



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 895**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05815696 .9**
96 Fecha de presentación : **21.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1814531**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

54 Título: **Sistemas de administración transdérmica.**

30 Prioridad: **21.10.2004 US 621123 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.10.2010

73 Titular/es: **DURECT CORPORATION**
2 Results Way
Cupertino, California 95014-4166, US

72 Inventor/es: **Yum, Su li y**
Theeuwes, Felix

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 346 895 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

Sistemas de administración transdérmica.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere, en general, a sistemas de administración transdérmica y, más particularmente, a sistemas de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel. Los sistemas de administración transdérmica pueden usarse para administrar sufentanilo a un individuo durante un periodo de tiempo prolongado para proporcionar un efecto analgésico.

Antecedentes de la invención

Muchas medicaciones se usan para el tratamiento del dolor, que varía desde los compuestos sin receta médica bien conocidos, tales como aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno y otros compuestos antiinflamatorios no esteroideos, hasta las nuevas entidades químicas desarrolladas recientemente tales como compuestos inhibidores de ciclooxigenasa II. Los opiáceos en diversas formas, incluyendo opio, heroína y morfina, que proceden de la amapola del opio, tienen propiedades analgésicas muy poderosas. Los opiáceos se han usado ampliamente para anestesia, así como para el tratamiento del dolor, especialmente cuando el dolor es muy grave. Además de estos opiáceos naturales, muchos opioides sistémicos se han sintetizado desde entonces, incluyendo metadona, fentanilo y congéneres de fentanilo tales como sufentanilo, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, etc. De los opioides, la morfina es aún el fármaco de elección para el tratamiento del dolor, al menos en parte debido a su bajo coste, la capacidad del fármaco para proporcionar alivio del dolor de diversos orígenes y la vasta experiencia con este fármaco. A pesar de sus ventajas terapéuticas y la vasta experiencia con el fármaco, muchos expertos en el tratamiento del dolor creen que la morfina y otros opioides se prescriben a la baja para pacientes que requieren terapia para el dolor a largo plazo.

Una razón para esta prescripción a la baja es el riesgo de los efectos secundarios asociados con la administración a largo plazo de los opioides en general, tales como el desarrollo de tolerancia opiácea, dependencia, estreñimiento y/u otros efectos secundarios indeseables (véase, por ejemplo, Moulin *et al.* (1992) Can Med. Assoc. J. 146:891-7). Los pacientes que desarrollan tolerancia opioide requieren dosis aumentadas para conseguir un efecto analgésico satisfactorio y el riesgo de desarrollar efectos secundarios indeseables adicionales tales como depresión respiratoria, que puede ser amenazante para la vida. La dependencia física, que está relacionada con factores tales como la dosis administrada y la duración del periodo administrado, generalmente esto puede resolverse interrumpiendo la administración de opioides que a su vez da como resultado el comienzo de síntomas de abstinencia muy dolorosos. Otros efectos secundarios que pueden estar asociados con la administración de opioides incluyen un reflejo reducido de la tos, espasmos bronquiales, náuseas, vómitos, vasodilatación periférica, hipotensión ortoestática, impacto vagal sobre el corazón, contracción de los músculos lisos (esfínteres), motilidad peristáltica reducida en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento), retención urinaria, cambios en la regulación de la temperatura corporal y en el patrón de sueño y liberación de histamina, adrenalina, y hormona antidiurética. Los efectos negativos sobre la función respiratoria impactan especialmente sobre pacientes postoperatorios, que son particularmente susceptibles de depresión de la función respiratoria. Incluso cuando las preocupaciones respecto de los efectos secundarios podrían tener más peso, debido a la importante necesidad de alivio del dolor como en pacientes terminalmente enfermos, muchos doctores aún evitan prescribir opioides debido a preocupaciones de abuso por un exceso de medicación por otros que estén en contacto con el paciente, o incluso que su prescripción frecuente del fármaco podría conducir a investigación criminal.

Además de las desventajas indicadas anteriormente respecto a los opioides en general, la propia morfina se ha asociado con efectos secundarios particulares, en ocasiones tan graves que hacen que la terapia sea intolerable, especialmente para pacientes que están experimentando una terapia para el dolor a largo plazo o que requieren altas dosis de medicación para obtener alivio. Algunos de estos efectos secundarios asociados con el uso de morfina, particularmente a altas dosis, incluyen náuseas, vómitos y estreñimiento grave. Además, Sjorgen *et al.* (1994 Pain 59:313-316) han informado sobre el fenómeno de hiperalgesia (aumento de la respuesta a ciertos estímulos que normalmente no son dolorosos), alodinia (sensación de dolor sentida cuando el estímulo normalmente no es doloroso) y mioclonías asociadas con el uso de morfina. Por lo tanto, se ha hipotetizado que la morfina y sus metabolitos pueden inducir dicha sensibilidad anormal.

El fentanilo y sus congéneres se desarrollaron originalmente como agentes anestésicos y generalmente se usan en Estados Unidos para los fines limitados de administración intravenosa en anestesia general equilibrada, o como un anestésico primario o, en el caso de sufentanilo, para administración epidural durante el parto y alumbramiento. Sin embargo, estos fármacos también tienen propiedades analgésicas potentes y son de varios cientos a varios miles de veces más potentes que la morfina, dependiendo del congener particular. Unos pocos estudios han sugerido, de hecho, que fentanilo y sus congéneres pueden usarse en lugar de morfina, debido a su mayor potencia y sus menores efectos secundarios relativos a morfina (véase, por ejemplo, Sjorgen *et al.* (1994) 59:313-316). El fentanilo y sus congéneres, sin embargo, son más difíciles de administrar que la morfina, puesto que no se absorben por vía oral, son extremadamente potentes (requiriendo una dosificación exacta, muy precisa de pequeñas cantidades) y tienen semividas muy cortas en el cuerpo, requiriendo de esta manera una dosificación frecuente. Por estas razones, los métodos convencionales para administración de analgésicos opioides se consideran inadecuados para satisfacer estos requisitos de administración.

Por ejemplo, el fentanilo se ha administrado en pequeñas dosis intravenosas individuales, pero este método de administración, aparte de ser poco práctico para la terapia a largo plazo, da como resultado una corta duración de la acción y una rápida recuperación, debido a una redistribución en los almacenes grasos y una disminución rápida de la concentración en plasma. Aunque la infusión subcutánea de fentanilo y sufentanilo se ha sometido a experimentación en una base limitada, dichos métodos de infusión son poco prácticos como terapias para el dolor a largo plazo. Por ejemplo, la administración subcutánea de fentanilo y sufentanilo se ha usado como terapia alternativa en un pequeño número de paciente que sufrían efectos secundarios significativos asociados con la administración de morfina. Paix *et al.* (1995) Pain 63:263-9. En estas terapias, el fármaco se infundió en el espacio subcutáneo a concentraciones de fármaco relativamente bajas y a velocidades volumétricas relativamente altas (por ejemplo, del orden de 3 ml/día a 40 ml/día) a través de un accionador de jeringa externo. Estos enfoques de tratamiento tienen diversas desventajas principales que les hacen poco prácticos para la terapia a largo plazo. En primer lugar, proporcionar el fármaco desde una fuente externa afecta negativamente a la movilidad del paciente y, por lo tanto, no es conveniente para pacientes ambulatorios, aumenta el riesgo de infecciones en el sitio de administración subcutáneo y proporciona una oportunidad para que el fármaco se desvíe a usos ilícitos. En segundo lugar, la infusión de grandes volúmenes de fluido puede dar como resultado el daño del tejido, o edema, en el sitio de infusión. Además, la capacidad de absorción del espacio subcutáneo limita el volumen de fluido que puede administrarse y esta limitación volumétrica a su vez puede limitar la cantidad de fármaco que puede administrarse.

Como una alternativa a los métodos convencionales para administrar analgésicos opioides, se han desarrollado tecnologías de parche transdérmico y tecnologías de implante de liberación controlada. Por ejemplo, un parche transdérmico de fentanilo está disponible en el mercado (DURAGESIC®, Janssen Pharmaceutica Products, Titusville, NJ). El parche de fentanilo se proporciona como un producto para tres días, para aplicaciones de tratamiento del dolor, y está disponible en sistemas que contienen de 2,5 a 10 mg del agente de fentanilo. Aunque el producto ha alcanzado un éxito comercial significativo, limitaciones inherentes en la tecnología de parche transdérmico empleado por el producto lo hacen menos que ideal como alternativa a los sistemas convencionales. Más significativamente, el parche de fentanilo proporciona una velocidad ampliamente variable de administración de fentanilo a la piel durante el periodo de aplicación de tres días y, por lo tanto, hay una variación más significativa en la dosis de fentanilo administrado entre los pacientes. DURAGESIC® Fentanyl Transdermal System Package Insert, 2004. Por lo tanto, la dosificación del producto se valora para pacientes individuales en base al valor del flujo nominal (la cantidad media de fentanilo administrada a la circulación sistémica por hora a través de la piel como media).

Además, una bomba osmótica implantable de producto de sufentanilo está en la última fase de ensayo clínico (CHRONOGESIC®, Durect Corporation, Cupertino, CA). El producto de bomba de sufentanilo está adaptado para implante completo, típicamente en el espacio subcutáneo y, de esta manera, evita las limitaciones de variabilidad de administración observadas con los sistemas transdérmicos existentes, eliminando la necesidad de atravesar la barrera cutánea del cuerpo. La bomba de sufentanilo actualmente se proporciona como un producto para tres meses para tratamiento del dolor y se está ensayando con sistemas que contienen de 9 a 40 mg de agente de sufentanilo.

Sumario de la invención

Se proporcionan sistemas de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel en el que el sistema proporciona una alta velocidad de administración de sufentanilo a través de la piel, con un bajo grado concomitante de variabilidad en la administración, en el que el sistema proporciona un alto grado del control del sistema sobre la administración del agente de sufentanilo.

Es más particularmente un objeto de la invención proporcionar un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel, donde el sistema proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema y el flujo neto desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ y en el que el sistema no contiene un potenciador de permeación.

En un aspecto de la invención, el control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$, es al menos de aproximadamente del 50%, por ejemplo, al menos aproximadamente del 60%, por ejemplo, al menos aproximadamente del 65% o mayor. El control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse mediante numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. Por ejemplo, el control de la velocidad puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesiva, farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, o además, puede usarse una membrana de control de la velocidad para proporcionar control sobre la administración de sufentanilo desde el sistema.

Otro objeto de la invención, es proporcionar un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel. El sistema es un sistema de parche transdérmico de tipo matriz, e incluye una matriz adhesiva sensible a presión, que contiene el agente de sufentanilo, pero que no contiene un potenciador de permeación. Las propiedades adhesivas de la matriz se seleccionan de manera que el sistema tiene un tiempo de cizalla de aproximadamente 1 a 40 minutos, según se determina usando el ensayo de medición del tiempo de cizalla.

En un aspecto de la invención, la matriz adhesiva proporciona el control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema. En otros aspectos, el sistema se caracteriza por tener un flujo neto sustancialmente alto de sufentanilo desde el sistema. En este aspecto, ciertos sistemas proporcionan un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, por ejemplo, al menos aproximadamente $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$. En ciertos sistemas, el tamaño global del sistema de administración transdérmica se mantiene al mínimo, de manera que la matriz adhesiva tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente $1\text{-}10 \text{ cm}^2$.

Otro objeto más de la invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel que proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$, sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema de al menos aproximadamente el 50% mientras que aún permite un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, en el que el sistema no contiene un potenciador de permeación.

El control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$, sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema puede ser incluso mayor, por ejemplo, al menos aproximadamente el 60%, o al menos aproximadamente el 65%. En estos sistemas, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse mediante numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. De esta manera, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesiva, farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, o además, puede usarse una membrana de control de velocidad para proporcionar control sobre la administración de sufentanilo desde el sistema. A pesar de dicho alto grado de control del sistema en los sistemas de la presente invención, ciertos sistemas con capaces de proporcionar un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, mientras que otros sistemas adicionales pueden proporcionar un flujo neto de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, todos sin el uso de un potenciador de permeación.

Otro objeto adicional de la invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel, donde el sistema es capaz de proporcionar un alto flujo neto de sufentanilo desde los sistemas sin usar potenciadores de permeación, donde el coeficiente de variación en el flujo neto, $\left(\frac{\Delta J_N}{J_N}\right)$, es baja, manteniéndose a aproximadamente el 50% menor, y que cuando se aplica a un sujeto, proporciona un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

Estos sistemas de baja variabilidad pueden proporcionar adicionalmente un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema. Más particularmente, pueden ser capaces adicionalmente de proporcionar un control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$, sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema de al menos aproximadamente el 50%, aunque aún proporcionan un grado muy bajo de variabilidad en el flujo neto del sistema. En ciertos sistemas, el control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$, sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema puede ser incluso mayor, por ejemplo, al menos aproximadamente el 60%, o al menos aproximadamente el 65%. El control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse por numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. De esta manera, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesiva, farmacéuticamente aceptable, y/o una membrana de control de velocidad. A pesar de dicho bajo grado de variabilidad en el flujo neto de los sistemas de la presente invención, los sistemas pueden ser capaces de proporcionar un flujo neto aún mayor de sufentanilo desde los sistemas a través de la piel, del orden de al menos aproximadamente $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, mientras que otros pueden proporcionar un flujo neto de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, todos ellos sin el uso de un potenciador de permeación.

Otro objeto adicional de la invención es proporcionar un sistema de pequeño tamaño que pueda usarse para inducir y mantener la analgesia durante 3 o más días cuando se aplica a un sujeto, donde la eficacia de administración al final del periodo terapéutico es al menos de aproximadamente el 50%, más preferiblemente aproximadamente del 60%, y más preferiblemente del 70%, es decir, hasta aproximadamente el 70% del sufentanilo se administra al sujeto durante el transcurso de tres días. Dicho sistema incluye un depósito que contiene una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener la analgesia durante 3 o más días cuando se aplica a un sujeto. El depó-

sito puede ser una matriz adhesiva o no adhesiva, y tiene un espesor en seco, no hidratado, de aproximadamente 31,8 a 127 μm (1,25 a 5 mils). El sistema proporciona una eficacia de administración (de fármaco) de hasta al menos aproximadamente el 70% del sufentanilo desde el depósito al final de los 3 o más días de aplicación a un sujeto.

5

El depósito puede contener una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener la analgesia durante 5 o más días cuando se aplica a un sujeto, mientras que mantiene una eficacia de administración de al menos aproximadamente el 70% al final de los 5 días. Otros sistemas adicionales incluyen un depósito que contiene una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener la analgesia durante 7 o más días cuando se aplican a un sujeto, mientras que mantienen una eficacia de administración de al menos aproximadamente el 70% al final de los 7 días. En ciertos otros sistemas, la eficacia de administración es al menos del 80% al final del periodo de aplicación. Se prefiere que el tamaño del sistema global de los presentes sistemas de administración transdérmica de alta eficacia se minimice tanto como sea posible. Por consiguiente, los sistemas de alta eficacia pueden incluir un depósito que tenga un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente 1-10 cm^2 . En otros aspectos adicionales más, los sistemas de alta eficacia tienen un volumen de depósito sustancialmente pequeño, como por ejemplo, un volumen de aproximadamente 0,2 ml o menor. En ciertos sistemas, el depósito tiene un volumen de aproximadamente 0,0025 a 0,154 ml.

Otro objeto de la invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica monolítico, donde el sufentanilo está contenido en una matriz adhesiva adherida a una capa de refuerzo. Por consiguiente, se proporciona un sistema de administración transdérmica monolítico para administrar sufentanilo a través de la piel. El sistema puede incluir una matriz adhesiva sensible a presión que contiene sufentanilo en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en la matriz. Cuando este sistema se aplica a un sujeto, el sistema proporciona un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante, de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ durante al menos 24 horas. Este sistema no incluye un potenciador de permeación o membrana de control de velocidad. Una característica de la invención es que los sistemas son capaces de proporcionar dichos sistemas de alto flujo neto que no emplean un potenciador de permeación o una membrana de control de velocidad y que aún pueden dar un rendimiento de alto nivel, donde tras conseguir condiciones de estado estacionario, el sistema proporciona, al menos un perfil de velocidad de liberación de primer orden, de manera que el sistema consigue una liberación de orden sustancialmente cero para proporcionar un flujo en estado estacionario constante de sufentanilo desde el sistema durante un periodo de tiempo prolongado. En ciertos sistemas, el sistema proporciona un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ durante al menos aproximadamente 36 horas.

35

Ciertos sistemas también son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, aún mayor de sufentanilo desde el sistema a través de la piel, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ en algunos sistemas, o incluso de aproximadamente 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ en otros sistemas. En ciertos sistemas, el tamaño global del sistema de administración transdérmica se mantiene al mínimo, de manera que la matriz adhesiva tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente 1-10 cm^2 .

40

Otro objeto adicional de la invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica monolítico para administrar sufentanilo a través de la piel. Los sistemas de la invención pueden incluir una matriz adhesiva sensible a presión que contiene sufentanilo en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en la matriz y, cuando se aplica a un sujeto, el sistema proporciona un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ y el sistema proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema, aunque el sistema no incluye un potenciador de permeación o una membrana de control de velocidad. En estos sistemas, el sufentanilo se proporciona como un depósito y, de esta manera, está presente en el sistema en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en el sistema, de manera que habrá sufentanilo tanto disuelto como no disuelto en el sistema.

