



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 640**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02754860 .1**

96 Fecha de presentación : **10.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1418951**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

54 Título: **Sistema Terapéutico Transdérmico (TTS) con fentanilo como sustancia activa.**

30 Prioridad: **24.08.2001 DE 101 41 651**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2010

73 Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es: **Müller, Walter**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Sistema terapéutico transdérmico (TTS) con fentanilo como sustancia activa.

5 El objeto de la presente invención es un Sistema Terapéutico Transdérmico (TTS) con fentanilo como sustancia activa.

10 El fentanilo y los derivados análogos a fentanilo como sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo y alfentanilo son anti-bióticos extraordinariamente activo. Su dosificación reducida y sus propiedades físico-químicas como, por ejemplo, el coeficiente de distribución de n-octano y agua, el punto de fusión y el peso molecular hacen posible la administración transdérmica de estas sustancias en cantidad efectiva, y sus propiedades farmacocinéticas como la metabolización rápida y el índice terapéutico relativamente estrecho hacen que su administración transdérmica sea deseable.

15 De hecho, desde hace algunos años se comercializa un Sistema Terapéutico Transdérmico (TTS) con fentanilo como sustancia activa. Este sistema es un llamado sistema de depósito. Por un sistema de depósito se entiende un Sistema Terapéutico Transdérmico que contiene la sustancia activa en una preparación líquida o en forma de gel en una bolsa formada a partir de una lámina impermeable y una membrana permeable a la sustancia activa. La lámina impermeable sirve como capa de soporte para prevenir la salida de la preparación líquida o en forma de gel de la sustancia activa hacia el lado de la bolsa alejado de la piel. La membrana sirve para el control de la velocidad de la liberación de la sustancia activa desde el lado de la bolsa dirigido hacia la piel. En este lado, la membrana posee adicionalmente una capa adhesiva para la fijación de todo el Sistema Terapéutico Transdérmico sobre la piel.

20 En este caso especial (Durogesic®-TTS), el fentanilo está disuelto en una mezcla de etanol y agua. Otros detalles de este sistema se puede obtener a partir de la publicación de patente US 4.588.580 o bien a partir del documento DE 35 26 339, que contienen ambos una descripción detallada.

30 Pero los sistemas de depósito tienen un inconveniente grande que consiste en que, en efecto, en el caso de una fuga (por ejemplo de un daño pequeño condicionado mecánicamente, un corte o una grieta, una rotura de la costura de soldadura, etc.) de la bolsa que contiene la preparación que incluye sustancia activa, la sustancia activa puede entrar en contacto con una superficie grande de la piel y, como consecuencia de ello, es resorbida en dosis demasiado altas. Esto es especialmente peligroso para la vida en el caso del fentanilo y de los derivados análogos al fentanilo, puesto que una sobredosis conduce a depresiones respiratorias muy rápidas y, por lo tanto, a incidentes mortales. Varios de tales incidentes mortales o bien casi mortales se describen en Clinical Phannacokinet, 2000, 38 (1), 59-89.

35 El documento WO 01/011967 A publica un Sistema Terapéutico Transdérmico con una capa de soporte impermeable para sustancias activas, a menos una capa de polímero con microdepósitos que incluyen sustancia activa contenidos en ella y una capa de protección que se retira antes del uso. En este caso, la porción de polímero de la capa de polímero está constituida al menos hasta el 70% en peso de polisiloxanos. Los microdepósitos contienen la sustancia activa en forma disuelta y está constituidos hasta el 50% en peso por un disolvente orgánico dipolar anfífilo. El disolvente anfífilo es soluble en polisiloxano hasta no más del 20% en peso aproximadamente y con preferencia es miscible con agua en una relación en peso de al menos 1 parte de disolvente y 3 partes de agua. En virtud de esta composición, es posible mejorar la carga de adhesivo de silicona con sustancias activas disueltas de polaridad media y ampliar de esta manera el campo de aplicación de adhesivos de silicona.

45 El cometido de la presente invención es preparar un Sistema Terapéutico Transdérmico con fentanilo y/o derivados análogos a fentanilo como sustancia activa, que ofrece al usuario una seguridad elevada con respecto a la toma imprevista de sobredosis.

50 El cometido se soluciona a través de un Sistema Terapéutico Transdérmico (TTS) con seguridad elevada con respecto a una administración imprevista de una sobredosis de sustancia activa, que comprende una capa de soporte impermeable a la sustancia activa, una capa que contiene sustancia activa, en la que la sustancia activa es fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo y/o alfentanilo y/o una sal de fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo y/o alfentanilo y en el que la capa que contiene sustancia activa comprende un polímero o una mezcla de polímeros con microdepósitos dispersados en ella, una capa de membrana que sigue sobre el lado de la piel, que está constituida por un copolímero de etileno - acetato de vinilo o una lámina microporosa a base de polietileno o polipropileno, dado el caso una capa adhesiva que se conecta a continuación, y finalmente una capa de protección que debe retirarse antes del uso. La capa que contiene sustancia activa está constituida por un polímero, en el que están incorporados una pluralidad de microdepósitos líquidos. Estos microdepósitos contienen la sustancia activa.

