

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 891**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03756663 .5**
96 Fecha de presentación: **17.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1552835**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2005**

54 Título: **Parche transdérmico para uso externo que comprende fentanilo**

30 Prioridad:
18.10.2002 JP 2002304914

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.09.2012

73 Titular/es:
HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
408, TASHIRODAIKAN-MACHI
TOSU-SHI, SAGA 841-0017, JP

72 Inventor/es:
ITO, Takeshi;
TATEISHI, Tetsuro y
HIGO, Naruhito

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 386 891 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 transdérmico para uso externo que comprende fentanilo.

Descripción detallada de la invención

Campo técnico

- 5 **[0001]** La invención se refiere a un parche que hace posible la administración de fentanilo durante no menos de dos días y tiene por objeto la estabilidad, permeabilidad de la piel y reducción de los costes de producción. Específicamente, la invención se refiere a un parche transdérmico para uso externo, que contiene poliisobutileno, un aceite mineral y miristato de isopropilo como agentes adhesivos sensibles a la presión, y fentanilo.

Técnica anterior

- 10 **[0002]** En lo que respecta a un parche convencional de fentanilo, existe el parche de fentanilo de tipo reservorio (por ejemplo, véase publicación de patente 1). No obstante, el parche de tipo reservorio presenta inconvenientes ya que debido a la encapsulación del fármaco en forma de disolución o semisólido en un reservorio para fármacos se requiere una etapa de preparación muy precisa para no inducir la volatilización y la fuga del contenido, y debido a que en su estructura necesita una membrana que controle la liberación del fármaco no se puede evitar que el
15 proceso de fabricación sea complicado.

- [0003]** Además, en lo que respecta al parche de fentanilo que utiliza la sal de un fármaco que contiene un par iónico y una sal de un ácido orgánico, se describe su mezcla de material base adhesivo sensible a la presión que contiene SIS y PIB respectivamente (por ejemplo, véase publicación de patente 2 y publicación de patente 3). No obstante, el parche de tipo par iónico también presenta inconvenientes ya que debido a la necesidad de añadir una
20 gran cantidad de una sal de un ácido orgánico para formar un par iónico estable, existen numerosas restricciones en las condiciones del proceso de fabricación (molienda, mezcla, recubrimiento, secado) aun cuando el proceso es complicado, y debido a la elevada capacidad de liberación o absorción del fármaco, la evolución de agotamiento del fármaco durante la aplicación del fármaco es rápida, y no es apta para la una eficacia continua del fármaco durante un periodo prolongado que supere un día.

- 25 **[0004]** Además, a pesar de que el parche de fentanilo es de tipo monolítico, que contiene poliisobutileno y un aceite mineral como agentes adhesivos sensibles a la presión, también se describe (por ejemplo, en la publicación de patente 1) que dicha capa adhesiva de poliisobutileno sensible a la presión contiene fentanilo al 10-30% en la capa adhesiva sensible a la presión, por lo que en ese caso existe la preocupación de que se produzca la
30 cristalización del fentanilo en la formulación a medida que pase el tiempo, y por tanto, no es práctico desde el punto de vista de las propiedades adhesivas y de la capacidad de liberación del fármaco.

- [0005]** Por otra parte, es conocido el uso de poliisobutileno como adhesivo. No obstante, por ejemplo, en la publicación de patente 4 dicho polímero de poliisobutileno es un adhesivo para la administración percutánea de una
35 sustancia activa de un líquido oleoso y no acuoso, y así no se describe un parche transdérmico para uso externo que comprenda una sustancia activa sólida a temperatura ordinaria como el fentanilo, que se utiliza en la presente invención, y presenta problemas con respecto a dicha capacidad de adhesión debido a que no contiene un aceite mineral (por ejemplo, véase publicación no de patente 1).

Publicación de patente 1 JP A, 61-37725 (de la página 1 a la página 10)

Publicación de patente 2 JP A, 10-45570 (de la página 1 a la página 10)

Publicación de patente 3 JP A, 2000-44476 (de la página 1 a la página 8)

- 40 Publicación de patente 4 JP A, 5-507682 (de la página 1 a la página 6)

Publicación no de patente 1 Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 85, Nº 5, p 491, mayo de 1996 por Samir Roy D y col.