50

En un aspecto de la invención, el control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$, sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema es de al menos aproximadamente el 50%, aunque aún proporciona una velocidad sustancialmente alta de flujo neto desde el sistema. En ciertos sistemas, el control de la velocidad de la forma de dosificación,

55

$\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$, sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema puede ser aún mayor, por ejemplo, al menos aproximadamente

60

del 60%, o al menos aproximadamente del 65%. El control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse por numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. De esta manera, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesivo farmacéuticamente aceptable y/o una membrana de control de velocidad. A pesar de no incluir un potenciador de permeación o membrana de control de velocidad, ciertos sistemas son capaces de proporcionar un flujo neto aún mayor de sufentanilo desde el sistema a través de la piel del orden de aproximadamente 1,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, mientras que otros pueden proporcionar un flujo neto de aproximadamente 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

65

Otro objeto adicional de la invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel de un sujeto vivo, en el que el sistema proporciona una velocidad de administración sustancialmente constante de sufentanilo durante un periodo de administración de aplicación individual de al menos aproximadamente 48 horas y la velocidad de administración constante es suficiente para establecer y mantener una concentración de sufentanilo en plasma que tiene una proporción de mínima a máxima de aproximadamente 1,8 o menor durante el periodo de administración pertinente.

En un aspecto de la invención, la velocidad de administración de sufentanilo desde el sistema de administración transdérmica es sustancialmente de orden cero. La velocidad de administración de sufentanilo puede caracterizarse por una disminución o aumento total de aproximadamente el 5 al 6% durante el periodo de administración y, preferiblemente, la velocidad de administración de sufentanilo se caracteriza por un aumento o disminución sustancialmente cero en total durante el periodo de administración. Los sistemas de administración transdérmica presentes son capaces de proporcionar una velocidad de administración en el estado estacionario de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/h}$ a $10 \mu\text{g/h}$, y el periodo de administración es al menos de aproximadamente 48 horas a 7 días. En ciertas realizaciones, el flujo neto desde el sistema a través de la piel es de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$ y el sistema no contiene un potenciador de permeación. En otros aspectos de la invención, el sistema tiene un tiempo de cizalla de aproximadamente 1 a 40 minutos según se determina usando el ensayo de medición del tiempo de cizalla. En otros aspectos adicionales, el sistema proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación (J_N/J_D) sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema de al menos aproximadamente el 50% y un flujo neto desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$. En otros aspectos, el sistema proporciona un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$, con un coeficiente de variación ($\Delta J_N/J_N$) de aproximadamente el 50% menor o el sistema es un sistema monolítico que comprende una matriz adhesiva sensible a presión que contiene sufentanilo en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en la matriz, y el presente sistema proporciona un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$ durante al menos aproximadamente 24 horas. En otros aspectos más, el sistema es un sistema monolítico que incluye una matriz adhesiva sensible a presión que contiene el agente activo de sufentanilo en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en la matriz, y el sistema proporciona un flujo neto desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$, en el que un control de la dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema se proporciona mediante el propio sistema. Preferiblemente, los sistemas descritos anteriormente no incluyen un potenciador de permeación o una membrana de control de velocidad.

Una ventaja de la presente invención es que los sistemas de administración transdérmica son capaces de proporcionar analgesia sostenida en un sujeto durante de 3 a 7 días. Una ventaja adicional de la invención es que los sistemas se construyen fácilmente para proporcionar cualquier número de dosificaciones y tamaños diferentes y, adicionalmente, son capaces de proporcionar características y perfiles de liberación farmacológicos preferentes. Otra ventaja adicional de la invención es que el control del sistema proporcionado por los sistemas permite un control máximo sobre las concentraciones en plasma de sufentanilo administrado y, por lo tanto, sobre el efecto terapéutico.

Estos y otros objetos y ventajas de la presente invención se le ocurrirán fácilmente al practicante habitual tras leer la presente descripción y la memoria descriptiva.

Específicamente, la presente invención proporciona un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel de un sujeto vivo, comprendiendo dicho sistema una matriz adhesiva sensible a presión que comprende:

- sufentanilo; y
- una mezcla de: (i) un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 450.000 a 2.100.000; y (ii) un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 1.000 a 450.000; en el que dicho sistema proporciona una velocidad de administración sustancialmente constante de sufentanilo durante un periodo de administración de aplicación única de al menos aproximadamente 48 horas y dicha velocidad de administración constante es suficiente para establecer y mantener una concentración de sufentanilo en plasma que tiene una proporción de mínima a máxima de aproximadamente 1,8 o menor durante dicho periodo de administración.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 presenta una vista en sección transversal a través de un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la presente invención.

La Figura 2 presenta una vista en sección transversal a través de otro sistema de administración transdérmica de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 presenta una representación esquemática de un proceso de fabricación para producir un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la presente invención.

ES 2 346 895 T3

La Figura 4 representa los resultados del Ejemplo 1 del estudio de flujo en la piel *in vivo* usando un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la presente invención.

Las Figuras 5A y 5B representan los resultados del Ejemplo 2 del estudio de flujo del sistema *in vitro* usando un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la presente invención.

La Figura 6 representa los resultados del Ejemplo 3 del estudio farmacocinético usando un sistema de administración transdérmica que tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de 1,42 cm².

La Figura 7 representa los niveles en plasma de sufentanilo medidos del Ejemplo 4 para los sujetos de ensayo que llevan sistemas de administración transdérmica “finos”.

La Figura 8 representa los niveles en plasma de sufentanilo medidos para el Ejemplo 4 para los sujetos de ensayo que llevan sistemas de administración transdérmica “gruesos”.

La Figura 9 representa los niveles en plasma de sufentanilo promedio para los cuatro grupos de ensayo del Ejemplo 4.

La Figura 10 representa los datos de liberación acumulada *in vitro* (con recubrimiento transpirable) obtenidos en el Ejemplo 5 del estudio CIVIV, usando sistemas de administración transdérmica “grueso” y “fino” de 2 y 8 cm².

La Figura 11 representa los datos de entrada *in vivo* obtenidos en el estudio CIVIV del Ejemplo 5 usando los sistemas de administración transdérmica “grueso” y “fino” de 2 y 8 cm².

La Figura 12 representa los datos de liberación acumulada *in vitro* e *in vivo* obtenidos en el estudio CIVIV del Ejemplo 5, usando los sistemas de administración transdérmica “grueso” y “fino” de 2 y 8 cm².

La Figura 13 representa los datos de liberación acumulada *in vitro* e *in vivo* obtenidos en el estudio CIVIV del Ejemplo 5, usando los sistemas de administración transdérmica “grueso” y “fino” de 2 cm².

La Figura 14 representa los datos de liberación acumulada *in vitro* e *in vivo* obtenidos en el estudio CIVIV del Ejemplo 5, usando los sistemas de administración transdérmica “grueso” y “fino” de 8 cm².

Descripción detallada de la invención

Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que esta invención no está limitada a los materiales o parámetros de proceso ejemplificados particularmente que, por supuesto, pueden variar. Debe entenderse también que la terminología usada en este documento es con el fin de describir realizaciones particulares de la invención únicamente y no pretende ser limitante.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento, se mencionen antes o después, se incorporan a este documento por referencia en su totalidad.

Debe observarse que, como se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “uno”, “una”, “el” y “la” incluyen los referentes plurales, a menos que el contenido dicte claramente otra cosa. De esta manera, por ejemplo, la referencia a “un polímero” incluye una mezcla de dos o más de dichas moléculas, la referencia a “un disolvente” incluye una mezcla de dos o más de estas composiciones, la referencia a “un adhesivo” incluye mezclas de dos o más de dichos materiales, y similares. Además, cuando se proporciona un intervalo especificado en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, el uso del modificador “aproximadamente” se aplica a todos los valores o cantidades especificados por el intervalo. De esta manera, la expresión “aproximadamente el 1-12% en peso” significa “aproximadamente del 1 a aproximadamente el 12% en peso”, y la expresión “1-10 cm²” significa “aproximadamente de 1 a aproximadamente 10 cm²” y similares.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel.

Un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel se sugirió por primera vez en 1984 en la Patente de Estados Unidos N° 4.588.580 de Gale *et al.* La patente de Gale *et al.* reivindica la tecnología de parche transdérmico empleada en el producto de parche transdérmico de fentanilo DURAGESIC® comercial. En el transcurso de los siguientes veinte años, se han presentado literalmente cientos de otras solicitudes de patente relacionadas con un amplio espectro de la tecnología de administración transdérmica, diseño de parches transdérmicos y componentes y técnicas de administración transdérmica. Un gran número de estas nuevas solicitudes de patente, al igual que la patente de Gale *et al.*, han incluido las sugerencias de un parche de sufentanilo, aunque estas sugerencias se proporcionan a modo de inclusión del agente de sufentanilo en una larga lista de fármacos, en lugar de proporcionar una descripción que posibilite cómo diseñar realmente un sistema de sufentanilo apropiado. Sin embargo, a pesar de los veinte años de dichas sugerencias, nunca ha habido un parche de sufentanilo que se haya llevado a ensayo clínico.

La ausencia manifiesta de los sistemas transdérmicos de sufentanilo en escenarios clínicos y de investigación y desarrollo farmacéutico, a pesar tanto del éxito comercial del parche de fentanilo como de las constantes sugerencias de la bibliografía de patentes, puede atribuirse a numerosas características relacionadas con la administración transdérmica en general y a los agentes de sufentanilo específicamente, estando todas estas características bien reconocidas en la técnica transdérmica. Inicialmente, todos los sistemas de administración transdérmica deben superar la barrera natural de la absorción percutánea de un agente, función de barrera que proporciona la piel de forma natural. Las propiedades físicas y químicas de cualquier agente particular afectan al grado en que el agente puede moverse a través de la barrera de la piel (la epidermis) por absorción percutánea y, de esta manera, los agentes pueden caracterizarse por su permeación de la piel o permeabilidad epidérmica. Los agentes que presentan un alto grado de permeación cutánea son buenos candidatos para los sistemas de administración transdérmica, mientras que los agentes que presentan un bajo grado de permeación cutánea generalmente no se consideran buenos candidatos.

Hay también un grado muy alto de variabilidad en la permeabilidad de la piel humana para cualquier agente particular. De hecho, se sabe que la permeabilidad de la piel difiere ampliamente según la zona (por ejemplo, la piel del muslo tendrá una permeabilidad diferente que la piel del pecho, y ambas diferirán de la piel del brazo), el individuo (por ejemplo, la piel de diferentes individuos tendrá diferente permeabilidad) e incluso el sitio específico dentro de la misma zona (por ejemplo, la piel de diferentes sitios en un antebrazo del individuo particular tendrá diferente permeabilidad). Shaw *et al.* (1991) en *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin*, Segunda Ed., págs. 1447-1479, Goldsmith, L. A. Ed., Oxford University Press, Oxford, RU. Estas varianzas indican que son tan altas como el 70%. Por consiguiente, no es ya solo un asunto de superar la barrera cutánea, sino que los diseños de sistemas de administración transdérmica deben tener en cuenta también una amplia varianza en el grado en el que el agente es capaz de atravesar la piel.

Otra característica inherente en los sistemas de administración transdérmica está relacionada con la relación entre el área superficial de la piel en la que el sistema libera el agente (superficie diana o interfaz de liberación del fármaco) y la cantidad de agente que puede administrarse desde el sistema. Los sistemas de administración transdérmica deben mantener un contacto íntimo con la superficie diana a lo largo de toda la duración del tratamiento. Por consiguiente, hay un límite superior *de facto* en el tamaño de cualquier sistema transdérmico dictado por el tamaño para el que un parche dado será susceptible de levantarse y desprenderse desde la superficie diana como respuesta a una flexión y movimiento normales de individuo. Un tamaño de parche transdérmico razonable generalmente tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente 40 cm² o menor. Sin embargo, la restricción del tamaño de un sistema de administración transdérmica de esta manera limita la cantidad de agente que puede administrarse desde ese sistema. Por consiguiente, los agentes con una mala permeabilidad de la piel generalmente requieren tamaños de parche más grandes para llevar las velocidades de administración de agentes a niveles aceptables.

Con respecto a las características del propio agente de sufentanilo, se sabe que el sufentanilo tiene una potencia muy alta, que se informa que es de 7,5 - 15 veces más potente que fentanilo. Véase la Patente de Estados Unidos N° 4.588.580 de Gale *et al.* El sufentanilo también tiene un índice terapéutico relativamente estrecho y, debido a su potencia muy alta, producirá efectos secundarios altamente indeseables tras la sobredosis, que pueden conducir a la muerte. Se informa también que el sufentanilo tiene una permeabilidad de la piel extremadamente baja, por ejemplo, en la patente de Gale *et al.* se observó que fentanilo tenía una permeabilidad de la piel baja y que el sufentanilo tenía una permeabilidad aún menor que fentanilo, y en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US 2003/0026829 de Venkatraman *et al.*, se observó también que sufentanilo es del 50 al 75% menos permeable que fentanilo en la piel. Por consiguiente, el experto en administración transdérmica se enfrenta con elecciones en conflicto cuando considera el diseño de un sistema de administración transdérmica de sufentanilo. Sería de esperar que la cantidad de sufentanilo que puede administrarse desde un sistema dado fuera extremadamente baja, debido a la mala permeabilidad de la piel de sufentanilo. Eso sugiere, a su vez, que deben emplearse técnicas para aumentar la permeabilidad de la piel de sufentanilo como por ejemplo, usando potenciadores de permeación para aumentar la administración hasta una velocidad suficiente para ajustarse dentro del estrecho índice terapéutico para sufentanilo. Sin embargo, el perfil de efectos secundarios para sufentanilo sugiere justo lo opuesto, donde la posibilidad de sobredosis conduciría al diseño de un sistema que tiene una velocidad de suministro restringida.

Cuando las consideraciones de diseño específicas para sufentanilo indicadas anteriormente se combinan con consideraciones tales como la necesidad de reducir el efecto de la variabilidad de la piel sobre el rendimiento del sistema de administración transdérmica, no hay la más mínima duda de que un sistema de administración transdérmica de sufentanilo eficaz no se ha desarrollado hasta ahora. El experto habitual se quedó con las preocupaciones sobre diseño analizadas anteriormente y los dos enfoques sugeridos para un sistema de sufentanilo transdérmico, que aparecieron en ambos extremos de un largo periodo de dos décadas y proporcionaban dos enfoques similares al problema. La primera sugerencia para un sistema de sufentanilo se proporcionó en la Patente de Estados Unidos N° 4.588.580 de Gale *et al.* En este documento, Gale *et al.* observaron la baja permeabilidad de la piel tanto de fentanilo como de sufentanilo. Las dos sugerencias para el diseño del sistema que proporcionaron Gale *et al.* eran proporcionar un sistema de tipo matriz que administraba el agente durante periodos continuos y que no tenía control de sistema (dependiendo, en lugar de la permeabilidad de la piel, de las velocidades de entrada de agente de control), o preferiblemente, proporcionar un sistema donde el propio sistema controle la velocidad máxima a la que el agente se administra a través de la piel. En el segundo diseño que proporciona el control del sistema, Gale *et al.* indican que es necesario aumentar sustancialmente el flujo del agente (fentanilo o sufentanilo) a través de la piel usando un potenciador de permeación cutánea. La segunda sugerencia de Gale *et al.* era usar el diseño del sistema de fentanilo transdérmico DURAGESIC®, donde un depósito del agente de fentanilo se proporciona con una membrana limitadora de la velocidad para proporcionar un

parche controlado al sistema. Se añade alcohol al depósito como un potenciador de permeación, sirviendo el alcohol para potenciar el flujo de fentanilo a través de la membrana limitadora de velocidad y aumentar la permeabilidad de la piel respecto a fentanilo. Este diseño seleccionado proporciona un sistema de administración transdérmica que es capaz de administrar el agente de fentanilo a velocidades aceptablemente altas (debido a la adición de un potenciador de permeación), aunque la administración neta es aún altamente variable, particularmente desde una perspectiva interindividual (DURAGESIC® Fentanyl Transdermal System Package Insert, 2004). Aunque dicha variabilidad de persona a persona puede ser aceptable en un sistema de fentanilo, es probable que no fuera aceptable en un sistema de sufentanilo, debido a consideraciones de seguridad. La otra alternativa sugerida por Gale *et al.*, es decir, un sistema que depende únicamente de la permeabilidad de la piel para controlar las velocidades de administración, igualmente tendría una variabilidad inaceptablemente alta para un sistema de sufentanilo.

El segundo enfoque sugerido para un sistema de administración transdérmica de sufentanilo se proporcionó casi 20 años después de Gale *et al.* en la Publicación de Patente de Estados Unidos US 2003/0026829 de Venkatraman *et al.* En este documento, Venkatraman *et al.* observaron la baja permeabilidad de la piel tanto de fentanilo como de sufentanilo y, en particular, informaron de que sufentanilo tiene del 50 al 75% menos de permeabilidad de la piel que el fentanilo. Se observó también que los agentes de fentanilo y sufentanilo requerían una manipulación cuidadosa, debido a sus perfiles de seguridad. El diseño del sistema que se sugiere para sufentanilo usa un sistema sub-saturado (donde el agente de sufentanilo está presente en una cantidad por debajo del límite de solubilidad del agente en el sistema seleccionado) de matriz monolítica, en el que el sistema no está controlado por la velocidad. Por consiguiente, sería de esperar que el sistema transdérmico de Venkatraman *et al.* administrara el agente de sufentanilo a una velocidad menor, que es proporcional al nivel de saturación del agente en el sistema, y que depende de la permeabilidad de la piel para controlar la velocidad de administración. Este enfoque, en general, es el primer enfoque sugerido por Gale *et al.*, es decir, un sistema no controlado por velocidad. Venkatraman *et al.* muestran que un sistema saturado (por ejemplo, un sistema de depósito) proporcionaría una mayor velocidad de administración aunque, independientemente de ello, debe seleccionarse su sistema sub-saturado. Una revisión de los datos *in vitro* relacionados con la administración de sufentanilo desde el sistema de Venkatraman *et al.* indica que proporciona un flujo neto bajo (para sistemas que contienen entre 2-11% de sufentanilo, el flujo neto varía de 0,1 a 0,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$), y adicionalmente que hay una variabilidad sustancial en la administración neta. Aquí de nuevo, se cree que aunque dicha variabilidad puede ser adecuada para un sistema transdérmico de fentanilo, no sería adecuado para un sistema de administración transdérmica de sufentanilo.