60 Como se ha mostrado, la capa que contiene la sustancia activa -aunque aquí la sustancia activa está contenida en una preparación líquida- es absolutamente más segura a prueba de salida incluso en caso de daño mecánico (cortes, grietas, fricción, etc.). El usuario no está expuesto, por lo tanto, a ningún peligro en lo que se refiere a una liberación incontrolada o bien a una sobredosis imprevista como consecuencia de un daño imprevisto o intencionado de la capa que contiene la sustancia activa.

65 En el aspecto puramente exterior, un Sistema Terapéutico Transdérmico de este tipo no se diferencia del segundo tipo principal de un Sistema Terapéutico Transdérmico, un sistema de matriz.

En el Sistema Terapéutico Transdérmico de acuerdo con la invención solamente se puede reconocer bajo el microscopio la estructura interna de la capa que contiene la sustancia activa. Los microdepósitos líquidos están incrustados en la capa que contiene la sustancia activa (con preferencia equipada con autoadhesivo) en forma de gotitas pequeñas. (Las gotitas adoptan en este caso una configuración que se aproxima a la forma de esferas). Un Sistema Terapéutico Transdérmico con una capa que contiene la sustancia activa constituida de esta manera se designa en adelante como “sistema de microdepósitos”.

Estos microdepósitos líquidos tienen un diámetro medio de aproximadamente 5 - 50 μm . Pero en ningún caso deben ser inferiores al espesor de la capa que contiene la sustancia activa, puesto que, de lo contrario, se podría salir el líquido que contiene la sustancia activa. El tamaño de los microdepósitos puede ser influenciado a través de la selección de líquidos adecuados y el control de determinados parámetros durante la fabricación.

Por lo tanto, de la misma manera que un sistema de matriz, un sistema de microdepósitos está constituido en el caso más sencillo, por tres capas: una capa de soporte impermeable para la sustancia activa, la capa autoadhesiva que contiene la sustancia activa con los microdepósitos y una capa de protección que debe retirarse antes del uso. Un sistema de este tipo de acuerdo con el estado de la técnica se representa en la figura 1.

Pero en determinadas circunstancias puede ser necesario limitar también en un sistema de microdepósitos la cantidad de la sustancia activa que debe ser cedida por el Sistema Terapéutico Transdérmico durante un periodo de tiempo determinado. Esto se consigue a través de una membrana que se conecta en el lado de la piel en la capa que contiene la sustancia activa, que puede estar provista adicionalmente con una capa adhesiva para la fijación sobre la piel. Esta capa adhesiva en el lado de la piel se puede proveer durante la fabricación con una cantidad limitada de sustancia activa que, de acuerdo con la aplicación de un sistema de microdepósitos de este tipo es cedida a la piel y, por lo tanto, al organismo de una manera no controlable por la membrana. El sentido de esta medida es acortar el tiempo hasta la consecución de un nivel de plasma terapéutico (llamado tiempo de demora “lag-time”). Un sistema de microdepósitos con membrana se representa en la figura 2.

Como sustancia activa se contemplan fentanilo y los derivados análogos a fentanilo sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo y alfentanilo. La sustancia activa está presente con preferencia como base libre; ‘pero se puede emplear también en forma de una sal aceptable farmacéuticamente o como mezcla de ka base libre con una sal aceptable farmacéuticamente de esta base. Como bases se contemplan, por ejemplo, los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, sulfatos de hidrógeno, citratos, tartratos.

Como ya se ha mencionado, el fentanilo y los derivados análogos a fentanilo poseen un índice terapéutico estrecho. Es decir, que la proporción de cesión de sustancia activa de un Sistema Terapéutico Transdérmico, que contiene fentanilo o una sustancia activa análoga a fentanilo, debe controlarse muy exactamente.

Se ha encontrado que el polímero o bien la mezcla de polímeros, que presta a la capa que contiene la sustancia activa su cohesión interna y en la que están incrustados los microdepósitos, debe cumplir determinados requerimientos en lo que se refiere a la capacidad de disolución de la sustancia activa y la miscibilidad con los líquidos que forman los microdepósitos. Así, por ejemplo, la capacidad de disolución de la sustancia activa debería ser pequeña, para que la cantidad principal de la sustancia activa se encuentre en los microdepósitos y no en el propio polímero. Adicionalmente, el polímero debería ser en gran medida no miscible con los líquidos que configuran los microdepósitos. A través de estas medidas se garantiza que, por una parte, solamente sea posible, en general, la configuración de microdepósitos y que, por otra parte, la capacidad de disolución de la fase de polímero para la sustancia activa no sea demasiado alta.

Como polímeros adecuados se han constatado polímeros hidrófobos, que son con preferencia autoadhesivos. A ellos pertenecen poliisobutileno y siliconas (polisiloxanos). Se han revelado como especialmente adecuados polisiloxanos resistentes a amina. En estudios de solubilidad se ha encontrado que en tales polímeros la sustancia activa solamente posee una solubilidad reducida. Así, por ejemplo, el fentanilo en forma de la base posee, por ejemplo, en tales polímeros una solubilidad inferior a 0,5% en peso.

Tales polímeros resistentes a amina se fabrican, por ejemplo, por la Fa. Dow Corning y se distribuyen bajo el nombre comercial BIO-PSA. La adhesividad de estos polímeros se extiende en este caso desde no adhesivos hasta muy adhesivos pasando por moderadamente adhesivos, pudiendo ajustarse la adhesividad adecuada también a través de mezcla de los tipos individuales o bien a través de la adición de sustancias de bajo peso molecular, como por ejemplo aceite de silicona.

