No
Ej. ref. 23		Glicerina	3,6	En zonas
Ej. ref. 24	No		4,8	En zonas

**(Ejemplos de referencia 2 a 23)**

5 Se obtuvieron parches de referencia de la misma forma que el del Ejemplo de referencia 1 salvo que se utilizaron los potenciadores de la absorción transdérmica mostrados en la Tabla 2, respectivamente, como potenciadores de la absorción transdérmica en lugar del alcohol oleílico (Ejemplos de referencia 2 a 23). Los resultados del ensayo de permeación cutánea realizados sobre los parches de referencia obtenidos de los Ejemplos de referencia 2 a 23 se muestran en la Tabla 2.

10 **(Ejemplo de Referencia 24)**

Se obtuvo un parche de referencia de la misma forma que el del Ejemplo de referencia 1 salvo que no se utilizó ningún potenciador de la absorción transdérmica (Ejemplo de referencia 24). El resultado del ensayo de permeación cutánea realizado sobre el parche de referencia obtenido se muestra en la Tabla 2.

15 Como es evidente de los resultados mostrados en las Tablas 1 y 2, se confirmó que los parches de referencia que utilizan los alcoholes alifáticos superiores de los Ejemplos de referencia 1 a 3 tenían una excelente permeabilidad de la piel. En particular, se confirmó que el parche de referencia del Ejemplo de referencia 2 que utiliza alcohol oleílico como potenciador de la absorción transdérmica era más excelente en su efecto de mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco.

20 Sin embargo, se confirmó que en los parches de referencia de los Ejemplos de referencia 1 a 3 que contenían alcoholes alifáticos superiores como potenciadores de la absorción transdérmica, cristales derivados del butorfanol precipitaron con el tiempo sobre la totalidad de la superficie del parche, y la tasa de permeación cutánea del fármaco disminuyó a aproximadamente la mitad. Adicionalmente, se observó precipitación de cristales significativamente con los alcoholes alifáticos superiores.

**(Ejemplo 1)**

30 En primer lugar, 13,2 % en masa de copolímero de bloque SIS, 5,7 % en masa de PIB, 34,1 % en masa de una resina adherente, 15,1 % en masa de parafina líquida y 9,0 % en masa de un inhibidor de la precipitación de cristales, 9,0 % en masa de tartrato de butorfanol, 3,9 % en masa de acetato de sodio anhidro, y 10,0 % en masa de alcohol oleílico como potenciador de la absorción transdérmica se midieron y se añadió una cantidad adecuada de un disolvente (etanol anhidro y tolueno), seguido por mezclado para obtener una solución de mezcla de materia prima de una capa de adhesivo. A continuación, la solución obtenida de la mezcla de materia prima de la capa de adhesivo se aplicó sobre un papel de despegado (una lámina de despegado hecha de tereftalato de polietileno), y el disolvente se eliminó por secado para formar una capa de adhesivo (con un espesor de 100 g/m<sup>2</sup>). Posteriormente, un soporte (una película de PET) se apiló sobre la capa de adhesivo, que a continuación se recortó a un tamaño predeterminado para obtener un parche de acuerdo con el Ejemplo 1.

40 A continuación, el ensayo de permeación *in vitro* en la piel de un ratón atómico se realizó sobre el parche obtenido en el Ejemplo 1 de la misma forma que para el del Ejemplo de referencia 1. Nótese que la tasa de utilización (%) del fármaco se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

45 La tasa de utilización (%) = { (la cantidad de permeación cutánea acumulada del fármaco durante 24 horas por 1 cm<sup>2</sup> del parche) / (el contenido de fármaco por 1 cm<sup>2</sup> del parche)}x100.

Se confirmó que la preparación que tenía un valor grande del valor máximo de tasa de permeación en la piel y/o la cantidad de permeación cutánea acumulada del fármaco era excelente en permeabilidad cutánea del fármaco.

5 Además, el ensayo de evaluación de la precipitación de cristales se realizó como se describe a continuación, para evaluar el comportamiento del parche.

<Ensayo de evaluación de la precipitación de cristales>

10 El parche preparado se envasó en un material de envasado revestido de aluminio y se almacenó en una cámara que tiene una temperatura de 60 °C y una humedad del 75 %. Después de 2 semanas, el tensioactivo de la capa de adhesivo del parche se observó visualmente para comprobar si se había producido precipitación de cristales.