El solicitante se ha alejado sustancialmente de estos enfoques sugeridos en el pasado, y ahora ha desarrollado un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel, caracterizándose el sistema por tener un alto grado del control del sistema (control de la velocidad de la forma de dosificación) sobre la administración de sufentanilo desde el sistema, a pesar de tener también un flujo neto total alto desde el sistema a través de la piel con una variabilidad especialmente baja (coeficiente de variación). Los sistemas de administración actuales son sorprendentemente capaces de proporcionar estas características de rendimiento sin usar potenciadores de permeación.

A partir de Shaw *et al.* (1985) "Transdermal Dosage Forms", in Rate Control in Drug Therapy, (Prescott *et al.* eds), pág: 65-70, Churchill Livingstone, Edimburgo, se sabe que en un sistema de administración transdérmica controlado por velocidad, la relación entre el flujo neto (J_N), el flujo a través de la piel (J_S) y el flujo desde la forma de dosificación (J_D) puede darse mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{J_N} = \frac{1}{J_S} + \frac{1}{J_D}$$

(Fórmula I):

La relación entre la variabilidad en el flujo neto a través de la piel desde la forma de dosificación, $\frac{\Delta J_N}{J_N}$, la variabilidad en el flujo a través de la piel, $\frac{\Delta J_S}{J_S}$, y el grado de control de la velocidad de la forma de dosificación proporcionada por el sistema, que se define como $\frac{J_N}{J_D}$, puede representarse mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{\Delta J_N}{J_N} = \frac{\Delta J_S}{J_S} \left(1 - \frac{J_N}{J_D} \right).$$

(Fórmula II):

Como puede observarse a partir de las relaciones representadas por la Fórmula I y la Formula II, la capacidad de ejercer un alto grado de control de la velocidad de la forma de dosificación en un sistema de administración transdérmica puede eliminar sustancialmente el efecto de la variabilidad que el flujo a través de la piel puede tener sobre la variabilidad del flujo neto a través la piel desde la forma de dosificación. Los sistemas de administración transdérmica de la presente invención están diseñados para proporcionar un alto grado de control de la velocidad de la forma de dosificación. Por consiguiente, en una realización de la invención, se proporciona un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo través de la piel. El sistema proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema y un flujo neto desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$. El sistema no contiene un potenciador de permeación. En los sis-

temas particulares de la invención, el control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$, es al menos de

aproximadamente el 50%, por ejemplo, al menos aproximadamente el 60%, por ejemplo, al menos aproximadamente el 65% o mayor. El control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse mediante numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. Por ejemplo, el control de la velocidad puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesiva, farmacéuticamente aceptable, en la que los materiales usados para construir la matriz se seleccionan de manera que proporcionen el control sobre la administración del agente de sufentanilo desde el sistema de administración transdérmica. Como alternativa o además, puede usarse una membrana de control de la velocidad para proporcionar el control sobre la administración de sufentanilo desde el sistema.

En los presente sistemas de administración transdérmica, el agente de sufentanilo puede estar presente en el sistema en una cantidad de aproximadamente el 1-20 por ciento en peso, (%p), respecto al sistema total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1-20%p, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1-12%p. En ciertos sistemas, el sufentanilo se proporciona como un depósito y, de esta manera, está presente en el sistema en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en el sistema, de manera que habrá sufentanilo tanto disuelto como no disuelto en el sistema. En cualquier caso, los sistemas de administración transdérmica se proporcionan con suficiente cantidad del agente de sufentanilo para proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar el sufentanilo de aproximadamente 0,01 a $200 \mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto. Ciertos otros sistemas de la presente invención proporcionan un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a $20 \mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto, mientras que otros sistemas adicionales son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a $2 \mu\text{g}/\text{hora}$.

Los presentes sistemas de administración transdérmica contienen la cantidad suficiente de sufentanilo, de manera que pueden usarse para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 3 o más días cuando se aplican a la piel de dicho sujeto. Otros sistemas contienen una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 5 o más días, mientras que otros más contienen suficiente para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 7 o más días.

Los usos pretendidos de larga duración de los presentes sistemas de administración transdérmica confieren otras consideraciones de diseño a estos sistemas. Particularmente, los sistemas de administración transdérmica deben mantener un contacto íntimo con la superficie diana (superficie de interfaz de liberación del fármaco) durante la duración del tratamiento. Un sistema que tiene propiedades adhesivas insuficientes y/o que es demasiado rígido y no flexible, será susceptible de desplazarse de la superficie de la piel diana, interrumpiendo de esta manera, o al menos reduciendo, la velocidad pretendida de administración de sufentanilo desde el sistema. Un parche que sea demasiado grande también será susceptible de levantarse y desprenderse de la superficie diana como respuesta a una flexión y movimiento normales del individuo. Además, las propiedades adhesivas del sistema deben tener en cuenta los cambios en la hidratación de la piel debidos a la actividad diaria normal, tal como bañarse o ducharse, y transpiración debida a ejercicio o esfuerzo.

Por consiguiente, los materiales usados en la construcción de un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la presente invención se seleccionan para proporcionar un parche que tenga una distensión adecuada, es decir, una flexibilidad tal como para mantener el contacto entre la superficie diana de la piel y la interfaz de liberación del fármaco del sistema a través del movimiento normal, estirando y doblando el sitio de la piel. En aquellos sistemas de administración transdérmica que se proporcionan como un sistema monolítico de tipo matriz (donde el sufentanilo se mezcla con una composición de soporte de adhesiva, tal como un adhesivo sensible a presión, para proporcionar tanto una matriz de soporte para el sufentanilo, así como el medio para fijar el sistema a la superficie de la piel diana), el adhesivo se selecciona para que tenga un tiempo de cizalla dentro de un intervalo especificado de tiempos que se consideran adecuados para los presentes sistemas. Más particularmente, puede usarse un ensayo de medición del tiempo de cizalla para evaluar las propiedades adhesivas en un sistema de administración transdérmica monolítico construido de acuerdo con la presente invención. El ensayo de medición del tiempo de cizalla se realiza de la siguiente manera. Se proporciona una barra formada por una placa de acero. La barra se pone sobre una superficie horizontal y la cara de la barra se limpia usando un trapo empapado en alcohol apropiado (típicamente tres veces usando metanol) y se seca. Se proporciona un parche de muestra transdérmico que tiene una anchura de 1,3 cm (1/2"). Un primer extremo del parche de muestra se aplica a la superficie limpiada de la barra, de manera que el contacto con la barra es de 1,3

cm (1/2") x 1,3 cm (1/2") (la muestra se aplica a la superficie de 1,3 cm (1/2") desde la parte inferior de la barra). El segundo extremo del parche de muestra cuelga libremente por debajo de la barra. Se fija un soporte para peso en el extremo libre del parche de muestra. La barra se suspende después a una altura adecuada usando una estructura de soporte, de manera que la cara de la barra con el parche adherido esté completamente vertical. Se tiene cuidado de no conferir ninguna fuerza de desprendimiento sobre el parche de muestra durante este procedimiento de montaje. El ensayo se ejecuta entonces fijando cuidadosamente un peso de 100 gramos al soporte para peso en el extremo libre del parche de muestra y registrando el tiempo que tarda el parche de muestra en separarse completamente de la cara de la barra de ensayo vertical. Un tiempo de cizalla apropiado como se determina mediante el ensayo de medición del tiempo de cizalla indica que un sistema adhesivo de muestra tiene propiedades de adhesión a la piel adecuadas y propiedades de flujo en frío adecuadas. Un resultado de ensayo pasable para el ensayo de medición del tiempo de cizalla es entre 1 y 40 minutos. Los parches que se adhieren durante periodos más largos de tiempo, generalmente se adherirán demasiado fuertemente a la superficie de la piel, dando lugar a desplazamiento bajo la influencia del movimiento normal. Los parches que se adhieren durante periodos más cortos de tiempo no tendrán una adherencia adecuada para permanecer en su sitio. En las realizaciones preferidas, el sistema adhesivo debería tener un resultado del ensayo de medición del tiempo de cizalla entre aproximadamente 2 y 20 minutos, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 15 minutos.

Por consiguiente, en una realización de la invención, se proporciona un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel. El sistema es un sistema de parche transdérmico de tipo matriz e incluye una matriz adhesiva sensible a presión que contiene el agente de sufentanilo. El sistema no contiene un potenciador de permeación. Las propiedades adhesivas de la matriz se seleccionan de manera que el sistema tenga un tiempo de cizalla de aproximadamente de 1 a 40 minutos según se determine usando el ensayo de medición del tiempo de cizalla. En el presente sistema, la matriz adhesiva proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema. Los sistemas se caracterizan por tener un flujo neto sustancialmente alto de sufentanilo desde el sistema. En este aspecto, ciertos sistemas proporcionan un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, mientras que otros sistemas proporcionan un flujo neto de al menos aproximadamente $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$. En ciertos sistemas preferidos, el tamaño global del sistema de administración transdérmica se mantiene al mínimo, de manera que la matriz adhesiva tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente $1\text{-}10 \text{ cm}^2$. En ciertos sistemas, el agente de sufentanilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1-20 por ciento en peso, (%p), respecto al sistema total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1-12%p. En ciertos otros sistemas, el sufentanilo se proporciona como un depósito y, de esta manera, está presente en el sistema en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en el sistema, de manera que habrá sufentanilo tanto disuelto como no disuelto en el sistema. Los sistemas de administración transdérmica se proporcionan con una cantidad suficiente de agente de sufentanilo para proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar el sufentanilo de aproximadamente 0,01 a $200 \mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto. Ciertos otros sistemas de la presente invención proporcionan un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a $20 \mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto, mientras que otros sistemas adicionales son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a $2 \mu\text{g}/\text{hora}$.

Los presentes sistemas de administración transdérmica adhesivos contienen una cantidad suficiente de sufentanilo de manera que pueden usarse para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 3 o más días cuando se aplican a la piel de dicho sujeto. Otros sistemas contienen una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 5 o más días, mientras que otros más contienen suficiente para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 7 o más días.

En una realización particular, los presentes sistemas de administraron transdérmica adhesivos se proporcionan como una familia dimensionalmente estratificada de parches transdérmicos de dosis variables, todos los cuales tienen una matriz adhesiva con un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente $1\text{-}10 \text{ cm}^2$. Por ejemplo, la familia puede incluir cuatro parches que tienen un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de 2, 4, 6 y 8 cm^2 , respectivamente, en el que los parches contienen, respectivamente, 1, 2, 3 y 4 mg del agente de sufentanilo. En este caso, el tamaño del parche proporciona una pista visual de un proveedor de servicios sanitarios, posiblemente evitando la aplicación accidental de un sistema de administración transdérmica que contiene una dosis incorrecta de sufentanilo. Además, las dosis anidadas permiten una dosificación conveniente de un individuo, en las que pueden hacerse aumentos/disminuciones graduales en la dosis con la simple aplicación/retirada de uno o más de los parches dimensionados en la familia. Las propiedades adhesivas superiores presentadas por los presentes sistemas adhesivos permiten adicionalmente los procedimientos de reducción de la dosis en la clínica, en los que un parche particular (por ejemplo, el parche de 8 cm^2 que contiene 4 mg de sufentanilo) puede dividirse en mitades, tercios o cuartos para proporcionar un parche diferente, totalmente operativo, que tiene un tamaño reducido y, por lo tanto, una dosis reducida de sufentanilo (por ejemplo, un parche de 4 cm^2 con 2 mg de sufentanilo, o un parche de 2 cm^2 con 1 mg de sufentanilo). En este sentido, pueden proporcionarse indicios sobre el dorso de los parches en cuestión para facilitar la división precisa de un parche particular en dos o más parches de tamaño y dosis menor.

Una característica sorprendente de los sistemas de administración transdérmica de la presente invención es que son capaces de proporcionar dicho alto control del sistema y alto flujo neto de sufentanilo desde los sistemas, sin el

uso de potenciadores de la permeación. Aún es más sorprendente que los sistemas de administración transdérmica que presentan dicho alto control del sistema y un flujo neto de sufentanilo puedan proporcionarse en dichos pequeños tamaños, generalmente del orden de aproximadamente el 20% del tamaño de los sistemas transdérmicos previos. Por consiguiente, en una realización, se proporciona un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel.

El sistema proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$ sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema de al menos aproximadamente el 50%, mientras que aún permite un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$. El sistema no contiene un potenciador de permeación. En ciertos sistemas, el control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$ sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema es aún mayor, por ejemplo, al menos aproximadamente el 60%, mientras que en aún otros sistemas el control de la velocidad de la forma de dosificación es de al menos aproximadamente el 65%. Como con los otros sistemas de la presente invención, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse por numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. De esta manera, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesiva, farmacéuticamente aceptable, en el que los materiales usados para construir la matriz se seleccionan tal como para proporcionar un control sobre la administración del agente de sufentanilo desde el sistema de administración transdérmica. Como alternativa, o además, puede usarse una membrana de control de velocidad para proporcionar un control sobre la administración de sufentanilo desde el sistema. A pesar de dicho alto grado de control del sistema en los presentes sistemas, ciertos sistemas son capaces de proporcionar un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, mientras que otros pueden proporcionar un flujo neto de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, todos sin el uso de un potenciador de permeación.

En ciertos sistemas de alto control/alto flujo neto, el agente de sufentanilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1-20 por ciento en peso, (%p), respecto al sistema total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1-12%p. En ciertos otros sistemas, el sufentanilo se proporciona como un depósito y, de esta manera, está presente en el sistema en una cantidad por encima de la solubilidad del sufentanilo en el sistema, de manera que habrá sufentanilo tanto disuelto como no disuelto en el sistema. Los sistemas de administración transdérmica se proporcionan con una cantidad suficiente de agente de sufentanilo para proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar el sufentanilo de aproximadamente 0,01 a 200 $\mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto. Ciertos otros sistemas de la presente invención proporcionan un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto, mientras que otros sistemas adicionales son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{hora}$.

El presente sistema de administración transdérmica de alto control/alto flujo neto contiene una cantidad suficiente de sufentanilo de manera que puede usarse para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 3 o más días cuando se aplica a la piel de ese sujeto. Otros sistemas contienen una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 5 o más días, mientras que otros contienen suficiente para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 7 o más días.

Otra característica sorprendente de los sistemas de administración transdérmica de la presente invención es que son capaces de proporcionar dicho alto flujo neto de sufentanilo desde los sistemas sin el uso de potenciadores de permeación,

en los que el coeficiente de variación en el flujo neto, $\left(\frac{\Delta J_N}{J_N}\right)$, es bajo, manteniéndose a aproximadamente

el 50% o menor. Es aún más sorprendente que los sistemas de administración transdérmica que presentan dicho flujo neto alto de sufentanilo y dicha baja variabilidad en el flujo neto puedan proporcionarse en dichos pequeños tamaños, generalmente del orden de aproximadamente el 20% del tamaño de los sistemas transdérmicos previos. Por consiguiente, en una realización, se proporciona un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel. Cuando se aplica a un sujeto, el sistema proporciona un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, con un grado muy bajo de variabilidad en el flujo neto

desde el sistema, de manera que el coeficiente de variación en el flujo neto, $\left(\frac{\Delta J_N}{J_N}\right)$, es aproximadamente del 50%

o menor. El sistema no contiene un potenciador de permeación.

En ciertos sistemas de baja variabilidad preferidos, el presente sistema proporciona adicionalmente un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema. Más particularmente, ciertos sis-

temas son capaces, adicionalmente, de proporcionar un control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$,

sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema, de al menos aproximadamente el 50%, mientras que aún proporcionan un grado muy bajo de variabilidad en el flujo neto desde el sistema. En ciertos sistemas, el control de la velocidad

de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$ sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema es aún mayor, por ejemplo, al

menos aproximadamente del 60%, mientras que en otros sistemas adicionales el control de la velocidad de la forma de dosificación es de al menos aproximadamente el 65%. Como con los otros sistemas de la presente invención, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse por numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. De esta manera, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesiva, farmacéuticamente aceptable, y/o una membrana de control de velocidad. A pesar de dicho grado bajo de variabilidad en el flujo neto de los presentes sistemas, ciertos sistemas son capaces de proporcionar un flujo neto aún mayor de sufentanilo desde el sistema a través de la piel, del orden de al menos aproximadamente $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, mientras que otros pueden proporcionar un flujo neto de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, todos sin el uso de un potenciador de permeación.

En ciertos sistemas de baja variabilidad/alto flujo neto, el agente de sufentanilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1-20 por ciento en peso, (%p), respecto al sistema total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1-12%p. En ciertos otros sistemas, el sufentanilo se proporciona como un depósito y, de esta manera, está presente en el sistema en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en el sistema, de manera que habrá sufentanilo tanto disuelto como no disuelto en el sistema. Los sistemas de administración transdérmica se proporcionan con una cantidad suficiente de agente de sufentanilo para proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar el sufentanilo de aproximadamente 0,01 a 200 $\mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto. Ciertos otros sistemas de la presente invención proporcionan un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto, mientras que otros sistemas adicionales son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{hora}$.

Los presentes sistemas de administración transdérmica de baja variabilidad/alto flujo neto contienen una cantidad suficiente de sufentanilo de manera que pueden usarse para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 3 o más días cuando se aplican a la piel de ese sujeto. Otros sistemas contienen una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 5 o más días, mientras que otros contienen suficiente para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 7 o más días.