La ventaja de los polisiloxanos resistentes a amina es que no disponen de grupos siloxanol libres y, por lo tanto, en presencia de sustancias activas básicas o bien de sales de sustancias activas básicas no conducen a reacciones de condensación con consecuencias negativas para la fuerza adhesiva. Además, se reduce la interacción con los grupos polares de las moléculas de la sustancia activa.

Como disolventes para el polímero se pueden utilizar disolventes poco polares y/o hidrófobos. Los polisiloxanos resistentes a amina se ofrecen en diferentes sistemas de disolventes. Para la fabricación de Sistemas Terapéuticos Transdérmicos en el sentido de esta invención son más adecuados como disolventes n-heptano o bien hidrocarburos comparables, puesto que los líquidos, que están previstos para los microdepósitos, solamente son mal miscibles con estos disolventes.

ES 2 339 640 T3

De esta manera, durante la fabricación, la solución de la sustancia activa en el líquido de microdepósitos se puede dispersar en la solución de polisiloxano y de esta manera ya en la masa a recubrir se puede ajustar el tamaño de los microdepósitos a través de las condiciones de la agitación. En el sentido de la presente descripción, por una dispersión debe entenderse un sistema, que está constituido por una fase coherente (que se forma a partir del polímero) y por los microdepósitos no coherentes entre sí (que se forman a partir de las gotitas de líquido).

El líquido, que representa un ingrediente importante de los microdepósitos, debería ser miscible, al menos en parte, tanto con agua como también con disolventes orgánicos. Por lo tanto, se puede designar también como ambifilo.

Además, el líquido debería disponer de una buena capacidad de disolución para la sustancia activa, para introducir la cantidad necesaria de sustancia activa en espesores habituales para Sistemas Terapéuticos Transdérmicos de las capas que contienen la sustancia activa de aproximadamente 30 a 300 μm , que corresponde a un peso del recubrimiento de 30 a 300 g/m^2 .

Se han revelado como especialmente adecuados dipropilenglicol, dietilenglicol monoetiléter, dietilenglicol dietiléter, dietilenglicol monometiléter, dietilenglicol dimetiléter, 1,3-butandiol, 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, 2-pirrolidona o N-metilpirrolidona. En lugar de las sustancias puras se pueden emplear, naturalmente, también sus mezclas.

Las solubilidades de saturación medidas de fentanilo en diferentes líquidos, que se contemplan para los microdepósitos, se representan en la Tabla 1.

TABLA 1

Solubilidad de saturación de fentanilo en diferentes líquidos

Líquido de los microdepósitos	Solubilidad [% g/g]
1,3-butandiol	10
Dipropilenglicol	18
Trascutol*	25
Dietilenglicol dietiléter	26
N-metilpirrolidona	26
* Dietilenglicol monoetiléter	

Por lo tanto, en los líquidos previstos para los microdepósitos, la solubilidad de fentanilo en forma de la base es aproximadamente el factor 20 - 50 mayor que en el polímero de polisiloxano. Esto es más que suficiente para alojar la cantidad necesaria de sustancia activa en una matriz de microdepósitos que no excede de 200 μm de espesor y en un sistema con tamaño de área superficial aceptable.

La alta solubilidad del fentanilo en los líquidos previstos para los microdepósitos y la solubilidad al mismo tiempo reducida en el polímero de silicona provoca, además, que la parte muy predominante del fentanilo se encuentre disuelta en realidad en los microdepósitos y no en la fase de polímero.

Con preferencia, antes de la aplicación de un TTS de acuerdo con la invención, más del 50% de toda la sustancia activa presenten el TTS se encuentra en los microdepósitos, puesto que de lo contrario, en virtud de la mala solubilidad en el polímero, resultarían capas que contienen sustancia activa demasiado gruesas y propiedades de uso malas para los sistemas acabados.

La concentración total de la sustancia activa en la capa que contiene la sustancia activa está solamente entre 2 y 5% en peso, correspondiendo esto entonces también aproximadamente a la concentración de saturación de la sustancia activa en el polímero. Esto significa que a pesar de la concentración reducida, la actividad termodinámica de la sustancia activa es máxima, es decir, que está en o apenas por debajo de 1.

La proporción de los microdepósitos en la capa que contiene sustancia activa puede alcanzar hasta 40% en peso, pero es ventajoso que no exceda del 30% en peso.

Se ha revelado que es ventajoso añadir a estos líquidos una sustancia que eleve la viscosidad. En este caso, se puede tratar de polímeros que tienen la capacidad de formar un gel con el líquido. A modo de ejemplo se mencionan y también se utilizan en los ejemplos etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. A través de esta medida se consigue una peor capacidad de dispersión del líquido en la solución del polímero y se pueden conseguir también diámetros más pequeños de los microdepósitos.