15 Con respecto a los parches obtenidos, la composición del agente adhesivo se muestra en las Tablas 3 y 4, el resultado del ensayo de permeación cutánea realizado se muestra en la Tabla 5 y la Fig. 1, y el resultado del ensayo de evaluación de la precipitación de cristales se muestra en la Tabla 6.

[Tabla 3]

Componente	Composición de adhesivo		
	Preparación farmacéutica 1-1	Preparación farmacéutica 1-2	Preparación farmacéutica 1-3
	Contenido [% en masa]	Contenido [% en masa]	Contenido [% en masa]
Copolímero de bloque SIS	13,2	13,0	13,4
PIB	5,7	13,0	13,4
Resina adherente	34,1	30,1	30,9
Parafina líquida	15,1	16,0	16,4
Tartrato de butorfanol	9,0	9,0	9,0
Acetato de sodio anhidro	3,9	3,9	3,9
Alcohol oleílico	10,0	10,0	10,0
Inhibidor de la precipitación de cristales	9,0	5,0	3,0
Total [% en masa]	100,0	100,0	100,0

[Tabla 4]

	Adhesivo	Inhibidor de la precipitación de cristales
Ejemplo 1	Preparación farmacéutica 1-1	Polivinilpirrolidona (PVP K-29/32)
Ejemplo Comparativo 1-1	Preparación farmacéutica 1-1	Polivinilpirrolidona reticulada (cPVP)
Ejemplo Comparativo 1-2	Preparación farmacéutica 1-1	Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP VA-64)
Ejemplo Comparativo 1-3	Preparación farmacéutica 1-1	Copolímero de metacrilato de aminoalquilo E
Ejemplo Comparativo 1-4	Preparación farmacéutica 1-2	Hidroxipropilcelulosa (HPC SL)
Ejemplo Comparativo 1-5	Preparación farmacéutica 1-3	Hidroxipropilcelulosa (HPC SSL)
Ejemplo Comparativo 1-6	Preparación farmacéutica 1-2	Hidroxipil metilcelulosa (METOLOSE 100SR)
Ejemplo Comparativo 1-7	Preparación farmacéutica 1-2	Hidroxipil metilcelulosa (METOLOSE 4000SR)
Ejemplo Comparativo 1-8	Preparación farmacéutica 1-3	Hidroxipil metilcelulosa (METOLOSE 15000SR)
Ejemplo Comparativo 1-9	Preparación farmacéutica 1-2	Copolímero de ácido metacrílico (Eudragit L100)
Ejemplo Comparativo 1-10	Preparación farmacéutica 1-3	Dióxido de silicio

20

[Tabla 5]

	Valor máximo de la tasa de permeación cutánea (J <sub>máx</sub> ) [µg/cm <sup>2</sup> /h]	Cantidad de permeación cutánea acumulada [µg/cm <sup>2</sup> /24 h]	Tasa de utilización [%]
Ejemplo 1	35	538	60
Ejemplo Comparativo 1-1	43	657	73
Ejemplo Comparativo 1-2	22	390	43
Ejemplo Comparativo 1-3	15	269	30

[Tabla 6]

	Precipitación de cristales (Comprobado visualmente)
Ejemplo 1	No
Ejemplo Comparativo 1-1	Sí
Ejemplo Comparativo 1-2	Sí
Ejemplo Comparativo 1-3	Sí
Ejemplo Comparativo 1-4	Sí
Ejemplo Comparativo 1-5	Sí
Ejemplo Comparativo 1-6	Sí
Ejemplo Comparativo 1-7	Sí
Ejemplo Comparativo 1-8	Sí
Ejemplo Comparativo 1-9	Sí
Ejemplo Comparativo 1-10	Sí

5

**(Ejemplos Comparativos 1-1 a 1-10)**

En primer lugar, se obtuvieron parches de comparación de la misma forma que el del Ejemplo 1, salvo que se usaron los agentes adhesivos de las composiciones de las Tablas 3 y 4 como agentes adhesivos. A continuación, el ensayo de permeación *in vitro* en la piel de un ratón atímico y el ensayo de evaluación de la precipitación de cristales se realizaron sobre los parches de comparación obtenidos en los Ejemplos comparativos 1-1 a 1-10 de la misma forma que para el del Ejemplo 1 para evaluar los rendimientos de los parches. Nótese que los resultados del ensayo de permeación cutánea sobre los parches comparativos de los Ejemplos Comparativos 1-1 a 1-3 se muestran en la Tabla 5 y en la Fig. 1, y los resultados del ensayo de evaluación de la precipitación de cristales sobre los parches comparativos de los Ejemplos Comparativos 1-1 a 1-10 se muestran en la Tabla 6.