Descripción de la invención

- 45 **[0006]** Así, un objeto de la invención es proporcionar un parche transdérmico de larga duración para uso externo que comprende fentanilo con el que es posible la reducción de los costes de producción debido a que el parche se puede producir fácilmente y la adhesión a la piel y la tolerancia a los movimientos de las partes del cuerpo se han mejorado en la formulación en comparación con las de los productos convencionales, y además, presenta una elevada estabilidad de formulación y es excelente en la permeabilidad de la piel.

[0007] Como resultado de investigaciones exhaustivas para resolver los objetos anteriores, los inventores han averiguado que optimizando la relación de mezcla del PIB, del aceite mineral y el fentanilo se pueden solucionar los objetos anteriores, y realizar con éxito la invención.

[0008] A saber, la invención se refiere a un parche transdérmico para uso externo que tiene una capa de soporte y una capa adhesiva sensible a la presión formada sobre una de las superficies de la capa de soporte, que comprende poliiisobutileno, un aceite mineral y fentanilo utilizado como principio activo en la capa adhesiva sensible a la presión, con el contenido en poliiisobutileno y fentanilo en la capa adhesiva sensible a la presión que abarcan entre el 75,2 y el 94,2% en peso y el 1 y el 6% en peso respectivamente, mientras que el contenido en aceite mineral se encuentra entre 0,25 y 0,5 partes en peso en relación con el poliiisobutileno.

[0009] Adicionalmente, la invención se refiere al parche anterior, en donde el poliiisobutileno es una mezcla de poliiisobutileno de elevado peso molecular con un peso molecular medio en el intervalo de 800.000 a 1.600.000 y poliiisobutileno de bajo peso molecular con un peso molecular medio en el intervalo de 30.000 a 80.000.

[0010] Además, la invención se refiere al parche anterior, en donde la relación ponderal entre el poliiisobutileno de elevado peso molecular y el poliiisobutileno de bajo peso molecular es de 1:9 a 2:3.

[0011] Adicionalmente, la invención se refiere al parche anterior, en donde el aceite mineral es parafina líquida.

[0012] Además, la invención se refiere al parche anterior, en donde la capa adhesiva sensible a la presión contiene adicionalmente un potenciador de la absorción percutánea.

[0013] Adicionalmente, la invención se refiere al parche anterior, en donde el potenciador de la absorción percutánea es uno o más seleccionado del grupo constituido por miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, monooleato de sorbitán y alcohol oleílico.

[0014] Además, la invención se refiere al parche anterior, que presenta una superficie de 5 a 80 cm² en el momento de su aplicación.

[0015] Como se ha descrito anteriormente, el parche transdérmico para uso externo que comprende fentanilo de la invención presenta un agente adhesivo sensible a la presión sobre la capa de soporte, en donde el agente adhesivo sensible a la presión comprende una mezcla de PIB y aceite mineral a una concentración especificada, esto es, de 1:0,25 a 1:0,05. Con dicha constitución, es posible la administración a largo plazo del fentanilo. A saber, con el parche de la invención la concentración sanguínea del fentanilo se puede mantener por encima de 1 ng/ml incluso de 48 a 72 horas después de su aplicación. Además, en el parche de la invención no se produce fallo en la cohesión del agente adhesivo sensible a la presión y no deja restos del adhesivo sobre la piel, y por tanto, se pueden reducir las molestias al paciente debidas a la administración durante un periodo prolongado.

[0016] Además, el parche transdérmico para uso externo de la invención que comprende fentanilo no precisa de una capa adhesiva de presión con una membrana que controle la liberación del fármaco como en un parche de tipo reservorio y se consigue más fácilmente el ajuste de las condiciones del proceso de fabricación (mezcla, recubrimiento, secado) en comparación con las de un parche de tipo par iónico, y por tanto, se puede producir mediante un proceso más sencillo en comparación con un parche transdérmico convencional para uso externo que comprende fentanilo.

Breve descripción de los dibujos

[0017] La Figura 1 muestra un perfil de concentración plasmática de fentanilo en conejos hembra después de una única administración transdérmica de un parche de la invención (Ejemplo 5).

40 Modo de llevar a cabo la invención

[0018] A continuación se explica con mayor detalle el parche transdérmico para uso externo que comprende fentanilo de la invención.

[0019] Una sustancia farmacológicamente activa en el parche transdérmico para uso externo que comprende fentanilo de la invención es el propio fentanilo y no contiene ninguna de sus sales. Dicho fentanilo está contenido en la capa adhesiva sensible a la presión.