Otra característica sorprendente adicional de los sistemas de administración transdérmica de la presente invención es que un sistema de tamaño muy pequeño puede usarse para inducir y mantener la analgesia durante 3 o más días cuando se aplica a un sujeto, en el que la eficacia de administración al final del periodo terapéutico es de al menos aproximadamente el 70%, es decir, al menos aproximadamente el 70% del sufentanilo se administra al sujeto durante el transcurso de tres días. La eficacia de administración, o eficacia del sistema, para un sistema de administración transdérmica dado en cualquier punto en el tiempo puede evaluarse dividiendo la masa de sufentanilo administrado desde el sistema, a un orden sustancialmente cero por la masa total de sufentanilo que se proporcionó en el sistema en el inicio de la administración. Además, puesto que se conoce la masa de sufentanilo proporcionada en un nuevo sistema, la eficacia de administración para un parche dado retirado de un sujeto después de, por ejemplo, un periodo de administración de tres días, puede determinarse fácilmente extrayendo el sufentanilo restante del sistema para determinar la masa restante de sufentanilo y después comparar esta masa con la masa inicial. En la presente invención, los sistemas de administración transdérmica están diseñados de manera que el sufentanilo tiene una solubilidad muy baja en el sistema, el espesor del depósito en el que se proporciona el sufentanilo se mantiene al mínimo, y el tamaño del sistema global se minimiza tanto como sea posible. Además, pueden usarse otros controles sobre la eficacia del sistema, tales como cuando el sufentanilo se añade a un sistema en una distribución de tamaño de partícula altamente controlado.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel. El sistema incluye un depósito que contiene una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener la analgesia durante 3 o más días cuando se aplica a un sujeto. El depósito puede ser una matriz adhesiva o no adhesiva, y tiene un espesor en seco, no hidratado, de aproximadamente 31,8 a 127 μm (1,25 a 5 mils). El sistema proporciona una eficacia de suministro de al menos aproximadamente el 50% del sufentanilo desde el depósito al final de los 3 o más días de aplicación a un sujeto, preferiblemente al menos aproximadamente el 60% y, más preferiblemente, al menos aproximadamente el 70%. En ciertos sistemas, el depósito contiene una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener la analgesia durante 5 o más días cuando

se aplica a un sujeto, mientras que mantiene una eficacia de administración de hasta al menos aproximadamente el 70% al final de los 5 días, y otros sistemas más incluyen un depósito que contiene una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener la analgesia durante 7 o más días cuando se aplica a un sujeto mientras que mantiene una eficacia en la administración de hasta al menos aproximadamente el 70% al final de los 7 días.

En ciertos otros sistemas, la eficacia de administración es aún mayor, por ejemplo, al menos aproximadamente del 80% al final del periodo de aplicación. Se prefiere que el tamaño del sistema global de los sistemas de administración transdérmica de alta eficacia actuales se minimice tanto como sea posible. Por consiguiente, en las realizaciones preferidas, los sistemas de alta eficacia incluyen un depósito que tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente 1-10 cm². En otras realizaciones preferidas adicionales, los sistemas de alta eficacia tienen un volumen de depósito sustancialmente pequeño, por ejemplo, un volumen de aproximadamente 0,2 ml o menor. En ciertos sistemas, el depósito tiene un volumen de aproximadamente 0,0025 a 0,154 ml.

El depósito en los sistemas de administración transdérmica altamente eficaces de la presente invención incluye una composición de matriz adhesiva. En ciertos sistemas preferidos, el presente sistema proporciona adicionalmente un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema. Más particularmente, ciertos sistemas son capaces adicionalmente de proporcionar un control de la velocidad de la forma de dosificación,

$\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$ sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema de al menos aproximadamente el 50%, mientras que aún

proporcionan una alta eficacia de administración desde el sistema. En ciertos sistemas, el control de la velocidad de

la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$ sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema es aún mayor, por ejemplo, al menos

aproximadamente del 60%, mientras que en otros sistemas el control de la velocidad de la forma de dosificación es al menos aproximadamente del 65%. Como con los otros sistemas de la presente invención, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse mediante numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. De esta manera, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesiva, farmacéuticamente aceptable, y/o una membrana de control de velocidad. Adicionalmente, ciertos otros sistemas de alta eficacia son capaces también de proporcionar un flujo neto relativamente alto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel, por ejemplo, al menos aproximadamente 1 µg/cm²/hora en algunos sistemas, y al menos aproximadamente 1,5 µg/cm²/hora, o incluso aproximadamente 2 µg/cm²/hora en otros sistemas. Es destacable que en estos sistemas de alta eficacia/alto flujo, no haya aún necesidad de proporcionar un potenciador de permeación y, como tales, ciertos de los presentes sistemas no incluyen un potenciador de permeación.

En ciertos de los presentes sistemas de administración transdérmica de alta eficacia de la presente invención, el agente de sufentanilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1-20 por ciento en peso, (%p), respecto al sistema total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1-12%p. En ciertos otros sistemas, el sufentanilo se proporciona como un depósito y, de esta manera, está presente en el sistema en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en el sistema, de manera que habrá sufentanilo tanto disuelto como no disuelto en el sistema. Los sistemas de administración transdérmica se proporcionan con una cantidad suficiente de agente de sufentanilo para proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar el sufentanilo de aproximadamente 0,01 a 200 µg/hora cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto. Otros sistemas más de la presente invención proporcionan un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a 20 µg/hora cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto, mientras que otros sistemas adicionales son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a 2 µg/hora.

Los sistemas de administración transdérmica de la invención se proporcionan como un dispositivo de tipo matriz. Esta configuración incluirá, naturalmente, una capa de refuerzo que proporciona una superficie externa protectora para el dispositivo, así como un revestimiento o capa de liberación que cubrirá la parte adhesiva del dispositivo que se usa para fijar el mismo a la piel de un sujeto. El revestimiento liberable se retira antes de la aplicación, exponiendo de esta manera la parte adhesiva del dispositivo, que es un adhesivo sensible a presión. Por consiguiente, con referencia a las Figuras 1 y 2, un dispositivo de parche transdérmico se indica de forma general como 2. El dispositivo incluye una capa de refuerzo 4, un depósito 6 que contiene el agente de sufentanilo, y un revestimiento liberable 8. El depósito 6 es un soporte de matriz que es auto-adhesivo o no adhesivo. Con referencia específicamente a la Figura 2, en aquellos dispositivos donde el depósito es un depósito de líquido o gel, o una matriz no adhesiva, el depósito 2 comprenderá adicionalmente una capa adhesiva 10 que sirve para adherir el dispositivo a la piel. La capa adhesiva 10 generalmente es un adhesivo permeable al fármaco que se aplica sobre el depósito. En algunos dispositivos, puede emplearse una capa adicional 12 como membrana de control de velocidad, seleccionándose la capa para proporcionar el movimiento selectivo del agente de sufentanilo a través de la capa.

La capa de refuerzo 4, que se adhiere al depósito que contiene el fármaco 6 sirve como la capa superior del dispositivo durante el uso y funciona como el elemento estructural principal del dispositivo. La capa de refuerzo es, por lo tanto, típicamente una lámina o película de un material elastomérico flexible que preferiblemente es sustancialmente

impermeable al agente de sufentanilo. Esta capa de refuerzo 4 típicamente tiene un espesor de aproximadamente 2,5 a 127 μm (0,1 a 5 mils), preferiblemente de aproximadamente 12,7 a 50,8 μm (0,5 y 2 mils), y más preferiblemente de aproximadamente 25,4 a 39,1 μm (1 a 1,5 mils) y, generalmente, es un material que permite que el dispositivo se adapte a los contornos de la piel de manera que puede llevarse cómodamente sobre cualquier área de la piel, incluyendo articulaciones u otras áreas de flexión. Por consiguiente, hay una probabilidad reducida de que el dispositivo se desmonte de la piel debido a las diferencias en la flexibilidad o elasticidad de la piel y el dispositivo, así como en respuesta a una tensión mecánica normal debida a un movimiento y similares. La capa de refuerzo puede ser adicionalmente monolítica (monocapa) o multicapa (multilaminado), y puede ser, adicionalmente, un material transpirable u oclusivo que comprende un tejido. Más habitualmente, la capa de refuerzo 4 será un material polimérico, o un laminado de materiales poliméricos. Los materiales adecuados incluyen, aunque sin limitación, polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretanos, acetato de polietilenvinilo, cloruro de polivinilideno, copolímeros de bloque tales como Pebax, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, poliuretano, acetato de etilenvinilo, polietilentereftalato, polibutilentereftalato, productos de papel recubiertos, láminas de metal o metalizadas y similares, y cualquier combinación de los mismos.

En las realizaciones preferidas, la capa de refuerzo 4 comprende un material de polietileno de baja, media o alta densidad, o un material de poliéster. En una realización particularmente preferida, la capa de refuerzo comprende un laminado de polietileno y poliéster recubierto en fase vapor con aluminio (por ejemplo, SCOTCHPAK® 1109 Backing, disponible en 3M, St. Paul, MN), o un laminado de poliéster y polietileno/acetato de etilenvinilo (por ejemplo, SCOTCHPAK® 9733 Backing, disponible en 3M).

El depósito 6 se dispone sobre la capa de refuerzo. Se prefiere que el depósito 6 sea una matriz de tipo adhesivo formada a partir de un adhesivo sensible a presión, farmacéuticamente aceptable, en concreto, un poliisobutileno.

Más particularmente, en aquellas realizaciones de la invención en las el sistema de administración transdérmica se proporciona como un dispositivo de matriz adhesiva, monolítico, el depósito 6 se forma a partir de adhesivos sensibles a presión convencionales conocidos en la técnica. Los adhesivos sensibles a presión adecuados para su uso en la práctica de la invención son combinaciones de poliisobutileno (PIB).

En ciertas otras realizaciones preferidas, el depósito 6 se forma a partir de una matriz adhesiva monolítica que contiene un material de poliisobutileno. El poliisobutileno comprende una mezcla de un poliisobutileno de alto peso molecular (aproximadamente 450.000 a 2.100.000 de peso molecular promedio en viscosidad) y un poliisobutileno de bajo peso molecular (aproximadamente 1.000 a 450.000 de peso molecular promedio en viscosidad). En las composiciones de poliisobutileno de la presente invención, se prefiere que la proporción de poliisobutileno de peso molecular alto: peso molecular bajo usada en estas composiciones sea de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 70:30, en peso, preferentemente entre aproximadamente 40:60 y aproximadamente 50:50 en peso.

En una realización particularmente preferida, el adhesivo sensible a presión es una combinación de un PIB de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de aproximadamente 1.100.000 (OPANOL® B 100, disponible en BASF, North Mount Olive, NJ) y un PIB de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de aproximadamente 50.000-55.000 (OPPANOL® B 12, disponible en BASF). En otra realización preferida, el adhesivo sensible a presión es una combinación de PIB de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de aproximadamente 1.100.000 (VISTANEX® MM L-100, disponible de ExxonMobil, Houston, TX) y un PIB de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 50.000-55.000 (OPPANOL® B 11 SFN, disponible de BASF).

En la práctica, el material que forma el depósito 6 tiene una solubilidad para el fármaco de aproximadamente el 1%p a aproximadamente el 25%p del material del depósito total; preferiblemente de aproximadamente el 2%p a aproximadamente el 20%p, más preferiblemente de aproximadamente el 4%p a aproximadamente el 15%p; y aún más preferiblemente de aproximadamente el 6%p a aproximadamente el 12%p.

El depósito 6 incluye adicionalmente el agente de sufentanilo y puede contener también otros ingredientes opcionales, tales como soportes, vehículos, aditivos, excipientes, estabilizadores, colorantes, diluyentes, plastificantes, agentes espesantes, inhibidores de cristalización, potenciadores de solubilidad, cargas inertes, antioxidantes, anti-irritantes, vasoconstrictores y otros materiales sin actividad farmacológica que son adecuados para la administración junto con los sistemas de administración transdérmica de la presente invención. Estos materiales opcionales son farmacéuticamente aceptables en el sentido de que no son tóxicos, no interfieren con la administración de sufentanilo desde el sistema, y no son indeseables por cualquier otra razón biológica o de otro tipo. El adhesivo sensible a presión usado de acuerdo con la presente invención debe ser también farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de materiales ilustrativos incluyen, agua, aceite mineral, silicona, geles inorgánicos, emulsiones acuosas, azúcares líquidos, ceras, gelatina de petróleo, y otros diversos aceites y materiales poliméricos.

Por consiguiente, en ciertos sistemas de administración transdérmica de la invención donde el depósito es una matriz adhesiva, el depósito 6 comprende uno o varios materiales capaces de mejorar sus características adhesivas tales como reduciendo la pegajosidad rápida (agentes de pegajosidad), reduciendo el flujo en frío, aumentando la viscosidad, y/o reforzando la estructura de la matriz. Los ejemplos de materiales adecuados incluyen, aunque sin limitación, hidrocarburos alifáticos; hidrocarburos aromáticos; ésteres hidrogenados; politerpenos, polibutenos; dióxido de silicio,

sílíce, resinas de madera hidrogenadas; resinas pegajosas, resinas de hidrocarburo alifático preparadas a partir de la polimerización catiónica de reservas petroquímicas o la polimerización térmica y posterior hidrogenación de reservas petroquímicas, adhesivos de éster de rosina, aceite mineral, polibutímetacrilato, acrilatos de alto peso molecular, y cualquier combinación de los mismos.

5

En ciertos sistemas, el depósito 6 comprende uno o más agentes potenciadores de la viscosidad que mejoran las propiedades adhesivas del dispositivo, por ejemplo, permitiendo su retirada y sustitución. El agente potenciador de la viscosidad puede servir adicionalmente para reducir el abuso potencial del sistema de administración transdérmica asociando preferentemente con el agente de sufentanilo para proporcionar una composición altamente viscosa que resista la extracción del agente de sufentanilo en condiciones de abuso típicas (extracción de alcohol). El material puede ser un material de soporte de líquido de alta viscosidad ("HVLCM") que no es soluble en agua y tiene una viscosidad de al menos 5.000 cP, (y, opcionalmente, al menos, 10.000, 15.000; 20.000; 25.000 o incluso 50.000 cP) a 37°C y que no cristaliza en estado puro en condiciones ambientales o fisiológicas. La expresión "no soluble en agua" se refiere a un material que es soluble en agua hasta un grado de menos del uno por ciento en peso, en condiciones ambientales. Un agente potenciador de la viscosidad particularmente preferido es isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB) o algún otro éster de un resto alcohol de azúcar, con uno o más restos de ácido alcanico. Estos materiales tienen propiedades bioadhesivas.

En la práctica, una pequeña cantidad del SAIB, o agente potenciador de la viscosidad similar, se añade a un material sensible a la presión tal como una base adhesiva de PIB. Debido a la baja hidrofobicidad y baja tensión superficial del material SAIB, esto posibilita que la mezcla resultante de adhesivo/agente de viscosidad retenga las propiedades sensibles a presión, incluso después de que el sistema se haya aplicado y retirado de la superficie de la piel numerosas veces. Esto, a su vez, permite que el sujeto que llevaba un parche de larga duración retire el dispositivo durante la ducha o ejercicio duro, y después vuelva a aplicar el dispositivo sin perder adhesión.

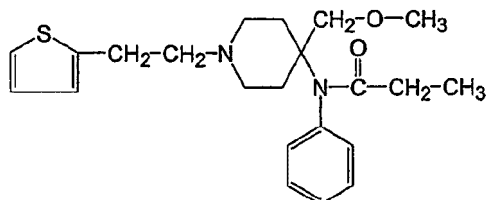
En aquellos sistemas en los que se utiliza un plastificante, el depósito puede comprender adicionalmente un material plastificante que es típicamente un líquido hidrófobo no volátil, apolar, orgánico, inerte. En particular, el plastificante puede ser un líquido hidrófobo. Los materiales plastificantes adecuados incluyen por lo tanto, aunque sin limitación, diversos ésteres alifáticos de cadena larga y alcoholes, incluyendo materiales tales como polibuteno, aceite mineral, aceite de semilla de lino, palmitato de octilo, escualeno, escualano, aceite de silicona, estearato de isobutilo, aceite de oliva, miristato de isopropilo, alcohol isosteárico, alcohol oleílico, y similares. Son particularmente preferidos para el uso en este documento el polibuteno, por ejemplo, IDOPOL® L-14 o H-100, disponible en BP Amoco, Naperville, IL), que tiene una viscosidad sustancialmente equivalente al aceite mineral ligero.

Además, el depósito puede incluir uno o más materiales de carga. Las cargas adecuadas incluyen, aunque sin limitación, óxidos metálicos, sales inorgánicas, polímeros sintéticos, arcillas, y similares. Los óxidos metálicos pueden ser dióxido de silicio, óxido de cinc, óxido de magnesio, óxido de titanio y óxido de calcio. Las sales inorgánicas pueden ser carbonato de calcio, magnesio y sodio, sulfato de calcio y magnesio, fosfato de calcio, y similares. Los polímeros sintéticos pueden incluir resina metacrílica, nylon, polietileno, y similares. Los compuestos de arcilla adecuados incluyen talco, bentonita y caolín.