10

15

20

Como es evidente de los resultados mostrados en las Tablas 3 a 6 y la Fig. 1, se confirmó que el parche del Ejemplo 1, la precipitación de cristales de butorfanol quedaba suficientemente suprimida y que la permeabilidad cutánea del butorfanol era excelente. Como se muestra anteriormente, se confirmó que la polivinilpirrolidona no reticulada que no contiene acetato de vinilo como monómero componente, que se usó como el inhibidor de la precipitación de cristales en el Ejemplo 1, tenía poca influencia (o no disminuyó) la permeabilidad cutánea del fármaco, y también tuvo un efecto excelente sobre la supresión de la precipitación de los cristales de fármaco.

25

**(Ejemplos 2-1 a 2-5)**

En primer lugar, parches de acuerdo con los Ejemplos 2-1 a 2-5 se obtuvieron de la misma forma que el del Ejemplo 1 salvo que se usaron los agentes adhesivos de las composiciones mostradas en la Tabla 7 como agentes

adhesivos.

5 A continuación, el ensayo de permeación *in vitro* en la piel de un ratón atímico y el ensayo de evaluación de la precipitación de cristales sobre los parches obtenidos en los Ejemplos 2-1 a 2-5 se realizaron como se describe a continuación, para evaluar los comportamientos de los parches.

<Ensayo de permeación *in vitro* en la piel de un ratón atímico>

10 En primer lugar, la piel del tronco de un ratón atímico se retiró, y la grasa se eliminó de la piel. A continuación, el parche se adhirió al lado de la epidermis, y se colocó en una célula de ensayo de permeación de Franz de tipo flujo pistón de manera que el lado de la dermis quedó en contacto con una solución de recepción. Posteriormente, la célula se rellenó con la solución de recepción (PBS), y un agua de circulación, que se había calentado de forma que la solución se mantuvo a una temperatura de 32 °C, se hizo circular alrededor de la periferia exterior de la celda, y la solución de recepción se alimentó a un caudal de aproximadamente 5 ml/h o aproximadamente 2,5 ml/h. A 15 continuación, la solución se recogió cada 2 horas durante 20 horas, o cada 4 horas durante 24 horas. La concentración de butorfanol (sal) en la solución obtenida se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, y se calculó la cantidad de permeación en la piel (tasa) de butorfanol (sal) por hora. El valor máximo de la tasa de permeación cutánea se tomó como  $J_{m\acute{a}x}$ . Además, se calculó la cantidad de permeación acumulada del fármaco hasta las 20 horas. Además, la tasa de utilización (%) del fármaco se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación: 20

La tasa de utilización (%) =  $\{(la\ cantidad\ de\ permeación\ cutánea\ acumulada\ del\ fármaco\ durante\ 24\ horas\ por\ 1\ cm^2\ del\ parche) / (el\ contenido\ de\ fármaco\ por\ 1\ cm^2\ del\ parche)\} \times 100$ .

25 Se confirmó que la preparación que tenía un valor grande del valor máximo de tasa de permeación en la piel y/o la cantidad de permeación cutánea acumulada del fármaco era excelente en permeabilidad cutánea del fármaco.

<Ensayo de evaluación de la precipitación de cristales>

30 El parche preparado se envasó en un material de envasado revestido de aluminio y se almacenó en una cámara que tiene una temperatura de 40 °C y una humedad del 75 %. Después de 1 mes, el tensioactivo de la capa de adhesivo del parche se observó visualmente para comprobar si se había producido precipitación de cristales.

35 Con respecto a los parches obtenidos, las composiciones de los agentes adhesivos se muestran en la Tabla 7, los resultados de los ensayos de permeación cutánea realizados se muestran en la Tabla 8 y la Fig. 2, y los resultados del ensayo de evaluación de la precipitación de cristales se muestran en la Tabla 9.