[0020] Además, el contenido en fentanilo se encuentra entre el 1 y el 6% en relación con el peso total de la capa adhesiva sensible a la presión en el parche de la invención. Con un contenido no inferior al 1% en peso se vuelve más fácil conseguir un grado de permeación suficiente en lo que respecta al parche transdérmico para uso externo, y haciendo que no supere el 6% en peso es posible descartar con seguridad los efectos perjudiciales debidos a la

cristalización por las propiedades físicas de la propia formulación.

[0021] Con un contenido en fentanilo del 1 al 6% en peso, se puede obtener una elevada concentración sanguínea. Además, es preferible un contenido en fentanilo entre el 1,5 y el 2,5% en peso en lo relativo a las propiedades físicas de la formulación y la capacidad de adhesión.

5 **[0022]** Además, el agente adhesivo sensible a la presión del parche de la invención consta de PIB, y el contenido en PIB abarca entre el 75,2 y el 94,2% en peso, preferentemente entre el 80 y el 94,2% en peso, y más preferentemente entre el 85 y 90% en peso. Con un contenido en PIB no inferior al 75,2% en peso se puede obtener una capacidad de adhesión suficiente, y si no es superior al 94,2% en peso se puede evitar un fallo en la cohesión del agente adhesivo sensible a la presión y la presencia de restos de adhesivo sobre la piel.

10 **[0023]** Cuando el PIB contiene un PIB de elevado peso molecular y un PIB de bajo peso molecular, se consigue un agente adhesivo sensible a la presión, que se prefiere en lo relativo a las propiedades de adhesión.

[0024] El peso molecular medio de viscosidad (Flory) del PIB de elevado peso molecular es preferentemente de 800.000 a 1.600.000, más preferentemente de 900.000 a 1.500.000, y particularmente de manera más preferente de 1.000.000 a 1.400.000.

15 **[0025]** Además, el peso molecular medio de viscosidad (Flory) del PIB de bajo peso molecular es preferentemente de 30.000 a 80.000, más preferentemente de 35.000 a 70.000, y particularmente de manera más preferente de 35.000 a 60.000.

[0026] Además, la relación ponderal entre el poliisobutileno de elevado peso molecular y el poliisobutileno de bajo peso molecular es preferentemente de 1:9 a 2:3, y más preferentemente de 1:7 a 1:5.

20 **[0027]** Las relaciones de mezcla anteriores de poliisobutileno de elevado peso molecular y del poliisobutileno de bajo peso molecular evitan el fallo de cohesión de la capa adhesiva sensible a la presión y la presencia de restos de adhesivo.

[0028] Por su parte, el peso molecular medio anterior es el peso molecular medio de viscosidad (Flory) medido mediante el procedimiento de la viscosidad.

25 **[0029]** En el agente adhesivo sensible a la presión, el aceite mineral se mezcla añadiéndolo al PIB como se ha descrito anteriormente, aunque su relación de concentraciones es de 1:0,25 a 1:0,05, preferentemente de 1:0,15 a 1:0,05, y más preferentemente de 1:0,1 a 1:0,05. La mezcla de un aceite mineral a dicho contenido permite que la resistencia adhesiva del parche sea apta para una administración de larga duración, que es uno de los objetos que se pueden obtener con esta invención. En lo que respecta a dicho aceite mineral, no existe limitación mientras
30 satisfaga el objeto anterior. Se prefiere la parafina líquida.

[0030] Además, en el agente adhesivo sensible a la presión del parche de la invención se puede incluir un potenciador de la absorción percutánea para el fentanilo. En lo que respecta a dicho potenciador de la absorción percutánea, puede ser cualquiera de uno o más compuestos de los que se conozca su efecto potenciador de la absorción percutánea de un fármaco. Ejemplos incluyen ácidos grasos C₆-C₂₀, alcoholes grasos, ésteres de ácidos
35 grasos, alquiléteres, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos grasos aromáticos y ariléteres. Además, los ejemplos incluyen compuestos tales como ésteres del ácido láctico, ésteres del ácido acético, compuestos de tipo monoterpeno, compuestos de tipo sesquiterpeno, Azone y sus derivados, glicerol ésteres de ácidos grasos, sorbitán ésteres de ácidos grasos, polisorbatos, polietilenglicol ésteres de ácidos grasos, polioxietileno de aceites de ricino hidrogenados, ésteres de sacarosa de ácidos grasos.