Para los sistemas de microdepósitos de acuerdo con la invención, que están provistos con una membrana, se pueden emplear o bien membranas microporosas o las llamadas membranas de distribución. Las membranas microporosas son láminas, que están provistas con poros o bien canales de tamaño microscópico. El transporte de la sustancia activa se realiza aquí esencialmente a través de estos poros o bien canales, que deben estar rellenos, por lo tanto, con un medio difusible para la sustancia activa (por ejemplo, un líquido, un gas, un gel o una masa, etc.). El número, la superficie interior, el tamaño de los poros así como las propiedades físico-químicas del relleno de los poros o bien de los canales determina en este caso esencialmente la cesión de sustancia activa (proporción de permeación).

Las membranas de distribución no poseen poros, es decir, que la sustancia activa debe difundirse a través del material de la propia membrana. El espesor de la membrana, la solubilidad y el coeficiente de difusión de la sustancia activa en el material de la membrana determinan, cuando se utilizan tales membranas, la cesión de la sustancia activa. Se han revelado como membranas de distribución especialmente bien adecuadas las membranas a base de copolímeros de etileno y acetato de vinilo (EVA). Tales membranas se pueden adquirir en diferentes espesores y diferente composición. Los espesores habituales se mueven entre 20 y 150 μm y el contenido de acetato de vinilo (contenido de VA) está entre 2 y 25% en peso.

Puesto que el contenido de VA tiene una influencia sobre la solubilidad y el coeficiente de difusión de las sustancias activas en los polímeros de EVA, en el caso de utilización de membranas de este material representa otra variable característica importante para la caracterización de la membrana. En los ejemplos se ha utilizado una membrana de 50 μm de espesor con un contenido de VA de 9% en peso. Las proporciones de permeación alcanzadas con la utilización de esta membrana se pueden incrementar a través de la utilización de membranas más finas o bien de membranas con un contenido más elevado de VA. Naturalmente, la utilización de membranas más gruesas y la reducción del contenido de VA tienen un efecto opuesto.

La absorción de sustancia activa, es decir, la cantidad absorbida realmente a través de la piel en la circulación sanguínea, de la sustancia activa cedida por el TTS, depende también de la permeabilidad de la piel. Especialmente la capa exterior de la piel, el *Stratum Corneum*, forma en este caso la barrera principal contra la penetración de las sustancias activas. Esta función de barrera se puede reducir a través de la utilización de las llamadas sustancias mejoradoras y de esta manera se puede incrementar la absorción de la sustancia activa.

Las sustancias mejoradoras son conocidas por el técnico, por ejemplo a partir de la publicación "Skin penetration enhancers cited in the technical literature" de David W. Osborne y Jill J. Henke, ViroTex Corporation, que se puede llamar en Internet a través de <http://www.pharmatech.com/technical/osborne/osborne.htm> y cuyo contenido forma parte de la publicación de esta solicitud para evitar repeticiones.

De manera especialmente ventajosa se pueden utilizar para los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos de la presente invención ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos o ésteres de glicerina como sustancias mejoradoras, especialmente cuando se emplea fentanilo como sustancia activa.

Para la fabricación de la capa que contiene sustancia activa, se disuelve la sustancia activa en el líquido que forma los microdepósitos y se dispersa esta solución en la solución del polímero. Con esta dispersión se recubre ahora un sustrato adecuado -habitualmente una lámina de poliéster recubierta con adhesivo- y se elimina el disolvente del polímero por medio de secado. Las condiciones de secado se pueden seleccionar en este caso de tal forma que el disolvente de los microdepósitos no es eliminado o solamente en una parte reducida. Se ha mostrado que el líquido y el disolvente se seleccionan de manera preferida para que el disolvente posea una temperatura de ebullición, que está al menos aproximadamente 30°, de manera especialmente preferida al menos 50° por debajo de la temperatura de ebullición del líquido.

La película de la matriz seca se reviste a continuación con la capa de soporte del sistema -habitualmente una lámina impermeable a la sustancia activa de 15 a 30 μm de espesor aproximadamente- y a partir del laminado general obtenido de esta manera se estampan entonces los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos individuales de los ejemplos comparativos.

La fabricación de sistemas de microdepósitos correspondientes con membranas es un poco más complicada, pero no se diferencia tampoco, en lo que se refiere a los procesos de recubrimiento, laminación y revestimiento, de la fabricación de sistemas conocidos con la misma secuencia de capas. En los ejemplos, se describe en detalle la fabricación de sistemas de microdepósitos con y sin membrana (para fines comparativos).

Con tres Sistemas Terapéuticos Transdérmicos, es decir, sistemas de microdepósitos con y con membrana se han realizado estudios de permeación utilizando epidermis humana y las células de difusión de Franz conocidas por el técnico. La composición y los resultados se resumen en las Tablas 2 a 5, la fabricación se describe en detalle en los ejemplos de realización.