Haciendo referencia de nuevo a las Figuras 1 y 2, el dispositivo 2 comprende adicionalmente un revestimiento de liberación desprendible 8. El revestimiento liberable es un elemento desechable que sirve sólo para proteger al dispositivo antes de su aplicación a la piel. Típicamente, el revestimiento liberable se forma de un material impermeable al agente de sufentanilo y otros componentes del sistema, y puede retirarse fácilmente del depósito. Los revestimientos liberables, generalmente, pueden estar hechos de los mismos materiales que la capa de refuerzo. Los materiales adecuados incluyen, por lo tanto, un material polimérico que puede estar opcionalmente metalizado. Los ejemplos de materiales poliméricos incluyen poliuretano, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polipropileno, policarbonato, poliestireno, polietileno, polietilentereftalato, polibutilentereftalato, papel, y similares, y una combinación de los mismos. En las realizaciones preferidas, la capa protectora comprende una lámina de poliéster siliconada, o tiene un recubrimiento de fluoropolímero. Los materiales particularmente preferidos son SCOTCHPAK® 9744 (disponible en 3M), y MEDIRELEASE® 2249 (disponible de Mylan Tech., St. Paul, MN).

Con referencia ahora a la Figura 2, ciertos sistemas de administración transdérmica de la invención pueden incluir una capa adhesiva 10 que sirve para adherir el dispositivo 2 a la piel. La capa adhesiva 10 generalmente es un adhesivo sensible a presión permeable al fármaco que se aplica sobre el depósito. Los adhesivos sensibles a presión convencionales se conocen bien en la técnica. Los adhesivos sensibles a presión adecuados para su uso en la capa adhesiva 10 incluyen, por lo tanto, aunque sin limitación, poliácridatos, polisiloxanos, poliisobutileno (PIB), poliisopreno, polibutadieno, polímeros de bloques estirénicos, mezclas y combinaciones de los anteriores, y similares. Estos materiales se han descrito con mayor detalle anteriormente en este documento. La capa adhesiva puede servir también con el propósito de capa o membrana de control de velocidad. Sin embargo, en algunos sistemas, se añade una capa adicional 12 como una membrana de control de velocidad. Los materiales de membrana de control de velocidad adecuados se conocen en la técnica e incluyen, aunque sin limitación, polietileno de baja a alta densidad, acetato de etileno vinilo, poliuretano y estireno polibutadieno.

El agente de sufentanilo se incorpora en los sistemas de administración transdérmica de la presente invención en una forma de base libre. En particular, el nombre químico para sufentanilo es: N-[4-(metoximetil)-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida. El peso molecular de la base de sufentanilo es 386,56 y tiene la siguiente fórmula estructural:



El agente de sufentanilo se añade al depósito en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm², preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,3 mg/cm² a aproximadamente 0,8 mg/cm², y aún más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,4 mg/cm² a aproximadamente 0,7 mg/cm².

Aunque numerosas configuraciones del sistema de administración transdérmica diferentes son adecuadas para su uso en la práctica de la presente invención, se prefiere que los sistemas se proporcionen como un dispositivo monolítico, donde el sufentanilo está contenido en una matriz adhesiva adherida a una capa de refuerzo. Por consiguiente, en una realización de la invención, se proporciona un sistema de administración transdérmica monolítico para administrar sufentanilo a través de la piel. El sistema incluye una matriz adhesiva sensible a presión que contiene sufentanilo en una cantidad por encima de la solubilidad del sufentanilo en la matriz. Cuando el sistema se aplica a un sujeto, el sistema proporciona un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente 1 µg/cm²/hora durante al menos aproximadamente 24 horas. El sistema no incluye un potenciador de permeación o una membrana de control de velocidad. Aquí de nuevo, es sorprendente que dichos sistemas de flujo neto alto que no emplean un potenciador de permeación o membrana de control de velocidad aún puedan alcanzar dichos rendimientos de alto nivel, donde tras conseguir condiciones de estado estacionario, el sistema proporciona al menos un perfil de velocidad de liberación de primer orden, de manera que el sistema consigue una liberación de orden sustancialmente cero para proporcionar un flujo en estado estacionario constante de sufentanilo desde el sistema durante un periodo de tiempo prolongado. En ciertos sistemas, el sistema proporciona un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente 1 µg/cm²/hora durante al menos aproximadamente 36 horas.

Adicionalmente, ciertos sistemas son capaces también de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, aún mayor de sufentanilo desde el sistema a través de la piel, por ejemplo, de al menos aproximadamente 1,5 µg/cm²/hora en algún sistema, o incluso aproximadamente 2 µg/cm²/hora en otros sistemas. En ciertos sistemas preferidos, el tamaño global del sistema de administración transdérmica se mantiene al mínimo, de manera que la matriz adhesiva tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente 1-10 cm².

En ciertos de los presentes sistemas de administración transdérmica de flujo constante en estado estacionario de la presente invención, el agente de sufentanilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1-20 por ciento en peso, (%p), respecto al sistema total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1-12%p. Los sistemas de administración transdérmica se proporcionan con suficiente cantidad de agente de sufentanilo para proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar el sufentanilo de aproximadamente 0,01 a 200 µg/hora cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto. Otros sistemas más de la presente invención proporcionan un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a 20 µg/hora cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto, mientras que otros sistemas más son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a 2 µg/hora. Los presentes sistemas contienen una cantidad suficiente de sufentanilo de manera que pueden usarse para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 3 o más días cuando se aplican a la piel de ese sujeto. Otros sistemas contienen una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 5 o más días, mientras que otros contienen suficiente para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 7 o más días.

En otra realización relacionada de la invención, se proporciona un sistema de administración transdérmica monolítico para administrar sufentanilo a través de la piel. El sistema incluye una matriz adhesiva sensible a presión que contiene sufentanilo en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en la matriz. Cuando el sistema se aplica a un sujeto, el sistema proporciona un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente 1 µg/cm²/hora. El sistema proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema, aunque el sistema no incluye un potenciador de permeación o membrana de control de velocidad. En estos sistemas, el sufentanilo se proporciona como un depósito y, de esta manera, está presente en el sistema en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en el sistema, de manera que habrá

sufentanilo tanto disuelto como no disuelto en el sistema. En ciertos sistemas, el control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$ sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema es al menos del 50%, mientras que aún proporcio-

na la velocidad sustancialmente alta de flujo neto desde el sistema. En ciertos sistemas, el control de la velocidad de la forma de dosificación, $\left(\frac{J_N}{J_D}\right)$ sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema es aún mayor, por ejemplo, al menos

aproximadamente del 60%, mientras que en otros sistemas más, el control de la velocidad de la forma de dosificación es al menos aproximadamente del 65%. Como con los otros sistemas de la presente invención, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse mediante numerosos mecanismos/componentes diferentes, en solitario o en combinación. De esta manera, el control de la velocidad de la forma de dosificación puede proporcionarse, al menos en parte, usando una composición de soporte de matriz adhesiva, farmacéuticamente aceptable, y/o una membrana de control de velocidad. A pesar de no incluir un potenciador de permeación o membrana de control de velocidad, ciertos sistemas son capaces de proporcionar un flujo neto mayor de sufentanilo desde el sistema a través de la piel, del orden de al menos aproximadamente $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, mientras que otros pueden proporcionar un flujo neto de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

En ciertos de los presentes sistemas monolíticos, el agente de sufentanilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1-20 por ciento en peso, (%p), respecto al sistema total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1-12%p. Los presentes sistemas de administración transdérmica se proporcionan con una cantidad suficiente de agente de sufentanilo para proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar el sufentanilo de aproximadamente 0,01 a $200 \mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto. Ciertas otros sistemas de la presente invención proporcionan un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a $20 \mu\text{g}/\text{hora}$ cuando el sistema se aplica a la piel de un sujeto, mientras que otros sistemas adicionales son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, suficiente para administrar sufentanilo de aproximadamente 1 a $2 \mu\text{g}/\text{hora}$. Una característica sorprendente de los presentes sistemas es que pueden proporcionar también un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante de sufentanilo desde el sistema a través de la piel durante al menos aproximadamente 24 horas. Ciertos otros sistemas son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante (J_N) de sufentanilo de al menos aproximadamente $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$. Otros más son capaces de proporcionar un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante (J_N) de sufentanilo durante al menos aproximadamente 36 horas. En ciertos sistemas preferidos, el tamaño global del sistema de administración transdérmica se mantiene al mínimo, de manera que la matriz adhesiva tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente 1-10 cm^2 .

Los sistemas de liberación transdérmica monolíticos contienen una cantidad suficiente de sufentanilo de manera que pueden usarse para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 3 o más días cuando se aplican a la piel de ese sujeto. Otros sistemas contienen una cantidad suficiente de sufentanilo para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 5 o más días, mientras que otros contienen suficiente para inducir y mantener un estado de analgesia adecuado en un sujeto durante 7 o más días.

En otra realización relacionada adicional de la invención, se proporciona un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel de un sujeto vivo. El presente sistema proporciona una velocidad de administración sustancialmente constante de sufentanilo durante un periodo de administración de aplicación única de al menos aproximadamente 48 horas y la velocidad de administración constante es suficiente para establecer y mantener una concentración de sufentanilo en plasma que tiene una proporción de mínima a máxima de aproximadamente 1,8 o menor durante el periodo de administración pertinente. En ciertos sistemas, la velocidad de administración de sufentanilo desde el sistema de administración transdérmica es sustancialmente de orden cero. En otros, la velocidad de administración de sufentanilo se caracteriza por una disminución o aumento total de aproximadamente el 5 al 6% durante el periodo de administración, y preferiblemente, la velocidad de administración de sufentanilo se caracteriza por un aumento o disminución sustancialmente cero en total durante el periodo de administración. Los presentes sistemas de administración transdérmica con capaces de proporcionar una velocidad de administración en el estado estacionario de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{h}$ a $10 \mu\text{g}/\text{h}$, y el periodo de administración se extiende durante al menos aproximadamente 48 horas a 7 días. Adicionalmente, todos los sistemas de administración transdérmica descritos anteriormente de la presente invención están modificados para proporcionar una velocidad de administración sustancialmente constante de sufentanilo durante un periodo de administración de aplicación única de al menos aproximadamente 48 horas, en el que la velocidad de administración constante es suficiente para establecer y mantener una concentración de sufentanilo en plasma que tiene una proporción de mínima a máxima de aproximadamente 1,8 o menor durante el periodo de administración pertinente.

Todos los sistemas de administración transdérmica de la presente invención pueden fabricarse fácilmente usando técnicas conocidas. Por ejemplo, para producir sistemas de tipo matriz, una solución de material de depósito polimérico adecuado puede añadirse a una mezcladora planetaria doble, seguido de la adición de las cantidades deseadas de base de sufentanilo. Típicamente, el material del depósito polimérico es un polímero adhesivo, que puede solubilizarse en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, acetato de etilo y hexano. Después de que la mezcla haya tenido lugar

durante un periodo de tiempo para conseguir una uniformidad aceptable de los ingredientes, la mezcla resultante puede alimentarse a un troquel de vaciado. En dichos casos, la mezcla matriz/sufentanilo se vacía como una película húmeda sobre una banda o cinta móvil, que se dirige a través de una serie de tuberías y hornos y después se usa para evaporar el disolvente de vaciado a límites residuales aceptables. La película de depósito secada puede laminarse después en forma de una membrana de refuerzo seleccionada, que se enrolla en carretes. En operaciones posteriores, los parches transdérmicos individuales se cortan en troquel, se separan y se envasan unitariamente. En otros procesos, el depósito puede formarse usando mezcla en seco y formación de película térmica usando un equipo conocido en la técnica. Preferiblemente, los materiales se mezclan en seco y se extruyen usando un troquel ranurado, seguido de calandrado a un espesor apropiado.

Cuando se fabrican ciertos sistemas monolíticos preferidos de acuerdo con la invención que incluyen una mezcla de poliisobutileno/poliisobutileno como la matriz, es preferible usar un disolvente para el poliisobutileno que sea un no disolvente para el sufentanilo, tal como disolventes de hidrocarburo de bajo peso molecular, tales como heptano, hexano o ciclohexano. Preferiblemente, la mezcla de composiciones de poliisobutileno incluye de aproximadamente el 65 al 90% en peso de disolvente, más preferiblemente de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 85% en peso de disolvente.

Un proceso de fabricación preferido para un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la invención es el siguiente. Las cantidades pesadas previamente de PEB, tanto de alto como bajo peso molecular, y polibuteno se añaden a recipientes de vidrio que contienen una cantidad medida previamente de n-heptano y los recipientes se sellan. Las fracciones de PIB y polibuteno en los recipientes sellados se disuelven completamente en n-heptano a temperatura ambiente usando un equipo de agitación magnética. La mezcla de la solución de polímero de n-heptano puede continuar en el caso de que sea necesario añadir uno o más ingredientes inactivos en las formulaciones de polibuteno-PIB. Las proporciones en masa típicas de PIB de bajo peso molecular, PIB de alto peso molecular, aceite de polibuteno y n-heptano son: 1,23:1:2,1:10,1, respectivamente. Pueden añadirse aditivos selectivos en pequeñas cantidades a expensas de todos los demás materiales no disolventes en la solución.

Una cantidad pesada previamente de sufentanilo se añade a las soluciones de n-heptano anteriores de polibuteno-poliisobutileno y la suspensión de sufentanilo se mezcla homogéneamente durante aproximadamente 2 días hasta completarse el equilibrio del sufentanilo y el vehículo, usando un equipo de agitación magnética a temperatura ambiente. Después, la acción de agitación se detiene durante aproximadamente 15 minutos, las burbujas de aire se retiran de la suspensión de sufentanilo, que ahora está lista para transferirla a una pieza de revestimiento liberable para recubrimiento con el espesor preciso de la suspensión usando un aplicador de película motorizado (Elcometer, Inc.) o placas de vidrio de precisión y aplicadores de múltiple holgura cuadrados (Gardner PG & T Co.).

Las películas en suspensión húmeda sobre la sección de revestimiento liberable se secan al aire durante aproximadamente 20 minutos a temperatura ambiente y 30 minutos a 70°C en un horno de convección (Blue M Electric, Horno Clase A Serie CSP). Las películas de suspensión de sufentanilo secadas al horno recubiertas sobre la película de revestimiento de liberación (laminado de depósito/revestimiento de liberación) se enfrían a temperatura ambiente y una pieza pre-cortada de la película de refuerzo se lamina sobre el laminado de depósito/revestimiento de liberación, que aún está asentado sobre una capa de vidrio de precisión. Se usa un rodillo de aluminio (diámetro: 2,5 cm (1 pulg.), longitud: 10,2 cm (4 pulg.) o una pieza del equipo de laminado (Roll Over Roll Coater, SciMac Scientific Machine) para ayudar en la etapa de laminado, apretando y eliminando las bolsas de aire de los laminados de depósito/revestimiento de liberación.

Las etapas finales de fabricación del sistema de administración transdérmica de sufentanilo incluyen cortar con troquel los laminados finales, usando troqueles de rueda de acero y una prensa de perforación (Schmidt Toggle Press, Schmidt Feintech Corp.) al tamaño requerido para el sistema (Apex Die, Inc.). Se examina el aspecto de los bordes cortados de los sistemas. El espesor y peso total de los sistemas se determina usando un par de calibres (Mitutoyo Corp.) y una balanza de precisión, respectivamente y se registran.

Los sistemas se ponen después en bolsas de tela metálica de aluminio, y los extremos abiertos de las bolsas se sellan térmicamente usando un sellador térmico por impulsos (Sellador Térmico por Impulsos, Clamco). Las bolsas se etiquetan apropiadamente y se cuentan y registran.

Con referencia ahora a la Figura 3, se proporciona un diagrama de flujo que ilustra las etapas de fabricación del sistema, junto con los materiales, herramientas y equipos que se requieren para cada operación unitaria para los sistemas.

Una vez que los sistemas de administración transdérmica se producen, se usan para proporcionar un periodo prolongado de analgesia a un sujeto usando los siguientes métodos. El término "sujeto", como se usa en este documento, se usa de forma intercambiable con "individuo", y se refiere a cualquier vertebrado en el que se desee proporcionar un estado de analgesia. El término, por lo tanto, se refiere ampliamente a cualquier animal que tenga que tratarse con los sistemas de la presente invención, tales como aves, peces y mamíferos, incluyendo seres humanos. En ciertas realizaciones, los sistemas y métodos de la presente invención son adecuados para proporcionar analgesia sostenida en la práctica veterinaria y en la cría de animales, por ejemplo, aves y mamíferos, siempre y cuando un estado de analgesia a largo plazo sea conveniente o deseable. En ciertos casos, las composicio-

nes son particularmente adecuadas para usarlas con animales de compañía tales como perros o gatos, y adicionalmente pueden usarse con caballos. En las realizaciones preferidas, el término “sujeto” se refiere a un sujeto humano. Adicionalmente, el término “sujeto” no denota una edad particular, y los presentes sistemas, por lo tanto, son adecuados para su uso con sujetos de cualquier edad, tales como niños, adolescentes, adultos o sujetos de edad avanzada.

Un sistema de administración transdérmica que contiene sufentanilo y preparado de acuerdo con la presente invención se aplica a un área limpia, seca y preferiblemente sin vello de la piel de un sujeto, por ejemplo, la superficie superior interna del brazo o del glúteo superior. Se pretende elegir diferentes sitios en la piel para aplicaciones de sistema posteriores. Tras la aplicación a la piel, el sufentanilo en el depósito del sistema de administración transdérmica se difundirá a la piel, donde se absorbe hacia la corriente sanguínea para producir un efecto analgésico sistémico. El comienzo de la analgesia depende de diversos factores, tales como la potencia del sufentanilo, la solubilidad y difusividad del sufentanilo en la piel, el espesor de la piel diana, la concentración de sufentanilo en el depósito del dispositivo, y similares. Generalmente, el sujeto experimentará un efecto adecuado en aproximadamente de una a seis horas desde la aplicación inicial. Cuando se desea una analgesia continua, un sistema agotado se retira y un sistema nuevo se aplica en una nueva localización. Por ejemplo, los sistemas de 3 a 7 días de la presente invención pueden retirarse secuencialmente, y sustituirse por un sistema nuevo al final del periodo de administración para proporcionar alivio del dolor crónico. Por lo tanto, pueden usarse aplicaciones del sistema secuencial sustancialmente ininterrumpidas para mantener niveles de sufentanilo en plasma a un nivel sustancialmente constante. Adicionalmente, se contempla que las dosis pueden aumentarse con el tiempo y que puede ocurrir el uso simultáneo de otros analgésicos para tratar el avance del dolor.