40 **[0031]** Los ejemplos preferidos incluyen ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico, alcohol cetílico, laurato de metilo, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, glicol salicilato, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, acetato de etilo, acetato de propilo, palmitato de isopropilo, monooleato de sorbitán,
45 geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitán, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, HCO-60 (aceite de ricino hidrogenado), y 1-[2-(deciltio)etil]-azaciclopentan-2-ona (en adelante abreviado como pirotiodecano) y, en particular, ésteres de ácidos grasos y alcoholes alifáticos. En particular, se prefieren el miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, monooleato
50 de sorbitán y alcohol oleílico.

[0032] Los potenciadores de la absorción anteriores se pueden mezclar preferentemente en una cantidad del 0,01

al 20% en peso, más preferentemente del 0,1 al 10% en peso y en particular preferentemente del 0,5 al 3% en peso en relación con el peso total de la capa adhesiva sensible a la presión en la formulación de la invención. Un contenido en potenciador de la absorción no superior al 20% en peso evita irritaciones de la piel tales como eritema y edema, y un contenido no inferior al 0,01% en peso proporciona un efecto de mezcla del potenciador de la absorción.

[0033] Además, en el parche de la invención, se puede mezclar un polímero hidrófilo, si es necesario, con el fin de absorber los constituyentes acuosos como el sudor de la piel. Los polímeros hidrófilos preferidos incluyen, por ejemplo, ácido salicílico anhidro ligero, derivados de celulosa [carboximetil celulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica (CMCNa), metil celulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietil celulosa (HEC)], derivados del almidón (pululano), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), acetato de polivinilo (VA), polímero de carboxivinilo (PVC), copolímeros de acetato de etilvinilo (EVA), Eudragit, gelatina, ácido poliacrílico, poliacrilato de sodio, copolímero de poliisobutileno-anhídrido maleico, ácido algínico, alginato de sodio, carragenano, goma arábiga, goma de tragacanto, goma de karaya y polivinilmetacrilato. En particular, se prefieren el ácido silícico anhidro ligero, los derivados de celulosa (CMCNa, HPMC, HPC, MC) y el Eudragit. El polímero hidrófilo se puede mezclar preferiblemente del 0,01 al 20% en peso, y en particular preferiblemente del 0,5 al 10% en peso en relación con el peso total de la capa adhesiva sensible a la presión en el parche de la invención.

[0034] Además, si se desea, en la capa adhesiva sensible a la presión en el parche de la invención se pueden mezclar otros componentes tales como un agente de entrecruzamiento, un conservante y un antioxidante. Agentes de entrecruzamiento preferidos incluyen resinas termoendurecibles tales como resinas amino, resinas fenólicas, resinas epoxi, resinas alquídicas y poliésteres insaturados, compuestos de isocianato, compuestos de isocianato en bloque, agentes de entrecruzamiento de tipo orgánico, y agentes de entrecruzamiento de tipo inorgánico tales como metales o compuestos metálicos. Como conservantes, se prefieren algunos como p-hidroxi benzoato de etilo, p-hidroxi benzoato de propilo, y p-hidroxi benzoato de butilo. Como antioxidantes, se prefieren algunos como los tocoferoles y sus derivados éster, ácido ascórbico, éster de ácido ascórbico-ácido esteárico, ácido nordihidroguaiarético, dibutil hidroxil tolueno (BHT), butil-hidroxi-anisol (BHA). Además, la capa de adhesivo sensible a la presión en el parche de la invención consiste preferiblemente en una base acuosa, obteniéndose un mayor efecto de la invención con la base no acuosa.

[0035] La capa adhesiva sensible a la presión en el parche de la invención se puede fabricar mediante cualquier procedimiento convencional. Por ejemplo, en el caso de la fabricación mediante un procedimiento en disolvente, a una disolución disolvente orgánica de un polímero mezclado se le añade los otros componentes y se agita, y a continuación la mezcla se extiende recubriendo la capa de soporte y se seca para obtener la formulación. Además, en el caso de que el polímero mezclado se pueda extender mediante un procedimiento de fundido en caliente, el principio polimérico se disuelve a temperatura elevada, y a continuación se añaden los otros principios, se agita, y se extiende sobre la capa de soporte para obtener la formulación de la invención.