[Tabla 7]

Componente	Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3	Ejemplo 2-4	Ejemplo 2-5
Copolímero de bloque SIS	13,2	13,6	12,8	11,2	14,4
PIB	5,7	5,8	5,5	11,2	6,2
Resina adherente	34,1	35,1	33,1	25,9	37,0
Parafina líquida	15,1	15,6	14,7	13,8	16,5
Tartrato de butorfanol	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Acetato de sodio anhidro	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
Alcohol oleílico	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
PVP K-30	9,0	7,0	11,0	15,0	3,0
Total [% en masa]	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

40 [Tabla 8]

	Valor máximo de la tasa de permeación cutánea ( $J_{m\acute{a}x}$ )	Cantidad de permeación cutánea acumulada	Tasa de utilización
	[ $\mu g/cm^2/h$ ]	[ $\mu g/cm^2/20\ h$ ]	[%]
Ejemplo 2-1	32	420	47
Ejemplo 2-2	30	402	45
Ejemplo 2-3	27	362	40
Ejemplo 2-4	32	430	48
Ejemplo 2-5	27	389	43

[Tabla 9]

	Precipitación de cristales (Comprobado visualmente)
Ejemplo 2-1	No
Ejemplo 2-2	Se encontraron muy pocos cristales al borde del parche
Ejemplo 2-3	No
Ejemplo 2-4	No
Ejemplo 2-5	Se encontraron pocos cristales al borde del parche

5 Como es evidente de los resultados mostrados en las Tablas 7 a 9 y la Fig. 2, se confirmó que los parches de los Ejemplos 2-1 a 2-5, la precipitación de cristales de butorfanol quedaba suficientemente suprimida y que la permeabilidad cutánea del butorfanol era excelente. También se confirmó que cuando el contenido de la polivinilpirrolidona utilizada como el inhibidor de la precipitación de cristales en los Ejemplos 2-1 a 2-5 es pequeño, es probable que los cristales de butorfanol (o una sal del mismo) precipite mientras que, si el contenido es mayor, el PVP tiende a quedar no disuelto en el parche. Nótese que la cantidad de cristales precipitados en el Ejemplo 2-2 fue de aproximadamente un 10 % de la superficie de la capa de adhesivo formada sobre el parche, y que la cantidad de cristales precipitados en el Ejemplo 2-5 fue de aproximadamente un 30 % de la superficie de la capa de adhesivo formada sobre el parche. Además, en estos Ejemplos, se confirmó que, cuando el contenido de tartrato de butorfanol es del 9 % en masa, el contenido óptimo de la polivinilpirrolidona es de un 9 % en masa. Con estos ejemplos se confirmó que el contenido de polivinilpirrolidona preferentemente se encuentra a una concentración mayor del 3 % en masa pero del 15 % en masa o menor, basándose en la masa total de la capa adhesiva.

**(Ejemplos 3-1 a 3-3)**

20 En primer lugar, parches de acuerdo con los Ejemplos 3-1 a 3-3 se obtuvieron de la misma forma que el del Ejemplo 1 salvo que se usaron los agentes adhesivos de las composiciones mostradas en la Tabla 10 como agentes adhesivos.

25 A continuación, el ensayo de permeación *in vitro* en la piel de un ratón atímico y el ensayo de evaluación de la precipitación de cristales sobre los parches obtenidos en los Ejemplos 3-1 a 3-3 de la misma forma que para el del Ejemplo 2, para evaluar los comportamientos de los parches.

30 Con respecto a los parches obtenidos, las composiciones de los agentes adhesivos se muestran en la Tabla 10, los resultados de los ensayos de permeación cutánea realizados se muestran en la Tabla 11 y la Fig. 3, y los resultados del ensayo de evaluación de la precipitación de cristales se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 10]

Componente	Ejemplo 3-1	Ejemplo 3-2	Ejemplo 3-3
Copolímero de bloque SIS	13,2	13,5	13,7
PIB	5,7	5,8	5,9
Resina de petróleo	33,9	34,6	35,3
Parafina líquida	15,1	15,4	15,7
Tartrato de butorfanol	9,0	8,0	7,0
Acetato de sodio anhidro	3,1	2,7	2,4
Alcohol oleílico	10,0	10,0	10,0
PVP K-30	10,0	10,0	10,0
Total [% en masa]	100,0	100,0	100,0

[Tabla 11]

	Valor máximo de la tasa de permeación cutánea (J <sub>máx</sub> ) [µg/cm <sup>2</sup> /h]	Cantidad de permeación cutánea acumulada [µg/cm <sup>2</sup> /20 h]	Tasa de utilización [%]
Ejemplo 3-1	24	309	34
Ejemplo 3-2	22	287	36
Ejemplo 3-3	17	202	23

35 [Tabla 12]

	Precipitación de cristales (comprobado visualmente)
Ejemplo 3-1	No
Ejemplo 3-2	No

	Precipitación de cristales (comprobado visualmente)
Ejemplo 3-3	No

Como es evidente de los resultados mostrados en las Tablas 10 a 12 y la Fig. 3, se confirmó que los parches de los Ejemplos 3-1 a 3-3, la precipitación de cristales de butorfanol quedaba suficientemente suprimida y que la permeabilidad cutánea del butorfanol era excelente. Con los resultados de los Ejemplos 3-1 a 3-3 también se confirmó que, cuando el contenido de tartrato de butorfanol es del 7 % en masa, se obtiene una permeabilidad suficiente y que, cuando el contenido es del 9 % en masa, el fármaco es de lo más excelente en lo que respecta a la permeabilidad cutánea.