Ejemplos

A continuación se dan ejemplos de realizaciones específicas para realizar la presente invención. Los ejemplos se ofrecen únicamente con propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Flujo de Sufentanilo In Vitro a Través de Piel Humana

Se realizaron estudios de permeación de flujo de sufentanilo *in vitro* con piel humana de donantes cadáveres (espesor total dermatomizado). En los experimentos, se usó piel del muslo de dieciséis donantes diferentes con un mínimo de 5 réplicas de las muestras de piel por donante (total n=82). Antes del experimento de flujo de fármaco a través de la piel *in vitro*, el tejido cutáneo se examinó bajo un cristal de aumento para observar cualquier defecto, tal como picaduras. Excluyendo cualquier área dañada, las áreas de la piel intacta se cortaron en círculos de (1 pulgada). Se prepararon parches de matriz adhesiva monolítica usando una mezcla de poliisobutileno (PIB) de alto peso molecular/bajo peso molecular para el adhesivo, como se ha descrito anteriormente. En los ensayos, se puso un sistema de administración transdérmica de sufentanilo en el lado del estrato córneo de una muestra de piel pre-cortada. Después, el conjunto del sistema y la muestra de piel pre-cortada se situó en el borde superior del lado receptor de una celda de Franz modificada, con el lado dérmico del tejido cutáneo orientado hacia la cámara receptora. El lado donante de la celda de Franz se situó de forma segura sobre el conjunto de piel/sistema, y la cámara receptora se llenó con tampón citrato a pH 5,0 que contenía un 0,01% de azida sódica. La celda de Franz con el sistema de ensayo se equilibró a 32°C durante la duración del experimento. A intervalos predeterminados (típicamente 6 horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 días), se recogió toda la solución receptora de la celda de Franz y se volvió a llenar con el medio receptor nuevo. Las soluciones receptoras se ensayaron para la concentración de sufentanilo usando un método cromatográfico de HPLC. La cantidad de administración acumulativa y el flujo de fármaco a través de la piel se calcularon para cada conjunto de piel/sistema de ensayo. La Figura 4 ilustra el flujo real de sufentanilo a través de la piel durante 7 días a través de muestras de cadáver humano de 16 donantes diferentes. El flujo a través de la piel de sufentanilo medio global fue de aproximadamente 1,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, con un coeficiente de variación del 40%.

Ejemplo 2

Flujo de Sufentanilo In Vitro Desde el Sistema de Administración Transdérmica

Se preparó un sistema de administración transdérmica de sufentanilo que tenía parches de matriz adhesiva monolítica con un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de 1 cm^2 o de 1,42 cm^2 , usando una mezcla de poliisobutileno (PIB) de alto peso molecular/bajo peso molecular para el adhesivo y que contiene sufentanilo, como se ha descrito anteriormente.

En el ensayo, el sistema de administración transdérmica de sufentanilo se mantuvo adhesivamente sobre un soporte de acero inoxidable, que tenía la superficie de liberación de fármaco del parche orientada hacia y sumergible en el medio de liberación y situada en el centro de un Aparato de Disolución USP II con recipientes de 1 l. Con precisión, 600 ml de solución tampón de fosfato sódico 0,005 N desgasificado, a pH 5,5, se pusieron en los recipientes y se mantuvieron a 32°C mientras que la velocidad de las paletas se mantenía a 50 rpm durante el experimento de disolución.

ES 2 346 895 T3

A los intervalos de tiempo preestablecidos de 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36 y 48 horas, se extrajeron porciones de 1 ml del medio de disolución de los recipientes y se dosificaron en viales de HPLC. Se usaron las siguientes condiciones para el ensayo de sufentanilo en las muestras:

Modo: Isocrático
 Fase Móvil: A-75% Trietilamina al 0,1% en H₂O
 (ajustado a pH=3,0 con H₃PO₄)
 B-25% 100% acetonitrilo
 Tiempo de Detención: 4,0 minutos
 Tiempo Posterior: Ninguno
 Temperatura de la Columna: 40°C
 Caudal: 1,0 ml/min
 Detección UV: 230 nm
 Volumen de inyección: 10 µl
 Temperatura del Tomamuestras Temperatura ambiente
 Automático:
 Tiempo de Retención: 2 minutos

A partir de la concentración de sufentanilo, el volumen total de la solución tampón que seguía quedando en los recipientes y los intervalos de tiempo, era posible calcular las cantidades acumuladas de sufentanilo disuelto o liberado de los parches con el tiempo, y se calculó la velocidad de disolución o velocidad de liberación de sufentanilo desde los sistemas de administración transdérmica de muestra. Los resultados del ensayo de la velocidad de disolución se presentan en las Figuras 5A y 5B, y se proporcionan a continuación en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

| Tiempo de Muestreo (horas) | Cantidad Total de Sufentanilo (µg) Recipiente 1 | Cantidad Total de Sufentanilo (µg) Recipiente 2 | Cantidad Total de Sufentanilo (µg) Recipiente 3 | Cantidad Total de Sufentanilo (µg) Recipiente 4 | Promedio | DT | Promedio del % Inicial de Carga de Sufentanilo Liberado |
|----------------------------|---|---|---|---|----------|-------|---|
| 0,5 | 59,5 | 59,81 | 58,10 | 49,66 | 56,71 | 4,75 | 6,56 |
| 1 | 137,48 | 146,58 | 142,16 | 140,91 | 141,78 | 3,76 | 16,39 |
| 2 | 236,93 | 251,04 | 242,34 | 243,48 | 243,45 | 5,81 | 28,14 |
| 3 | 309,37 | 334,27 | 318,36 | 321,13 | 320,78 | 10,30 | 37,08 |
| 4 | 371,07 | 399,54 | 387,28 | 386,72 | 386,15 | 11,67 | 44,64 |

ES 2 346 895 T3

| | | | | | | | |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| 6 | 445,24 | 467,06 | 441,88 | 443,05 | 449,31 | 11,92 | 51,94 |
| 8 | 469,14 | 503,65 | 486,94 | 486,77 | 486,62 | 14,09 | 56,26 |
| 12 | 513,76 | 553,54 | 518,40 | 520,91 | 526,66 | 18,17 | 60,88 |
| 16 | 533,20 | 578,49 | 544,58 | 546,57 | 550,71 | 19,44 | 63,67 |
| 24 | 576,36 | 624,70 | 583,73 | 587,56 | 593,09 | 21,58 | 68,57 |
| 36 | 622,85 | 673,35 | 621,61 | 632,56 | 637,59 | 24,34 | 73,71 |
| 48 | 652,20 | 704,98 | 658,56 | 673,27 | 672,25 | 23,53 | 77,72 |
| | | | | | | | |

TABLA 2

| Tiempo en el Punto Medio (horas) | Velocidad ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) Recipiente 5 | Velocidad ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) Recipiente 6 | Velocidad ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) Recipiente 7 | Velocidad ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) Recipiente 8 | Promedio | DT |
|----------------------------------|---|---|---|---|----------|------|
| 0,25 | 81,31 | 68,65 | 77,09 | 59,42 | 71,62 | 9,68 |
| 0,5 | 109,95 | 107,80 | 123,80 | 115,59 | 114,28 | 7,14 |
| 1,5 | 73,84 | 70,74 | 74,89 | 70,86 | 72,58 | 2,10 |
| 2,5 | 58,57 | 48,24 | 55,33 | 59,41 | 55,39 | 5,08 |
| 3,5 | 40,21 | 37,21 | 43,66 | 33,42 | 38,62 | 4,35 |
| 5 | 22,76 | 21,60 | 23,56 | 20,22 | 22,03 | 1,45 |
| 7 | 12,68 | 11,32 | 10,90 | 14,25 | 12,29 | 1,51 |
| 10 | 7,75 | 6,50 | 6,12 | 7,96 | 7,08 | 0,91 |
| 14 | 3,23 | 5,68 | 5,26 | 4,65 | 4,70 | 1,07 |
| 20 | 3,20 | 3,18 | 2,31 | 3,38 | 3,02 | 0,48 |
| 30 | 3,09 | 2,01 | 2,10 | 1,96 | 2,29 | 0,53 |
| 42 | 2,08 | 1,64 | 1,44 | 2,34 | 1,88 | 0,41 |
| | | | | | | |

Ejemplo 3

Evaluación Farmacocinética del Sistema de Administración Transdérmica de Sufentanilo Después de una Sola Aplicación en Ratas

Los sistemas de administración transdérmica de sufentanilo que tienen un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de 1 cm^2 o $1,42 \text{ cm}^2$ (ambos de los cuales contienen aproximadamente $0,67 \text{ mg}$ de base libre de sufentanilo por cm^2) se aplicaron cada una de las 5 ratas macho y hembra de 7 a 8 semanas de edad (CD (CrI:CD®(SD) 1 GS BR) de Charles River Labs). Los sistemas eran parches de matriz adhesiva monolítica, usando una mezcla de poliisobutileno (PIB) de alto peso molecular/bajo peso molecular para el adhesivo, y se prepararon como se ha descrito anteriormente.

Al menos 16 horas antes de la dosificación, el dorso y los hombros de cada animal se afeitó y las áreas de aplicación objetivo se lavaron con agua. Se tuvo cuidado de no erosionar la piel. Uno de los sistemas de administración transdérmica se aplicó a la línea media dorsal y se mantuvo en contacto con la piel mediante una envoltura elástica situada por encima del sistema y alrededor del animal. Durante el transcurso del estudio PK, a los animales se les dio una dieta para roedores *ad libitum* certificada N° 8728C (Harlan Teklad, Inc) y agua, y se alojaron en un entorno controlado, a una temperatura de $18\text{-}26^\circ\text{C}$, una humedad relativa del $50\pm 20\%$ y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de

ES 2 346 895 T3

oscuridad. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 1 ml cada una) de cada animal en el tiempo 0 (antes de la aplicación del sistema) y a las 24, 48, 96 y 168 horas después de la aplicación del sistema. La sangre se recogió a través venipunción yugular y se transfirió a tubos que contenían el anticoagulante EDTA potásico.

- 5 Las muestras de sangre se mantuvieron sobre hielo húmedo, en Kryoracks refrigerados, o a aproximadamente 5°C antes de la centrifugación para obtener plasma. La centrifugación se realizó a los 30 minutos de la recogida. Las muestras de plasma se transfirieron a un tubo y se mantuvieron sobre hielo seco antes de almacenarlas a aproximadamente -70°C.
- 10 El sufentanilo en las muestras de plasma se ensayó usando HPLC. La técnica analítica para la determinación de sufentanilo en plasma de rata fue la siguiente. El sufentanilo en plasma de rata se determinó usando un método de HPLC/EM/EM en el modo de electronebulización positiva. La columna analítica era una YMC básica (50x2 mm, 5u) con detección de masa de las transiciones a 387,4/238,0 uma para sufentanilo y para 337,4/188,0 uma para el patrón interno.

15 Los resultados del estudio se presentan a continuación en la Tabla 3.

TABLA 3

| Tamaño del Parche, Nº de Sujetos | Tiempo de Muestra | Conc. Media en Plasma (pg/ml) | Desviación Típica | % RSD |
|--|----------------------|----------------------------------|----------------------|-------|
| 1,0 cm ² , Macho + Hembra n = 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 24 | 1232 | 655 | 53 |
| | 48 | 1428 | 930 | 65 |
| | 96 | 994 | 331 | 33 |
| | 168 | 856 | 328 | 38 |
| 1,42 cm ² , Macho + Hembra n = 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 24 | 1211 | 412 | 34 |
| | 48 | 1360 | 493 | 36 |
| | 96 | 1235 | 384 | 31 |
| | 168 | 781 | 332 | 43 |

- 45 Los datos del estudio con el parche de 1,42 cm² se representan también en la Figura 6. Como puede observarse, la concentración en plasma de sufentanilo, administrado desde un único sistema de administración transdérmica que tiene un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de 1,42 cm², aumentó para establecer un nivel aproximadamente constante empezando aproximadamente 24 horas después de la aplicación del sistema y continuó manteniendo el nivel durante 168 horas (7 días). Durante el transcurso de la administración de 7 días, las concentraciones en plasma de sufentanilo desde el tiempo 24-168 horas en ratas macho y hembra fue de aproximadamente 1.150±260 pg/ml y 1.140±270 pg/ml, respectivamente. No hay una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de sufentanilo en plasma entre ratas macho y hembra, lo que sugiere que ambas velocidades de administración de fármaco desde el sistema y los parámetros farmacocinéticas, tales como aclaramiento de fármaco sistémico, no difieren significativamente entre los dos sexos de ratas usados en el estudio de PK.

55 La variabilidad de las concentraciones de sufentanilo en plasma es notablemente e igualmente baja en ratas tanto macho como hembra (coeficiente de variación de aproximadamente el 23%), confirmando que el hecho de que no sólo la variabilidad del aclaramiento sistémico del fármaco en diferentes ratas es bajo, sino también lo que es más importante, que la administración de fármaco controlada por velocidad a través de la piel de diferentes ratas de ambos sexos desde el sistema de administración transdérmica de sufentanilo es significativamente alta, tal como para reducir o prácticamente eliminar la variabilidad en la permeabilidad de sufentanilo a la piel entre ratas de ambos sexos.

Ejemplo de Referencia 1

65 Preparación de Sistemas de Administración Transdérmica de Sufentanilo

Una serie de parches de matriz adhesiva monolíticos de 3 días y de 7 días, usando cualquiera de una mezcla de poliisobutileno (PIB) de alto peso molecular/bajo peso molecular, o polímeros acrílicos para el adhesivo, se prepararon

ES 2 346 895 T3

de la siguiente manera. Los sistemas incluyen de 1 a 4 mg de sufentanilo y se preparan para administración en sujetos humanos dependiendo del tamaño del sistema, de aproximadamente 90 a 360 μg de sufentanilo por día, desde sistemas que tienen un área superficial de la interfaz de liberación del fármaco de 2 a 8 cm^2 , respectivamente. Cada sistema se envasa individualmente en una bolsa de tela metálica de aluminio que lleva una etiqueta farmacéutica apropiada.

Los componentes para los sistemas de 7 días se muestran en la Tabla 4 a continuación.

TABLA 4

| Componentes | Material primario / vendedor | Normativa | Material secundario / vendedor | Normativa | Notas |
|--|------------------------------------|---|--------------------------------------|--|--|
| Película de Refuerzo | Scotchpak 1109 Backing (3M) | DMF N° 2610 | Scotchpak 9733 Backing (3M) | DMF N° 14291 | 1109 - laminado de polietileno y poliéster recubierto con aluminio en fase vapor. 9733 - laminado de poliéster y polietileno / acetato de etilen vinilo. |
| PIB de Alto Peso Molecular (poliisobutileno) | Oppanol B100 (BASF) | Se adapta a 21 CFR 172.615 (base de chicle). Certificado por ISO 9001 | Vistanex MM L-100 (ExxonMobil) | Se adapta a 21 CFR 172.615 (base de chicle). | Peso molecular promedio en viscosidad aprox. 1.100.000 |
| PIB de Bajo Peso Molecular (poliisobutileno) | Oppanol B 12 SFN (BASF) | Se adapta a 21 CFR 172.615 (base de chicle). Certificado por ISO 9001 | Oppanol B 11 SFN (BASF) | Se adapta a 21 CFR 172.615 (base de chicle). Certificado por ISO 9001 | Peso molecular promedio en viscosidad aprox. 50.000- 55.000 |

ES 2 346 895 T3

| | | | | | |
|--------------------------------|--|--|--|--|--|
| Polibuteno | Indopol L-14 (BP Amoco) | DMF N° 17390 | Indopol H-100 (BP Amoco) | DMF N° 17390 | Indopol L-14 tiene una viscosidad equivalente a aceite mineral ligero, USP |
| Revestimiento de Liberación | Scotchpak 9744 (3M) | DMF N° 15781 | Medirelease 2249 (Mylan Tech) | DMF N° 14652 | Revestimiento de liberación 3M tiene un recubrimiento de fluoropolímero y el revestimiento de liberación Mylan tiene un recubrimiento de silicona |
| Bolsa | Poliéster / lámina metálica (Technipaq) | Se adapta a las secciones de CFR apropiadas | Papel/ poliéster/ lámina metálica (Technipaq) | Se adapta a las secciones de CFR apropiadas | Aprox. 7,0 x 8,3 cm (2,75" x 3,25") |
| Etiqueta | Etiqueta de Papel (Avery) | No aplicable | Ninguno | No aplicable | Nombres de producto y fármaco, tamaño del sistema, contenido de fármaco y número de código |

ES 2 346 895 T3

| | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-------------------------------|------------------|---|
| Ingredientes Inactivos Adicionales | Dióxido de Silicio Coloidal (Cabot) | Compendio NF | Povidona/ Crospovidona (BASF) | Compendio USP/NF | La calidad para CSD es M5P o M5DP. La calidad de povidona es Kollidon 30 o la calidad de crospovidona es Kollidon CL-M. |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-------------------------------|------------------|---|

Los componentes para los sistemas de 3 días (sólo referencia) se muestran en la Tabla 5 a continuación.