[0036] Además, en el parche de la invención, mientras la capa sensible a la presión esté constituida por composiciones como las descritas anteriormente, y presente una capa de soporte para mantenerla, las otras capas o principios que forman parte de ella no están particularmente limitados, por lo que puede estar constituida por cualquier capa. Por ejemplo, el parche de la invención puede contener además de la capa de soporte y la capa adhesiva sensible a la presión, por ejemplo una capa protectora anti-adherente dispuesta sobre la capa adhesiva sensible a la presión.

[0037] La capa de soporte anterior puede comprender, por ejemplo, tela, tela no entretejida, poliuretano, poliéster, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polietileno, tereftalato de polietileno, papel, una hoja de aluminio y materiales similares, o materiales compuestos de los mismos.

[0038] En lo que respecta al parche de la invención, el fentanilo se absorbe a través de la piel durante un periodo de tiempo más prolongado en comparación con una formulación de absorción percutánea convencional. Por tanto, proporciona un procedimiento de alivio del dolor más efectivo para pacientes que presentan dificultades con la administración por vía oral de agentes analgésicos narcóticos. Además, puesto que se puede administrar sin procedimientos invasivos en comparación con un procedimiento de administración subcutánea continua, que es un procedimiento de administración invasivo, indudablemente puede aliviar las molestias de los pacientes.

[0039] Además, la dosis se puede ajustar fácilmente según los síntomas del paciente, la edad, el peso corporal, y el sexo, por ejemplo, cortando el producto recubierto. A pesar de que la superficie del parche de la invención no está particularmente limitada cuando se aplica, preferentemente es de 5 a 80 cm², más preferentemente de 5 a 70 cm², incluso más preferentemente de 5 a 45 cm². Superficies no superiores a 80 cm² proporcionan una manipulación favorable cuando se aplican, y aquellas no inferiores a 5 cm² permiten que se mantenga fácilmente una concentración sanguínea suficiente del principio activo.

Ejemplo

[0040] A continuación la invención se explica con mayor detalle por medio de los ejemplos. Sin embargo, la invención no está limitada a estos ejemplos. Además, en los ejemplos, "%" significa en peso, a menos que se especifique otra cosa.

5 **Ejemplo 1**

[0041]

PIB de elevado peso molecular	31,0%
PIB de bajo peso molecular	62,0%
Parafina líquida	5,0%
Fentanilo	2,0%
Cantidad total	100,0%

10 **[0042]** En la composición, la parafina líquida y el fentanilo se agitaron a temperatura ambiente, a continuación se le añadió una disolución base de tolueno y se agitó, y la mezcla se recubrió sobre una película PET y se secó a 110°C durante 15 minutos para dar la capa adhesiva sensible a la presión de 50 µm, y se obtuvo el parche de la invención mediante un procedimiento convencional.

15 **[0043]** En los Ejemplos 2-6 y en los Ejemplos comparativos 1-3, los contenidos en PIB de elevado peso molecular, PIB de bajo peso molecular, parafina líquida y fentanilo se variaron respectivamente como se muestra a continuación y en la Tabla 1, y los parches se prepararon de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto por el consiguiente ajuste del contenido de los demás principios.

Ejemplo 2

[0044]

PIB de elevado peso molecular	27,0%
PIB de bajo peso molecular	63,0%
Parafina líquida	9,0%
Fentanilo	1,0%
Cantidad total	100,0%

20

Ejemplo 3

[0045]

PIB de elevado peso molecular	17,6%
PIB de bajo peso molecular	70,4%
Parafina líquida	6,0%
Fentanilo	6,0%

Cantidad total 100,0%

Ejemplo 4

PIB de elevado peso molecular 36,0%
 PIB de bajo peso molecular 54,0%
 Parafina líquida 7,0%
 Fentanilo 3,0%
 Cantidad total 100,0%

5 **Ejemplo 5**

[0046]

PIB de elevado peso molecular 12,8%
 PIB de bajo peso molecular 76,7%
 Parafina líquida 5,0%
 Miristato de isopropilo 3,0%
 Fentanilo 2,5%
 Cantidad total 100,0%

Ejemplo 6

10 **[0047]**

PIB de elevado peso molecular 63,0%
 PIB de bajo peso molecular 27,0%
 Parafina líquida 9,0%
 Fentanilo 1,0%
 Cantidad total 100,0%

Ejemplo comparativo 1

[0048]

15

PIB de elevado peso molecular 23,3%

PIB de bajo peso molecular	46,7%
Parafina líquida	28,0%
Fentanilo	2,0%
Cantidad total	100,0%