ES 2 339 640 T3

TABLA 2

Composición de los sistemas de microdepósitos sin membrana

Formulación	Composición [% g/g]		
	A	B	C
Sustancias del contenido			
Base de fentanilo	2,0	3,6	5,0
BIO-PSA 4301*	80,0	80,0	80
1,3-butandiol	17,46		
Dipropilenglicol		16,07	
Transcutol**			14,4
Hidroxipropilcelulosa	0,54	0,33	
Etilcelulosa 100NF			0,6
Capa de recubrimiento [g/m ²]	130	85	65
Espesor de la matriz aprox. [μm]	140	95	75
* Adhesivo de silicona resistente a amina con alta fuerza adhesiva			
** Dietilenglicol monoetiléter			

TABLA 3

Resultados del estudio de permeación con formulación A, B y C

Formulación	Cantidad permeada acumulada de base de fentanilo [μg/cm ²]*					Proporción de cesión media [μg/cm ² *h)
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	
A	1,2	9,5	94,4	194,0	275,0	3,82
B	1,12	8,87	75,80	191,00	283,00	3,93
C	16,20	45,20	131,00	212,00	262,00	3,64
* Valores medios de n = 3						

ES 2 339 640 T3

TABLA 4

Composición de los sistemas con membrana de control

Formulación	Composición [5 g/g]		
	D	E	F
Sustancias del contenido			
Capa de depósito			
Base de fentanilo	2,0	3,6	5,0
BIO-PSA 4301*	80,0	80,0	80
1,3-butandiol	17,46		
Dipropilenglicol		16,07	
Transcutol**			14,4
Hidroxipropilcelulosa	0,54	0,33	
Etilcelulosa 100NF			0,6
Peso del recubrimiento [g/m ²]	130	85	65
Membrana de control	Membrana EVA 50 µm, 9 % VA		
Capa de contacto con la piel			
BIO-PSA 4301*	100	100	100
Peso del recubrimiento [g/m ²]	35	35	35
* Adhesivo de silicona resistente a amina con alta fuerza adhesiva			
** Dietilenglicol monoetiléter			

TABLA 5

Resultados del estudio de permeación con formulación D, E y F

Formulación	Cantidad permeada acumulada de base de fentanilo [µg/cm ²]*					Proporción de cesión media [µg/cm ² ·h)
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	
D	1,4	4,9	26,2	64,0	99,8	1,39
E	2,7	8,1	37,0	85,0	129,0	1,79
F	0,8	4,7	45,3	114,0	166,0	2,31
* Valores medios de n = 3						

En la comparación de los resultados de permeación de los sistemas de microdepósitos con y sin membrana se puede reconocer que la cantidad de sustancia activa permeada después del transcurso de 72 horas es claramente más reducida, a pesar de la misma composición de las capas que contienen sustancia activa en los sistemas de membrana.

ES 2 339 640 T3

Esto se puede atribuir a la acción de control de la membrana, que limita la cesión de sustancia activa a un valor máximo independientemente de la naturaleza respectiva de la piel.

En la representación gráfica (figuras 3 y 4) se puede reconocer que a través de la utilización de una membrana, el perfil de permeación se desarrolla más lineal y, por lo tanto, también la absorción de sustancia activa *in vivo* se realiza de manera más uniforme en el transcurso del periodo de tiempo de la aplicación. Esto se puede reconocer especialmente bien en la formulación C, que muestra la máxima proporción de permeación.

El TTS (Durogesic®) que se encuentra en el mercado se puede adquirir en 4 espesores con proporciones medias de cesión de 25, 50, 75 y 100 $\mu\text{m}/\text{hora}$. Con estas indicaciones y los resultados de los estudios de permeación se pueden calcular fácilmente las superficies del sistema. Los resultados se resumen en la Tabla 6.

TABLA 6

Áreas superficiales del sistema calculadas de las formulaciones A-F

Proporción de cesión	Tamaños de áreas superficiales calculadas [cm^2]					
	A	B	C	D	E	F
25 $\mu\text{m}/\text{h}$	6,5	6,4	6,9	18,0	14,0	11,8
50 $\mu\text{m}/\text{h}$	13,0	12,8	13,8	36,0	28,0	23,6
75 $\mu\text{m}/\text{h}$	19,5	19,2	20,7	54,0	42,0	35,4
100 $\mu\text{m}/\text{h}$	26,0	25,6	27,6	72,0	56,0	47,2

Todas las áreas superficiales calculadas están en un intervalo aceptable. El tamaño de los sistemas de microdepósitos con membrana se puede reducir todavía a través de la utilización de membranas más finas o bien de membranas con un contenido más elevado de VA, pero entonces también el control de la cesión de la sustancia activa a través de la membrana es menor efectivo.

Por lo tanto, los sistemas de microdepósitos muestran proporciones de permeación muy buenas que conducen, para fines de comparación, sin membranas de control a TTS pequeños en cuanto a las áreas superficiales y agradables. Al mismo tiempo es absolutamente imposible un peligro del paciente a través de una absorción demasiado alta de la sustancia activa debido a una fuga.

En los sistemas de microdepósitos con membranas, a través del control de la membrana, que limita la cesión de la sustancia activa, resultan tamaños de emplaste mayores, pero siempre todavía aceptables.

En general, por lo tanto, los sistemas de microdepósitos para fentanilo y los derivados análogos a fentanilo, representan, en lo que se refiere a la comodidad de uso y la seguridad del paciente, un avance significativo frente al estado conocido de la técnica.

Los siguientes ejemplos de realización describen la fabricación de sistemas de microdepósitos con y sin membranas.