TABLA 5

| Componentes | Material primario / vendedor | Normativa | Material secundario / vendedor | Normativa | Notas |
|----------------------|------------------------------|-------------|--------------------------------|--------------|---|
| Película de refuerzo | Scotchpak 1109 Backing (3M) | DMF N° 2610 | Scotchpak 9733 Backing (3M) | DMF N° 14291 | 1109 - laminado de polietileno y poliéster recubierto con aluminio en fase vapor. 9733 - laminado de poliéster y polietileno / acetato de etilen vinilo. |

ES 2 346 895 T3

| | | | | | | |
|----|-----------------------------|---|---|--|---|---|
| 5 | Acrilato | Duro-Tak 87-9301 (National Starch & Chemical) | DMF N° 7477 | Duro-Tak 87-2051, 87-2287 (National Starch & Chemical) | DMF N° 7477 DMF N° 7477 | 87-9301 no tiene grupos funcionales ni reticulantes. 87-2051 y 87-2287 tienen grupos funcionales COOH y OH, respectiv., y acrilato-vinilacetatos. |
| 25 | Revestimiento de Liberación | Scotchpak 9744 (3M) | DMF N° 15781 | Medirelease 2249 (Mylan Tech) | DMF N° 14652 | Revestimiento de liberación 3M tiene un recubrimiento de fluoropolímero y el revestimiento de liberación Mylan tiene un recubrimiento de silicona |
| 45 | Bolsa | Poliéster / lámina metálica (Technipaq) | Se adapta a las secciones de CFR apropiadas | Papel/ poliéster/lámina metálica (Technipaq) | Se adapta a las secciones de CFR apropiadas | Aprox. 7,0 x 8,3 cm (2,75" x 3,25") |

ES 2 346 895 T3

| | | | | | |
|--|---|-----------------|-------------------------------------|---------------------|---|
| Etiqueta | Etiqueta de Papel (Avery) | No aplicable | Ninguno | No aplicable | Nombres de producto y fármaco, tamaño del sistema, contenido de fármaco y número de código |
| Ingredientes Inactivos Adicionales | Dióxido de Silicio Coloidal (Cabot) | Compendio NF | Povidona/ Crospovidona (BASF) | Compendio USP/NF | La calidad para CSD es M5P o M5DP. La calidad de povidona es Kollidon 30 o la calidad de crospovidona es Kollidon CL- M. |

Ejemplo 4

Estudio Farmacocinético In vivo con Sistemas de Administración Transdérmica de Sufentanilo de 7 días

Se produjeron dos sistemas de administración transdérmica de sufentanilo (parches), en dos tamaños, cada uno con áreas superficiales activas de 2 y 8 cm², y se usaron en un estudio de rendimiento farmacocinético clínico. Los parches transdérmicos se produjeron como sistemas de 7 días usando componentes de material “primario” como se describe en la Tabla 4 anterior. En particular, la formulación usada para producir los parches transdérmicos fue de la siguiente manera (sobre un porcentaje del peso seco total): Oppanol B100 (15,4%); Oppanol B12 SFN (22,0%); Indopol polibuteno L-14 (48,5%); CAB-O-Sil M-5P (6,4%) y sufentanilo (7,7%), usando los parches finales un revestimiento de liberación Scotchpak N° 9744 (3M) y un material de refuerzo Scotchpak N° 1109 (3M). Los dos tamaños de parches eran idénticos en todos los aspectos, excepto que el espesor de vaciado era diferente, es decir, se produjeron parches “finos” que tenían un espesor de recubrimiento de 0,38 mm (15 mils) (en húmedo) a partir de la formulación global de matriz/fármaco, y se produjeron parches que tenían un espesor de recubrimiento nominal de 0,64 mm (25 mils) (en húmedo) de la misma formulación global. La cantidad de sufentanilo presente en los parches era proporcional al espesor de vaciado y, de esta manera, los parches “finos” tenían un menor contenido del fármaco sufentanilo por centímetro cuadrado comparado con los parches “gruesos”. El contenido de sufentanilo medio por parche determinado en el momento de la liberación del lote para los lotes de parches de sufentanilo finos y gruesos, con tamaños de 2 cm² y 8 cm², usados en el presente estudio, se resume en la Tabla 6. Como puede verse, los parches gruesos de 2 cm² y 8 cm² tenían al menos aproximadamente un 75% más de contenido de sufentanilo comparado con los parches de 2 cm² y 8 cm² finos correspondientes.

TABLA 6

| Descripciones de Sufentanilo TTS y Contenido de Sufentanilo Observado | | | | |
|---|------------------|--------------------------------------|--|--|
| Número de Lote | Número de Código | Tamaño del Parche (cm ²) | Espesor de Vaciado Nominal de la Formulación | Sufentanilo Observado (mg) por Parche a T=0 (n=10) |
| 24A | 45-01 | 2 | 0,38 mm (15 mils), fino | 0,91 |
| 25A | 47-01 | 2 | 0,64 mm (25 mils), grueso | 1,70 |
| 24B | 45-02 | 8 | 0,38 mm (15 mils), fino | 3,84 |
| 25B | 47-02 | 8 | 0,64 mm (25 mils), grueso | 6,71 |

El estudio se realizó en 24 voluntarios humanos sanos, divididos en cuatro grupos de ensayo de 6 individuos cada uno (n=6), en los que los parches de sufentanilo se aplicaron al pecho de los sujetos y se bloquearon con naloxona. Para asegurar que los parches permanecían en su sitio, se usó una cinta de recubrimiento transpirable para cada sujeto. El estudio se inició con una baja dosis intravenosa (IV) de infusión de sufentanilo (48 µg/6 horas) seguido de aplicación de parches finos y gruesos de 2 cm², o una alta dosis de infusión IV de sufentanilo (192 µg/6 horas) seguido de aplicación de los parches gruesos y finos de 8 cm². Los parches se dejaron en su sitio durante 7 días y los niveles de sufentanilo en plasma individuales para cada sujeto de ensayo se evaluaron periódicamente durante un periodo de estudio de 7 días usando metodologías LC/EM convencionales. Los niveles de sufentanilo en plasma individuales observados para los sujetos que llevaban los parches de 2 cm² se presentan en la Tabla 7 a continuación, y los niveles de sufentanilo en plasma individuales observados para los sujetos que llevaban los parches de 8 cm² se presentan en la Tabla 8 a continuación. La media y la desviación típica de los niveles de sufentanilo en plasma para los cuatro grupos de ensayo se presentan en la Tabla 9 a continuación, y los niveles en plasma medios a lo largo de los días 1-7 del estudio se presentan en la Tabla 10 a continuación. La Figura 7 representa los niveles de sufentanilo en plasma medidos para los sujetos que llevaban parches finos y la Figura 8 representa los niveles de sufentanilo en plasma medidos para los sujetos que llevaban parches gruesos. Finalmente, la Figura 9 representa los niveles de sufentanilo en plasma medios para los cuatro grupos de ensayo.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 7

| Niveles de Sufentanilo en Plasma en Voluntarios Normales después de la Aplicación de Sufentanilo TTS durante 7 días | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|----------|----------|----------|----------|----------|---|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Tiempo (Horas) | Tiempo (Días) | Lote 24A, Parches Finos - 2 cm ² | | | | | | Lote 25A, Parches Gruesos - 2 cm ² | | | | | |
| | | Sujeto 1 | Sujeto 2 | Sujeto 3 | Sujeto 4 | Sujeto 5 | Sujeto 6 | Sujeto 7 | Sujeto 8 | Sujeto 9 | Sujeto 10 | Sujeto 11 | Sujeto 12 |
| 0 | 0,00 | 0 | 0 | 0 | 2,83 | 3,05 | 2,10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,03 | 0 |
| 4 | 0,17 | 4,27 | 5,06 | 0 | 2,66 | 8,12 | 4,28 | 5,71 | 2,15 | 2,82 | 3,07 | 5,52 | 4,30 |
| 8 | 0,33 | 13,6 | 13,2 | 5,61 | 4,91 | 26,2 | 5,72 | 14,2 | 11,6 | 15,8 | 8,83 | 15,6 | 14,9 |
| 16 | 0,67 | 18,3 | 26,7 | 11,4 | 16,7 | 30,6 | 11,3 | 18,4 | 23,5 | 18,6 | 15,9 | 15,6 | 20,0 |
| 24 | 1,00 | 26,4 | 33,6 | 20,7 | 23,5 | 54,3 | 14,4 | 22,8 | 30,0 | 28,5 | 16,9 | 27,0 | 22,7 |
| 28 | 1,17 | 22,8 | 32,5 | 22,9 | 24,4 | 34,0 | 20,0 | 22,6 | 32,0 | 27,8 | 17,6 | 27,1 | 26,0 |
| 32 | 1,33 | 20,5 | 26,2 | 20,4 | 32,5 | 33,1 | 13,9 | 19,8 | 31,6 | 31,8 | 19,7 | 27,4 | 23,9 |
| 36 | 1,50 | 22,3 | 25,3 | 29,3 | 31,9 | 35,2 | 20,9 | 20,8 | 32,6 | 27,9 | 20,3 | 28,9 | 27,0 |
| 40 | 1,67 | 17,6 | 23,1 | 19,0 | 36,5 | 33,5 | 19,6 | 21,8 | 28,8 | 29,4 | 16,7 | 24,0 | 35,1 |
| 48 | 2,00 | 23,3 | 32,2 | 25,9 | 40,7 | 48,4 | 19,0 | 22,1 | 34,2 | 33,2 | 16,1 | 33,9 | 23,4 |
| 52 | 2,17 | 18,9 | 32,5 | 25,9 | 42,4 | 47,9 | 24,0 | 32,2 | 35,7 | 37,9 | 20,2 | 30,3 | 25,5 |
| 56 | 2,33 | 22,9 | 43,1 | 31,5 | 33,7 | 45,3 | 21,7 | 26,5 | 37,3 | 34,1 | 20,6 | 30,6 | 19,6 |
| 60 | 2,50 | 17,8 | 36,5 | 22,8 | 35,8 | 39,9 | 14,2 | 21,6 | 32,5 | 31,8 | 20,5 | 30,0 | 23,4 |
| 64 | 2,67 | 22,8 | 36,1 | 25,3 | 43,2 | 34,1 | 18,9 | 21,8 | 33,2 | 26,5 | 20,0 | 29,4 | 18,5 |
| 72 | 3,00 | 21,8 | 29,3 | 25,8 | 56,0 | 43,3 | 25,4 | 19,3 | 39,3 | 36,2 | 17,1 | 30,3 | 33,0 |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 80 | 3,33 | 13,7 | 30,3 | 31,1 | 43,3 | 35,3 | 19,2 | 21,3 | 36,5 | 27,4 | 16,0 | 30,0 | 28,6 |
| 88 | 3,67 | 18,8 | 29,2 | 21,8 | 50,2 | 33,6 | 17,2 | 27,9 | 35,5 | 33,7 | 20,2 | 28,3 | 28,0 |
| 96 | 4,00 | 13,3 | 31,1 | 37,0 | 54,2 | 39,0 | 32,8 | 16,9 | 37,0 | 33,4 | 21,0 | 33,1 | 30,8 |
| 104 | 4,33 | 14,6 | 28,9 | 39,1 | 54,5 | 35,6 | 25,6 | 14,0 | 34,8 | 26,7 | 18,8 | 28,3 | 22,5 |
| 112 | 4,67 | 12,0 | 26,3 | 26,8 | 39,4 | 31,4 | 26,2 | 23,4 | 27,4 | 31,2 | 19,8 | 26,9 | 20,7 |
| 120 | 5,00 | 18,7 | 31,3 | 27,6 | 56,1 | 40,8 | 21,2 | 24,9 | 32,8 | 23,5 | 21,5 | 32,6 | 23,5 |
| 128 | 5,33 | 11,4 | 36,9 | 28,3 | 44,2 | 35,4 | 16,3 | 21,8 | 33,2 | 23,6 | 19,9 | 30,5 | 18,9 |
| 136 | 5,67 | 13,9 | 24,1 | 28,3 | 33,2 | 31,7 | 15,4 | 23,4 | 28,4 | 29,1 | 19,9 | 25,7 | 15,8 |
| 144 | 6,00 | 15,5 | 29,0 | 27,1 | 41,8 | 39,2 | 26,8 | 15,1 | 31,9 | 33,2 | 17,8 | 28,3 | 24,2 |
| 152 | 6,33 | 18,0 | 29,0 | 27,5 | 41,7 | 35,5 | 22,3 | 16,5 | 26,4 | 16,9 | 19,5 | 23,4 | 24,1 |
| 160 | 6,67 | 12,6 | 26,3 | 23,3 | 36,9 | 36,6 | 22,1 | 21,2 | 30,6 | 19,9 | 22,7 | 23,7 | 24,7 |

Tabla 8

| | | Niveles de Sufentanilo en Plasma en Voluntarios Normales Después de la Aplicación de Sufentanilo TTS durante 7 días | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|--|
| Tiempo Horas | Tiempo Días | Lote 24B, Parches Finos - 8 cm ² | | | | | | Lote 25B, Parches Gruesos - 8 cm ² | | | | | | | |
| | | Sujeto 13 | Sujeto 14 | Sujeto 15 | Sujeto 16 | Sujeto 17 | Sujeto 18 | Sujeto 19 | Sujeto 20 | Sujeto 21 | Sujeto 22 | Sujeto 23 | Sujeto 24 | | |
| 0 | 0,00 | 4,93 | 3,87 | 6,26 | 2,78 | 8,02 | 4,76 | 4,20 | 7,02 | 5,66 | 9,61 | 5,69 | 9,06 | | |
| 4 | 0,17 | 12,6 | 10,9 | 6,82 | 14,8 | 21,9 | 18,8 | 15,7 | 34,3 | 10,1 | | 18,9 | 39,9 | | |
| 8 | 0,33 | 57,2 | 38,3 | 12,1 | 40,9 | 60,1 | 60,7 | 47,8 | 67,2 | 47,1 | 36,1 | 205 | 142 | | |
| 16 | 0,67 | 83,1 | 86,3 | 58,0 | 83,9 | 68,0 | 88,2 | 78,3 | 94,2 | 102 | 73,7 | 93,7 | 126 | | |
| 24 | 1,00 | 79,1 | 145 | 91,9 | 74,8 | 78,5 | 150 | 106 | 81,0 | 124 | 135 | 108 | 163 | | |
| 28 | 1,17 | 112 | 110 | 90,0 | 98,4 | 112 | 110 | 116 | 91,7 | 127 | 108 | 132 | 152 | | |
| 32 | 1,33 | 101 | 113 | 97,7 | 113 | 85,2 | 121 | 114 | 99,5 | 126 | 138 | 152 | 190 | | |
| 36 | 1,50 | 103 | 118 | 94,6 | 99,0 | 93,8 | 137 | 109 | 104 | 137 | 150 | 125 | 152 | | |
| 40 | 1,67 | 89,0 | 108 | 110 | 128 | 95,4 | 120 | 101 | 89,3 | 150 | 128 | 122 | 170 | | |
| 48 | 2,00 | 99,7 | 131 | 96,4 | 96,1 | 89,3 | 127 | 110 | 92,7 | 157 | 124 | 145 | 189 | | |
| 52 | 2,17 | 97,3 | 112 | 120 | 107 | 82,8 | 123 | 110 | 111 | 178 | 136 | 106 | 158 | | |
| 56 | 2,33 | 112 | 94,7 | 115 | 149 | 87,4 | 135 | 94,7 | 108 | 156 | 129 | 159 | 180 | | |
| 60 | 2,50 | 113 | 91,8 | 108 | 95,2 | 93,6 | 130 | 88,3 | 88,9 | 120 | 118 | 112 | 149 | | |
| 64 | 2,67 | 117 | 94,3 | 122 | 138 | 99,3 | 128 | 109 | 74,6 | 138 | 107 | 157 | 135 | | |
| 72 | 3,00 | 116 | 113 | 116 | 118 | 89,7 | 103 | 91,9 | 105 | 140 | 199 | 116 | 180 | | |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|
| 80 | 3,33 | 99,3 | 96,4 | 124 | 147 | 95,2 | 120 | 89,9 | 93,3 | 132 | 200 | 131 | 155 |
| 88 | 3,67 | 98,9 | 104 | 105 | 117 | 94,8 | 86,0 | 83,6 | 80,1 | 113 | 155 | 133 | 135 |
| 96 | 4,00 | 119 | 130 | 107 | 127 | 88,2 | 93,5 | 103 | 83,6 | 141 | 197 | 150 | 134 |
| 104 | 4,33 | 105 | 103 | 124 | 133 | 93,1 | 79,0 | 87,6 | 80,3 | 135 | 186 | 174 | 150 |
| 112 | 4,67 | 94,4 | 95,6 | 114 | 143 | 80,9 | 65,4 | 97,1 | 73,1 | 129 | 243 | 149 | 150 |
| 120 | 5,00 | 113 | 88,5 | 150 | 108 | 86,2 | 92,2 | 105 | 88,8 | 160 | 326 | 155 | 140 |
| 128 | 5,33 | 106 | 103 | 150 | 139 | 88,1 | 96,4 | 81,6 | 67,6 | 114 | 300 | 160 | 148 |
| 136 | 5,67 | 90,1 | 79,0 | 127 | 112 | 69,1 | 77,4 | 83,2 | 59,4 | 93,0 | 280 | 120 | 107 |
| 144 | 6,00 | 82,8 | 93,1 | 167 | 146 | 66,0 | 96,0 | 98,8 | 70,9 | 128 | 310 | 148 | 111 |
| 152 | 6,33 | 85,4 | 86,8 | 117 | 135 | 89,4 | 61,4 | 69,2 | 75,5 | 108 | 342 | 128 | 104 |
| 160 | 6,67 | 79,8 | 85,9 | 102 | 153 | 76,3 | 70,1 | 76,2 | 63,0 | 125 | 246 | 136 | 106 |