**(Ejemplos 4-1 a 4-3)**

En primer lugar, parches de acuerdo con los Ejemplos 4-1 a 4-3 se obtuvieron de la misma forma que el del Ejemplo 1 salvo que se usaron los agentes adhesivos de las composiciones mostradas en la Tabla 13 como agentes adhesivos.

A continuación, se realizó el ensayo de evaluación de la precipitación de cristales sobre los parches obtenidos en los Ejemplos 4-1 a 4-3 de la misma forma que para el del Ejemplo 2, para evaluar los comportamientos de los parches.

Con respecto a los parches obtenidos, las composiciones de los agentes adhesivos se muestran en la Tabla 13, y los resultados del ensayo de evaluación de la precipitación de cristales se muestran en la Tabla 14.

[Tabla 13]

Componente	Ejemplo 4-1	Ejemplo 4-2	Ejemplo 4-3
DURO-TAK 87-2510	70,6	-	-
DURO-TAK 87-900A	-	70,6	-
DURO-TAK 87-2194	-	-	70,6
Tartrato de butorfanol	7,0	7,0	7,0
Acetato de sodio anhidro	2,4	2,4	2,4
Alcohol oleílico	10,0	10,0	10,0
PVP K-30	10,0	10,0	10,0
Total [% en masa]	100,0	100,0	100,0

[Tabla 14]

	Precipitación de cristales (comprobado visualmente)
Ejemplo 4-1	No
Ejemplo 4-2	No
Ejemplo 4-3	No

Como es evidente de los resultados mostrados en las Tablas 13 a 14, se confirmó que incluso cuando se usa el agente de base para adhesivos acrílico como el agente de base para adhesivos de los parches de los Ejemplos 4-1 a 4-3, la precipitación de cristales de butorfanol se suprime lo suficiente.