Ejemplo comparativo 2

[0049]

PIB de elevado peso molecular	18,6%
PIB de bajo peso molecular	74,4%
Parafina líquida	1,0%
Fentanilo	6,0%
Cantidad total	100,0%

5

Ejemplo comparativo 3

PIB de elevado peso molecular	14,0%
PIB de bajo peso molecular	56,0%
Parafina líquida	24,0%
Fentanilo	6,0%
Cantidad total	100,0%

(Ejemplo de prueba)

Procedimiento

10 **[0050]** Se evaluó la permeabilidad de la piel, las propiedades adhesivas, las propiedades cohesivas, la adhesión a la piel y la presencia de restos de adhesivo en la piel (utilizando placebo) de cada una de las formulaciones descritas anteriormente mediante los siguientes procedimientos. Además, se llevó a cabo la evaluación global del comportamiento de la formulación tanto en relación con la permeabilidad de la piel como a las propiedades físicas de la formulación en relación con el patrón habitual.

15 Prueba de permeabilidad de la piel

[0051] Utilizando cada uno de los parches obtenidos en los Ejemplos 1-6 y en los Ejemplos comparativos 1-3, se llevaron a cabo las siguientes pruebas.

20 **[0052]** En primer lugar, se extirpó la piel de la parte posterior de un ratón sin pelo, y la parte de la dermis se colocó junto con la parte de la capa receptora y se montó sobre una celda de flujo continuo en la que se hacía circular alrededor de la parte exterior agua caliente a 33°C. A continuación, el parche (superficie de aplicación de la formulación: 5 cm²) se adhirió sobre la parte del estrato córneo de la piel, y cada hora se realizaron muestreos para las disoluciones receptoras durante 12 horas a una velocidad de 10 ml/h utilizando solución salina como capa receptora, por lo que se midieron las cantidades de flujo y también se midieron las concentraciones de fármaco mediante una cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Las tasas de permeación del fármaco a la hora se

calcularon a partir de los valores medidos para determinar las tasas de permeación del fármaco por unidad de superficie de la piel en estado estacionario. Los valores máximos de las tasas de permeación del fármaco (tasa máxima de permeación de la piel) obtenidos durante 12 horas desde comienzo de las pruebas se muestran en la Tabla 1.

5 Prueba para las propiedades físicas de las formulaciones

[0053] En lo que respecta a cada formulación de los Ejemplos 1-6 y los Ejemplos comparativos 1-3, se midió la capacidad de adhesión mediante un instrumento para probar la adherencia de la sonda y un instrumento para medir el desprendimiento, y se midieron las propiedades cohesivas y la adhesión a la piel mediante un instrumento de medición de la fluencia, respectivamente. Las propiedades físicas de las formulaciones se evaluaron con los siguientes criterios:

- o: Bueno
- Δ: Adecuado
- x: Inadecuado

[0054] Además, se llevó a cabo una evaluación global con respecto al comportamiento de la formulación tanto en lo relativo a la permeabilidad de la piel como a las propiedades físicas de la formulación basándose en el mismo patrón. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.

Prueba de adhesión

[0055] En lo que respecta a cada formulación de los Ejemplos 1-6 y los Ejemplos comparativos 1-3, se aplicaron formulaciones placebo de 40 cm² sobre el pecho de 10 hombres adultos durante tres días, y se indica en caso de que se produjese la presencia de restos de adhesivo en el momento de la retirada.

Estudio farmacocinético en conejos

[0056] El parche obtenido en el Ejemplo 5 se cortó en láminas de 8 cm², y se llevó a cabo un estudio farmacocinético de la forma siguiente. A saber, se aplicó una lámina de cada una de las formulaciones anteriores sobre cuatro conejos blancos japoneses (18 semanas de edad, hembras, 3 kg de peso corporal aproximadamente) a los que se les había afeitado la espalda, y se retiraron después de 72 horas. El plasma se recogió a través de la vena auricular a las 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 74, 76 y 80 horas después de haber adherido la formulación, y se midió la concentración de fentanilo en el plasma obtenido mediante LC/MS/MS. La concentración de fentanilo a lo largo del tiempo en el perfil plasmático se muestra como media ± desviación estándar en la Figura. 1.