Ejemplo comparativo 1

Sistema de microdepósitos con 1,3-butandiol como líquido, formulación A

Si disolvió 1 g de base de fentanilo en 1,3-butandiol espesado con 9 g de hidroxipropilcelulosa al 3%. A esta solución se añadieron 54,8 g de una solución al 73% de un adhesivo de silicona resistente a amina en n-heptano (BIO-PSA 4301, Dow Corning) y se dispersó la solución de sustancia activa con agitación rápida en la solución de adhesivo de silicona. La dispersión se revistió a continuación con un rascador sobre una lámina recubierta con adhesivo, la capa de protección (Scotchpak 1022, 3M), que debe retirarse posteriormente antes del uso, se recubrió con un espesor que, después de la retirada del n-heptano a través de secado en el transcurso de 15 minutos a 30°C, dio como resultado un peso del recubrimiento de 135 g/m^2 . La película seca se revistió a continuación con la capa de soporte impermeable a la sustancia activa (Scotchpak 1220, 3M) y a partir del laminado general resultante se estamparon los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos acabados.

ES 2 339 640 T3

Ejemplo comparativo 2

Sistema de microdepósitos con dipropilenglicol como líquido, formulación B

- 5 Si disolvió 1 g de base de fentanilo en 4,6 g de dipropilenglicol espesado con 4,6 g de hidroxipropilcelulosa al 2%. A esta solución se añadieron 30,5 g de una solución al 73% de un adhesivo de silicona resistente a amina en n-heptano (BIO-PSA 4301, Dow Corning) y se dispersó la solución de sustancia activa con agitación rápida en la solución de adhesivo de silicona. La dispersión se revistió a continuación con un rascador sobre una lámina recubierta con adhesivo, la capa de protección (Scotchpak 1022, 3M), que debe retirarse posteriormente antes del uso, se recubrió
- 10 con un espesor que, después de la retirada del n-heptano a través de secado en el transcurso de 15 minutos a 30°C, dio como resultado un peso del recubrimiento de 85 g/m². La película seca se revistió a continuación con la capa de soporte impermeable a la sustancia activa (Scotchpak 1220, 3M) y a partir del laminado general resultante se estamparon los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos acabados.

15 Ejemplo comparativo 3

Sistema de microdepósitos con transcutool como líquido, formulación C

- 20 Si disolvió 1 g de base de fentanilo en transcutool espesado con 3 g de etilcelulosa al 4%. A esta solución se añadieron 22 g de una solución al 73% de un adhesivo de silicona resistente a amina en n-heptano (BIO-PSA 4301, Dow Corning) y se dispersó la solución de sustancia activa con agitación rápida en la solución de adhesivo de silicona. La dispersión se revistió a continuación con un rascador sobre una lámina recubierta con adhesivo, la capa de protección (Scotchpak 1022, 3M), que debe retirarse posteriormente antes del uso, se recubrió con un espesor que, después de
- 25 la retirada del n-heptano a través de secado en el transcurso de 15 minutos a 30°C, dio como resultado un peso del recubrimiento de 65 g/m². La película seca se revistió a continuación con la capa de soporte impermeable a la sustancia activa (Scotchpak 1220, 3M) y a partir del laminado general resultante se estamparon los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

30 Ejemplo 4 - 6

Sistemas de microdepósitos con membranas, formulaciones D, E y F

- 35 La solución de un adhesivo de silicona resistente a amina (BIO-PSA 4301, Dow Corning) se revistió con un rascador sobre una lámina recubierta con adhesivo (Scotchpak 1022, 3M) en un espesor que después de la retirada del n-heptano a través de secado en el transcurso de 15 minutos a 30°C, dio como resultado un peso del recubrimiento de 20 g/m². La película seca se revistió con la membrana (EVA, 50 µm, 9% VA, 3M).

- 40 De los laminados según los Ejemplos 1 a 3 se retiró la capa de protección y el laminado, que estaba constituido por la capa que contiene la sustancia activa y la capa de soporte, se revistió sobre esta membrana. A partir del laminado general resultante (formulaciones D, E y F) se estamparon entonces los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos acabados.

- 45 Los elementos representados en las figuras tienen el siguiente significado:

1 = Capa de soporte

2 = Capa que contiene sustancia activa con microdepósitos

50 3 = Microdepósitos

4 = Membrana de control

55 5 = Capa de contacto con la piel

6 = Capa de protección removible

60

65

REIVINDICACIONES

1. Sistema Terapéutico Transdérmico (TTS) con seguridad elevada con respecto a una administración imprevista de una sobredosis de sustancia activa, que comprende una capa de soporte impermeable a la sustancia activa, una capa que contiene sustancia activa, en la que la sustancia activa es fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo y/o alfentanilo y/o una sal de fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo y/o alfentanilo, y en el que la capa que contiene sustancia activa comprende un polímero o una mezcla de polímeros con microdepósitos dispersados en ella, una capa de membrana que sigue sobre el lado de la piel, que está constituida por un copolímero de etileno - acetato de vinilo o una lámina microporosa a base de polietileno o polipropileno, dado el caso una capa adhesiva que se conecta a continuación, y finalmente una capa de protección que debe retirarse antes del uso.
2. TTS de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la capa de membrana está constituida por un copolímero de etileno - acetato de vinilo con una porción de acetato de vinilo de 2 a 25% en peso, y presenta un espesor entre 20 y 150 μm .
3. TTS de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la porción de los microdepósitos en la capa que contiene sustancia activa alcanza hasta 40% en peso, con preferencia menos de 30% en peso.
4. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la capa de adhesivo es provista con una cantidad limitada de sustancia activa, que se cede a la piel después de la aplicación de una manera no controlable por la membrana.
5. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el polímero o la mezcla de polímeros están seleccionados a partir del grupo de los poliisobutilenos y siliconas.
6. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el polímero es un polisiloxano resistente a amina.
7. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque los microdepósitos contienen un líquido.
8. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la sustancia activa está presente totalmente disuelta en los microdepósitos.
9. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque los microdepósitos poseen un diámetro medio de 5 a 50 μm .
10. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque al menos el 50% de la sustancia activa contenida en el TTS está contenido en los microdepósitos.
11. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el líquido contiene dipropilenglicol, dietilenglicol monoetiléter, dietilenglicol dietiléter, dietilenglicol monometiléter, dietilenglicol dime-tiléter, 1,3-butandiol, 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, 2-pirrolidona o N-metilpirrolidona o una combinación de ellos.
12. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el líquido contiene un aditivo que eleva la viscosidad, con preferencia etilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.
13. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la concentración de la sustancia activa en la capa que contiene sustancia activa está por debajo de 5% en peso, con preferencia por debajo de 4% en peso.
14. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el peso específico de la capa que contiene sustancia activa está entre 30 y 300 g/m^2 .
15. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la capa que contiene sustancia activa incluye adicionalmente una sustancia (mejoradora) que mejora la proporción de permeación a través de la piel humana.
16. TTS de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado** porque la sustancia que mejora la proporción de permeación a través de la piel humana pertenece al grupo de los ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos o ésteres de glicerina.
17. TTS de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque posee una membrana de 50 μm de espesor de un copolímero de etileno - acetato de vinilo con una porción de acetato de vinilo de 9% en peso.

ES 2 339 640 T3

18. Procedimiento para la fabricación de un Sistema Terapéutico Transdérmico (TTS) que comprende una capa de soporte impermeable a la sustancia activa, una capa que contiene sustancia activa, y una capa de protección que debe retirarse antes del uso, en el que la capa que contiene sustancia activa comprende un polímero o una mezcla de polímeros con microdepósitos líquidos dispersables en ella, **caracterizado** porque

- a) la sustancia activa fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo y/o alfentanilo y/o una sal de fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo y/o alfentanilo se disuelve en un líquido que forma los microdepósitos,
- b) la solución de la etapa a) se dispersa en la solución de un polímero o de una mezcla de polímeros,
- c) un sustrato adecuado es recubierto con la dispersión obtenida en la etapa b),
- d) por medio de secado se elimina el disolvente del polímero o de la mezcla de polímeros, de manera que el líquido que forma los microdepósitos no es retirado o solamente en una parte reducida, y
- e) la capa que contiene sustancia activa fabricada en la etapa d) es revestida con una membrana.

19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque el disolvente del polímero o de la mezcla de polímeros posee una temperatura de ebullición, que está al menos 30°, con preferencia al menos 50° por debajo de la temperatura de ebullición del líquido que forma los microdepósitos.