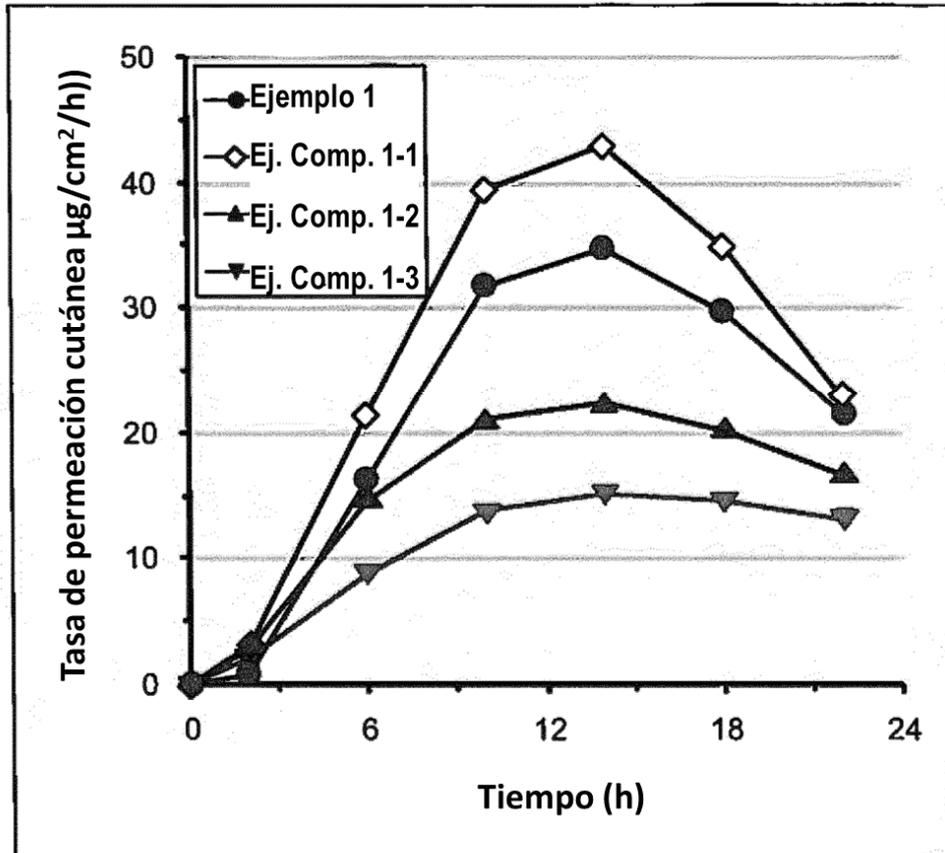
**[Aplicabilidad industrial]**

Tal como se ha descrito anteriormente, de acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar un parche donde la precipitación de cristales de butorfanol quede suficientemente suprimida y que presente una excelente permeabilidad en la piel del butorfanol.

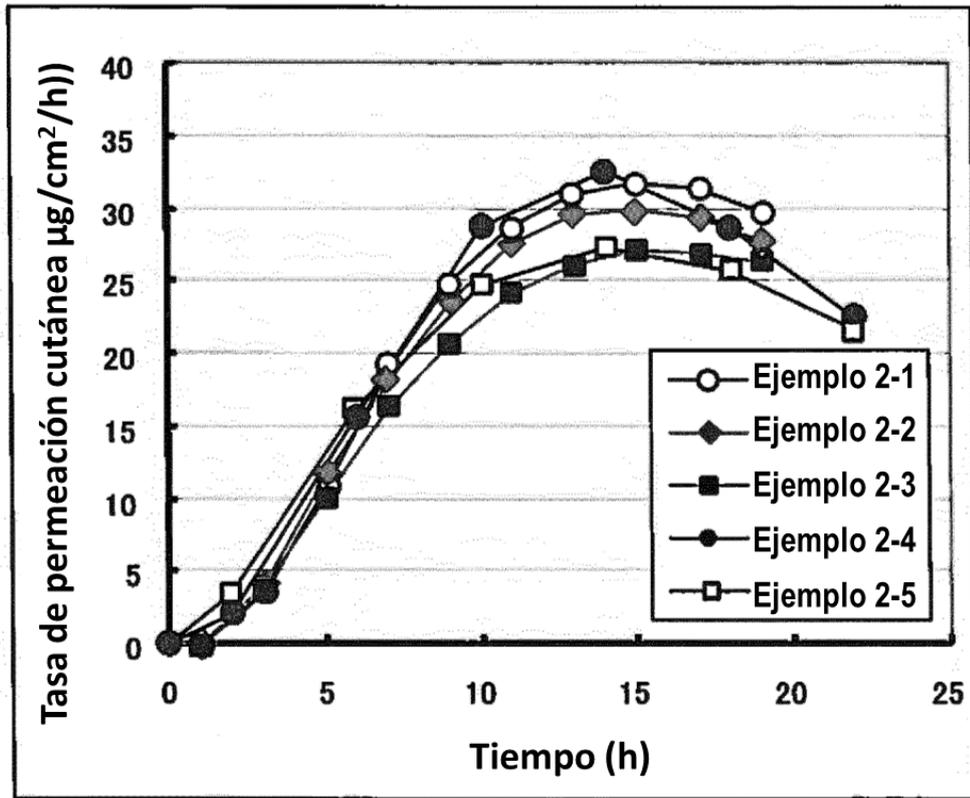
**REIVINDICACIONES**

1. Un parche que comprende:  
un soporte; y  
5 una capa de adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie del soporte, donde la capa de adhesivo comprende:  
al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;  
un alcohol alifático que tiene de 12 a 20 átomos de carbono; y  
una polivinilpirrolidona no reticulada que no contiene acetato de vinilo como monómero componente.  
10
2. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, donde  
el alcohol alifático es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol estearílico, octildodecanol, y alcohol oleílico.
- 15 3. El parche de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde  
una relación de contenido entre el al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y la polivinilpirrolidona está comprendida en un intervalo de 1:0,8 a 2,5 en relación de masas ([el al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo convertido a su forma libre]:[la polivinilpirrolidona]).  
20
4. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además:  
copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno en la capa de adhesivo.
- 25 5. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde  
un contenido del al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste de butorfanol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (en términos de una masa de una sal de adición de ácido tartárico) es de 4 al 20 % en masa, basado en la masa total de la capa de adhesivo.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