Tabla 1

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. compar. 1	Ej. compar. 2	Ej. compar. 3
PIB de elevado peso molecular (%)	31,0	27,0	17,6	36,0	12,8	63,0	23,3	18,6	14,0
PIB de bajo peso molecular (%)	62,0	63,0	70,4	54,0	76,7	27,0	46,7	74,4	56,0
Parafina líquida (%)	5,0	9,0	6,0	7,0	5,0	9,0	28,0	1,0	24,0
Miristato de isopropilo (%)	-	-	-	-	3,0	-	-	-	-
Fentanilo (%)	2,0	1,0	6,0	3,0	2,5	1,0	2,0	6,0	6,0
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Adhesión	○	○	○	○	Δ	Δ	○	x	x
Propiedades cohesivas	○	○	○	○	○	○	○	○	x
Propiedades adhesivas	○	○	○	○	○	Δ	○	x	○
Presencia de restos de adhesivo	○	○	○	○	○	○	x	○	x
Permeabilidad de la piel (ratón sin pelo, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	6,0	5,2	15,0	9,8	8,0	4,9	6,5	15,0	16,5
Evaluación global	○	○	○	○	○	○	x	x	x

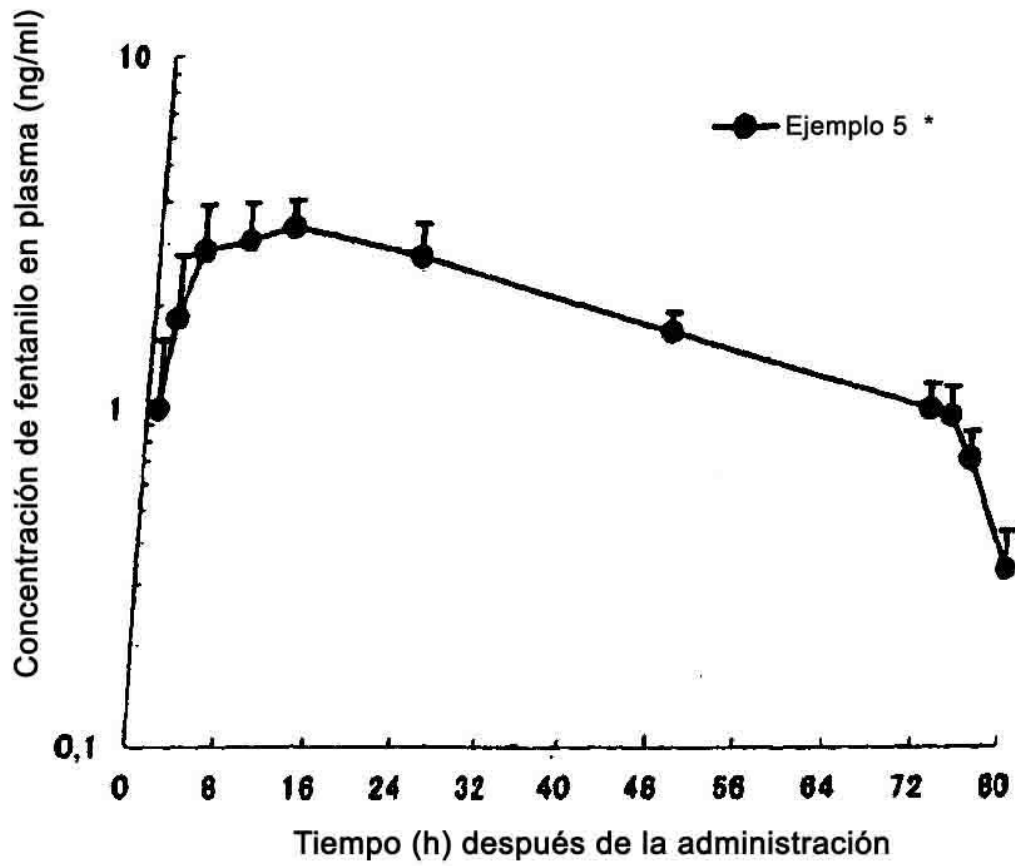
Resultados

- [0057]** Como se muestra en la Tabla 1, el parche de la invención presentaba un comportamiento excelente en lo que respecta a las propiedades adhesivas, propiedades cohesivas, propiedades de adhesión y presencia de restos de adhesivo sobre la piel. Por el contrario, se produjo la presencia de restos de adhesivo sobre la piel en el Ejemplo comparativo 1 (PIB:parafina líquida = 1:0,4) que tiene un mayor contenido en parafina líquida que el del PIB, y las propiedades adhesivas no fueron suficientes en el Ejemplo comparativo 2 que tiene un menor contenido (PIB:parafina líquida = 1:0,01). Cuando la cantidad total de PIB es inferior al 75,2% en peso, es difícil obtener la formulación en vista de las malas propiedades físicas.
- 5
- 10 **[0058]** Por su parte, como se ha descrito anteriormente, se compararon las propiedades adhesivas, propiedades cohesivas, y adhesión a la piel y presencia de restos de adhesivo sobre la piel entre los placebos, que estaban exentos de fentanilo. No obstante, puesto que el efecto que ejerce el fentanilo sobre estas propiedades físicas es pequeño, se considera que el parche de la invención en el que se mezcla el fentanilo también presentará unas propiedades adhesivas, y el resto, excelentes.
- 15 **[0059]** Además, el parche de la invención mostraba un valor suficiente en la tasa máxima de permeación de la piel, que es un indicador de la permeabilidad de la piel (Tabla 1).
- [0060]** De los resultados anteriores, se entiende claramente que el parche de la invención no sólo proporciona una permeabilidad suficiente de fentanilo sobre la piel, sino que también es excelente en lo que respecta a las propiedades adhesivas, propiedades cohesivas, adhesión a la piel y presencia de restos de adhesivo sobre la piel.
- 20 **[0061]** Con el parche de la invención, la concentración plasmática de fentanilo en conejo alcanza una $C_{M\acute{a}x}$ a las 12 horas aproximadamente de su aplicación, manteniéndose una concentración no inferior a 1 ng/ml hasta 72 horas después de su aplicación. Basándose en estos resultados y la información general de que la capacidad de absorción y la evolución de la concentración plasmática a lo largo del tiempo en el caso de la aplicación de un parche de fentanilo sobre la piel de un ser humano es inferior en comparación con la de los conejos (Otsuka y col.,