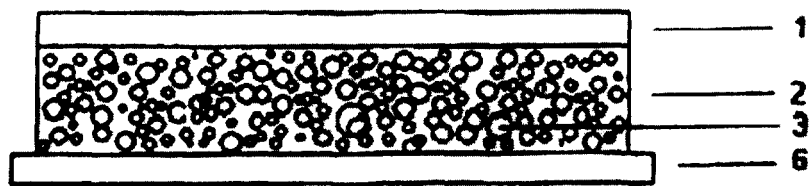


FIG. 1

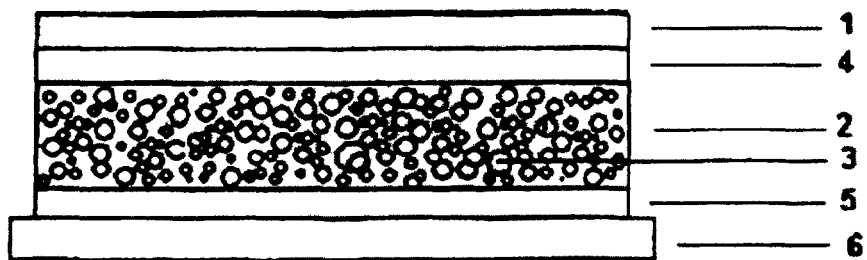


FIG. 2

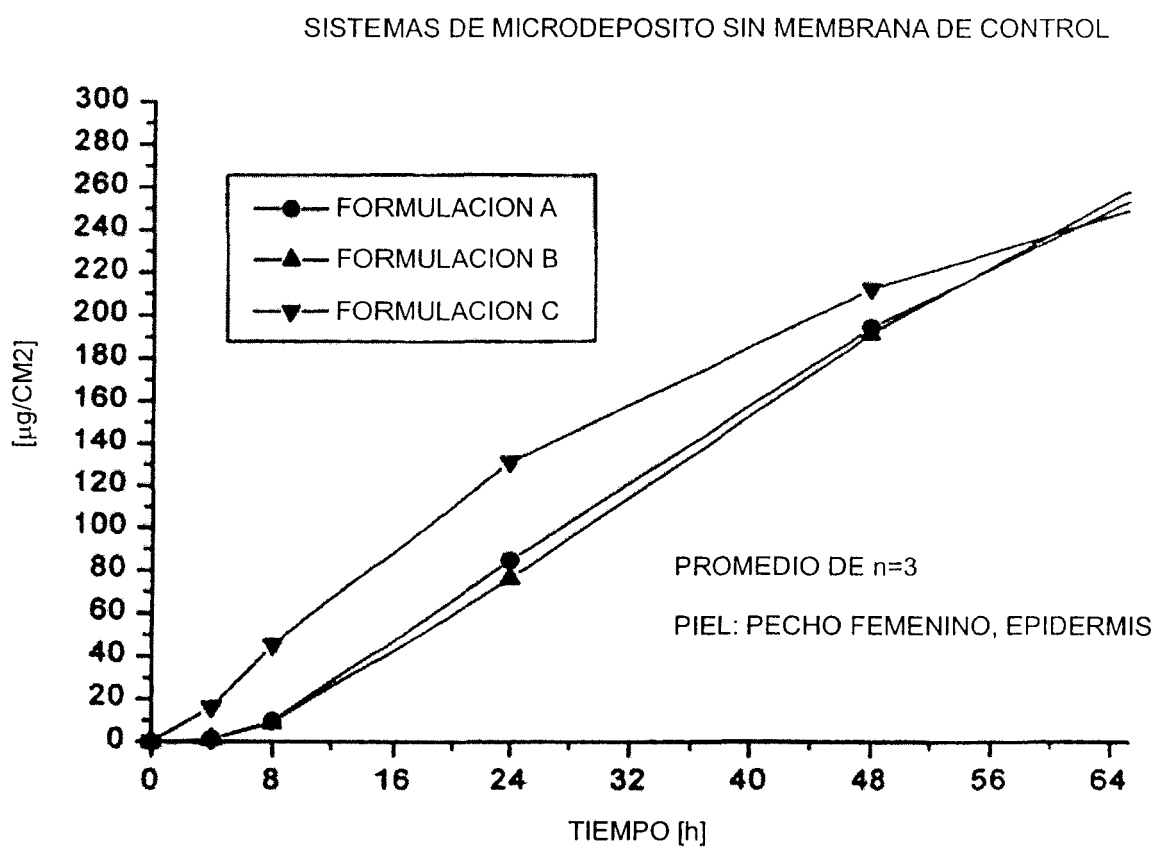


FIG. 3

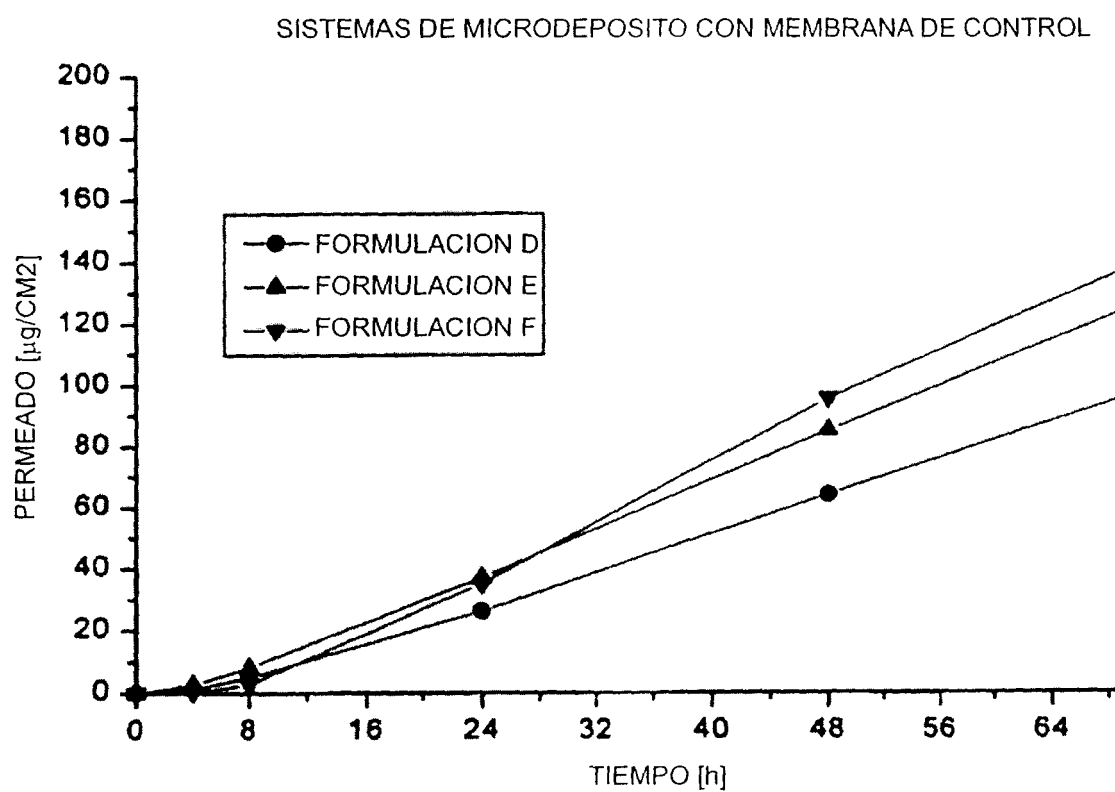


FIG. 4