- 25 Pharmacokinetics after subcutaneous or percutaneous administrations of fentanyl to rabbits, Jpn. Pharmacol. Ther. (Yakuri to Rinsyou), Vol. 29, No. 11, 2001, 887-897; Mizuguchi y col., Clinical evaluation of fentanyl patch (KJK-4263) toward cancer pain (1), Medicine and Drug Journal Vol. 37, No. 8, 2001/p. 2389-2402), se entiende claramente que mediante el parche de la invención, la concentración sanguínea de fentanilo se podría mantener por encima de 1 ng/ml durante 48 a 72 horas después de su aplicación en pacientes.
- 30 Aplicabilidad industrial
- [0062]** Según la invención, se proporciona la aplicación como parche transdérmico para uso externo que comprende fentanilo, que se puede producir fácilmente, presenta un efecto de larga duración y es excelente en lo que respecta a la adhesión a la piel y la tolerancia frente al movimiento de las partes del cuerpo.

REIVINDICACIONES

1. Un parche transdérmico para uso externo que tiene una capa de soporte y una capa adhesiva sensible a la presión formada sobre una de las superficies de la capa de soporte, que comprende poliisobutileno, un aceite mineral y fentanilo como principio activo en la capa adhesiva sensible a la presión, el contenido en poliisobutileno y fentanilo en la capa adhesiva sensible a la presión abarca desde el 75,2 al 94,2% en peso y del 1 al 6% en peso respectivamente, mientras que el contenido en aceite mineral es de 0,25 a 0,05 partes en peso en relación con el poliisobutileno.
2. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el poliisobutileno es una mezcla de un poliisobutileno de elevado peso molecular de un peso molecular medio en el intervalo de 800.000 a 1.600.000, y un poliisobutileno de bajo peso molecular de un peso molecular medio en el intervalo de 30.000 a 80.000.
3. El parche de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la relación ponderal entre el poliisobutileno de elevado peso molecular y el poliisobutileno de bajo peso molecular es de 1:9 a 2:3.
4. El parche de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el aceite mineral es parafina líquida.
5. El parche de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la capa adhesiva sensible a la presión contiene además un potenciador de la absorción percutánea.
6. El parche de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el potenciador de la absorción percutánea es uno o más seleccionado del grupo constituido por miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, monooleato de sorbitán y alcohol oleílico.
7. El parche de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el parche tiene una superficie de 5 a 80 cm² en el momento de su aplicación.

Fig. 1



* Cada valor representa la media \pm DE de 4 conejos