ES 2 346 895 T3

TABLA 9

| Niveles Medios en Plasma de Sufentanilo TTS | | | | | | | | | |
|---|------------------|--|------|--|-----|--|------|---|-------|
| Tiempo (Horas) | Tiempo (Días) | Lote 24A, Parches Finos de 2 cm ² | | Lote 25A, Parches Gruesos de 2 cm ² | | Lote 24B, Parches Finos de 8 cm ² | | Lote 25B, Parches Gruesos de 8cm ² | |
| | | Media | DT | Media | DT | Media | DT | Media | DT |
| 0 | 0,00 | 1,3 | 1,5 | 0,3 | 0,8 | 5,1 | 1,8 | 6,9 | 2,1 |
| 4 | 0,17 | 4,1 | 2,7 | 3,9 | 1,5 | 14,3 | 5,5 | 23,8 | 12,7 |
| 8 | 0,33 | 11,5 | 8,2 | 13,5 | 2,7 | 44,9 | 18,8 | 90,9 | 67,8 |
| 16 | 0,67 | 19,2 | 8,0 | 18,7 | 2,9 | 77,9 | 12,1 | 94,7 | 18,7 |
| 24 | 1,00 | 28,8 | 14,0 | 24,7 | 4,8 | 103,2 | 34,8 | 119,5 | 28,1 |
| 28 | 1,17 | 26,1 | 5,7 | 25,5 | 4,9 | 105,4 | 9,1 | 121,1 | 20,8 |
| 32 | 1,33 | 24,4 | 7,6 | 25,7 | 5,5 | 105,2 | 13,0 | 136,6 | 31,9 |
| 36 | 1,50 | 27,5 | 5,6 | 26,3 | 4,8 | 107,6 | 16,9 | 129,5 | 20,4 |
| 40 | 1,67 | 24,9 | 8,1 | 26,0 | 6,5 | 108,4 | 14,6 | 126,7 | 30,0 |
| 48 | 2,00 | 31,6 | 11,2 | 27,2 | 7,7 | 106,6 | 17,7 | 136,3 | 34,7 |
| 52 | 2,17 | 31,9 | 11,3 | 30,3 | 6,6 | 107,0 | 15,0 | 133,2 | 29,7 |
| 56 | 2,33 | 33,0 | 9,9 | 28,1 | 7,2 | 115,5 | 23,4 | 137,8 | 32,8 |
| 60 | 2,50 | 27,8 | 10,9 | 26,6 | 5,4 | 105,3 | 14,8 | 112,7 | 22,6 |
| 64 | 2,67 | 30,1 | 9,2 | 24,9 | 5,8 | 116,4 | 16,8 | 120,1 | 29,2 |
| 72 | 3,00 | 33,6 | 13,3 | 29,2 | 9,1 | 109,3 | 11,0 | 138,7 | 42,9 |
| 80 | 3,33 | 28,8 | 10,8 | 26,6 | 7,1 | 113,7 | 20,5 | 133,5 | 41,0 |
| 88 | 3,67 | 28,5 | 12,4 | 28,9 | 5,4 | 101,0 | 10,5 | 116,6 | 30,1 |
| 96 | 4,00 | 34,6 | 13,3 | 28,7 | 7,9 | 110,8 | 17,5 | 134,8 | 39,4 |
| 104 | 4,33 | 33,1 | 13,5 | 24,2 | 7,4 | 106,2 | 19,8 | 135,5 | 43,8 |
| 112 | 4,67 | 27,0 | 8,9 | 24,9 | 4,4 | 98,9 | 27,0 | 140,2 | 58,7 |
| 120 | 5,00 | 32,6 | 13,9 | 26,5 | 4,9 | 106,3 | 24,0 | 162,5 | 84,9 |
| 128 | 5,33 | 28,8 | 12,7 | 24,7 | 5,9 | 113,8 | 24,8 | 145,2 | 83,9 |
| 136 | 5,67 | 24,4 | 8,2 | 23,7 | 5,1 | 92,4 | 22,5 | 123,8 | 79,3 |
| 144 | 6,00 | 29,9 | 9,5 | 25,1 | 7,4 | 108,5 | 39,2 | 144,5 | 85,2 |
| 152 | 6,33 | 29,0 | 8,6 | 21,1 | 4,1 | 95,8 | 26,1 | 137,8 | 102,4 |
| 160 | 6,67 | 26,3 | 9,3 | 23,8 | 3,7 | 94,5 | 30,6 | 125,4 | 65,3 |

TABLA 10

| Valores Medios en Plasma de Sufentanilo TTS de los días 1 a 7 | | | |
|---|----------------------------|---------------|------|
| Número de Lote | Descripción del Lote | Media (pg/ml) | DT |
| 24A | 2 cm ² , fino | 29,2 | 10,1 |
| 25A | 2 cm ² , grueso | 25,9 | 5,9 |
| 24B | 8 cm ² , fino | 105,0 | 21,1 |
| 25B | 8 cm ² , grueso | 133,3 | 51,7 |

Como puede verse haciendo una revisión de los datos presentados en las Tablas 7-10, no hay una diferencia significativa en los niveles de sufentanilo en plasma conseguidos entre los parches transdérmicos de 2 cm², aunque los parches gruesos (Lote 25A) tenían aproximadamente un 75% más de contenido de fármaco de sufentanilo comparado con los parches finos (Lote 24A). Puede hacerse esta misma observación con respecto a los parches transdérmicos de 8 cm². Como puede verse también con respecto a los datos representados en las Figuras 7-9, el flujo *in vivo* de sufentanilo desde los parches (tanto gruesos y como finos) permaneció esencialmente constante a lo largo de un periodo de administración de aplicación única de al menos aproximadamente 7 días. Adicionalmente, con respecto a los datos presentados en las Tablas 7-10, puede verse que los parches transdérmicos eran capaces de proporcionar una velocidad de administración sustancialmente constante de sufentanilo durante un periodo de administración de aplicación única de al menos aproximadamente 48 horas hasta 7 días, donde la velocidad de administración constante era suficiente para establecer y mantener una concentración de sufentanilo en plasma que tenía una proporción de mínima a máxima de aproximadamente 1,8 o menor durante el periodo de administración pertinente.

Ejemplo 5

Estudio de Correlación In vitro/In vivo para Sistemas de Administración Transdérmica de Sufentanilo de 7 días

Para evaluar si los datos de flujo *in vitro* obtenidos usando los métodos descritos en los Ejemplos 1 y 2 son predictivos del rendimiento *in vivo* de los sistemas de administración transdérmica de sufentanilo de la presente invención como se determina en el Ejemplo 4 (correlación *in vitro/in vivo*, o "CIVIV"), se realizó el siguiente estudio de modelado. Puesto que para la mayoría de sujetos de ensayo *in vivo*, había concentraciones de sufentanilo detectables presentes en el momento de la aplicación del parche transdérmico (datos no mostrados), el modelo CIVIV necesitaba tener en cuenta dichas condiciones de partida para determinar la entrada desde los sistemas de administración transdérmica. Se usó un enfoque de modelado compartimentado. Con respecto a los datos, hubo una necesidad en el modelado de hacer una suposición respecto a la estructura de la función de entrada al sistema de administración transdérmica (a diferencia de una desconvolución convencional). Basándose en una desconvolución preliminar, se seleccionó una función de esplín de 4 nudos que permitió tanto un lapso inicial y como un cambio en la velocidad de administración durante los 7 días de duración en los estudios *in vivo*. De esta manera, para cada combinación de sistemas de administración por infusión intravenosa (IV)/transdérmica, los datos de administración IV y transdérmica se modelaron simultáneamente usando un modelo PK de dos compartimentos. Se obtuvo la función de entrada típica desde el sistema de administración transdérmica, y se correlacionó con los datos de liberación acumulada *in vitro* obtenidos usando los métodos de los Ejemplos 1 y 2 para evaluar los parches finos y gruesos de 2 y 8 cm² usados en los estudios *in vivo* descritos en el Ejemplo 4. Para mantener la consistencia, se usó el mismo tipo de cinta de recubrimiento transpirable que se aplicó en los estudios del Ejemplo 4 sobre los sistemas de administración transdérmica situados en el aparato de celda de Franz. Los resultados del estudio de modelado CIVIV se representan en las Figuras 10-14. Como puede verse mediante una revisión de las Figuras 10-14, los datos de flujo a través de la piel de cadáver *in vitro* obtenidos usando los métodos de los Ejemplos 1 y 2 es representativo de la entrada *in vivo* desde los sistemas de administración transdérmica de la presente invención. En este sentido, el flujo medio de sufentanilo a través de la piel observado *in vivo* para los parches de 2 y 8 cm² es de aproximadamente 1,1 µg/cm²/hora.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración transdérmica para administrar sufentanilo a través de la piel de un sujeto vivo, comprendiendo dicho sistema una matriz adhesiva sensible a presión que comprende:

- sufentanilo; y
- una mezcla de: (i) un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 450.000 a 2.100.000; y (ii) un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 1.000 a 450.000;

en el que dicho sistema proporciona una velocidad de administración sustancialmente constante de sufentanilo durante un periodo de administración de aplicación única de al menos aproximadamente 48 horas y dicha velocidad de administración constante es suficiente para establecer y mantener una concentración de sufentanilo en plasma que tiene una proporción de mínima a máxima de aproximadamente 1,8 o menor durante dicho periodo de administración.

2. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que dicha matriz adhesiva sensible a presión es una matriz adhesiva monolítica.

3. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende adicionalmente una capa adhesiva para adherir el dispositivo a la piel.

4. El dispositivo transdérmico de la reivindicación 3, en el que dicho dispositivo comprende una capa adicional como una membrana de control de velocidad.

5. El dispositivo transdérmico de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo es un dispositivo de matriz adhesiva, monolítica.

6. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que la velocidad de administración de sufentanilo es sustancialmente de orden cero.

7. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que la velocidad de administración en estado estacionario es al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/h}$.

8. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que el periodo de administración es de al menos aproximadamente 3 días.

9. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que el periodo de administración es al menos aproximadamente 7 días.

10. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que el flujo neto desde el sistema a través de la piel es al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$.

11. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 10, en el que dicho sistema no contiene un potenciador de permeación.

12. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que dicho sistema tiene un tiempo de cizalla de aproximadamente 1 a 40 minutos según se determina usando un ensayo de medición del tiempo de cizalla.

13. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que dicho sistema proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación (J_N/J_D) sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema, de al menos aproximadamente el 50% y un flujo neto desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$, y en el que, adicionalmente, dicho sistema no contiene un potenciador de permeación.

14. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que dicho sistema proporciona un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$ con un coeficiente de variación ($\Delta J_N/J_N$) de aproximadamente el 50% o menor, cuando se aplica a un sujeto, y en el que, adicionalmente, dicho sistema no contiene un potenciador de permeación.

15. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que dicha matriz contiene sufentanilo en una cantidad por encima de la solubilidad de sufentanilo en la matriz,

en el que, cuando se aplica a un sujeto, el sistema proporciona un flujo neto, en estado estacionario, sustancialmente constante de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$ durante al menos aproximadamente 24 horas, y en el que, adicionalmente, el sistema no incluye un potenciador de permeación o membrana de control de velocidad.

ES 2 346 895 T3

16. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que dicha matriz contiene sufentanilo en una cantidad por encima del punto de saturación de sufentanilo en la matriz,

en el que, cuando se aplica a un sujeto, el sistema proporciona un flujo neto de sufentanilo desde el sistema a través de la piel de al menos aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, y en el que, adicionalmente, el sistema proporciona un control de la velocidad de la forma de dosificación sobre el flujo de sufentanilo desde el sistema, pero no incluye un potenciador de permeación o una membrana de control de velocidad.

17. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha matriz adhesiva sensible a presión comprende adicionalmente un plastificante.

18. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 17, en el que dicho plastificante se selecciona entre polibuteno, aceite mineral, aceite de semilla de lino, palmitato de octilo, escualeno, escualano, aceite de silicona, estearato de isobutilo, aceite de oliva, miristato de isopropilo, alcohol isostearílico y alcohol oleílico.

19. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 18, en el que dicho plastificante es polibuteno.

20. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en dicha mezcla, la proporción de poliisobutileno de alto peso molecular:poliisobutileno de bajo peso molecular es de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 70:30, en peso.

21. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 20, en el que en dicha mezcla la proporción de poliisobutileno de alto peso molecular: poliisobutileno de bajo peso molecular es de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 50:50 en peso.

22. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicho poliisobutileno de alto peso molecular tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 1.100.000 y dicho poliisobutileno de bajo peso molecular tiene un peso molecular promedio en viscosidad de aproximadamente 50.000-55.000.

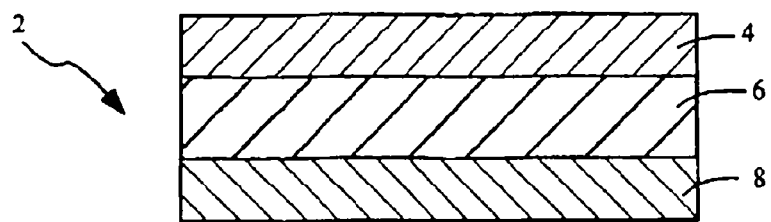


FIGURA 1

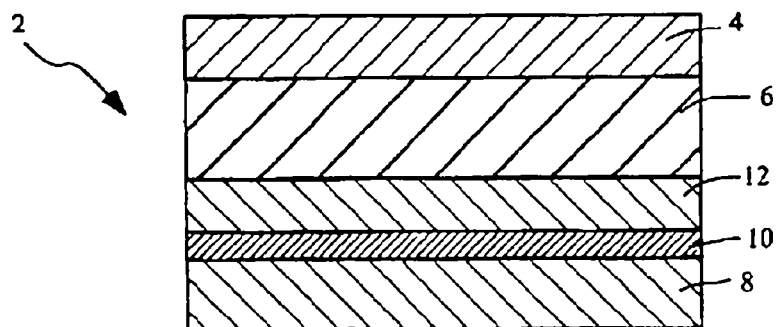


FIGURA 2

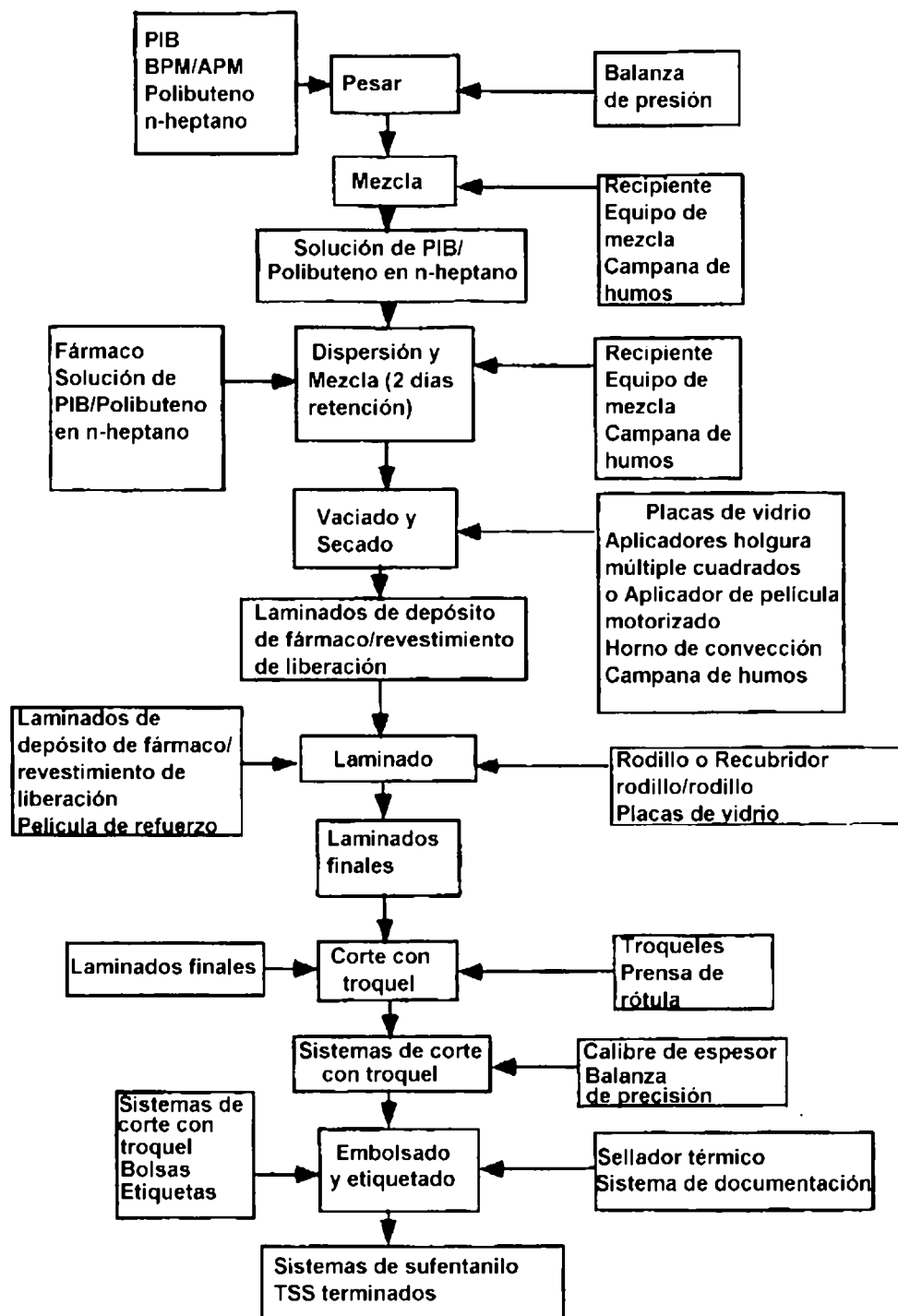


FIGURA 3

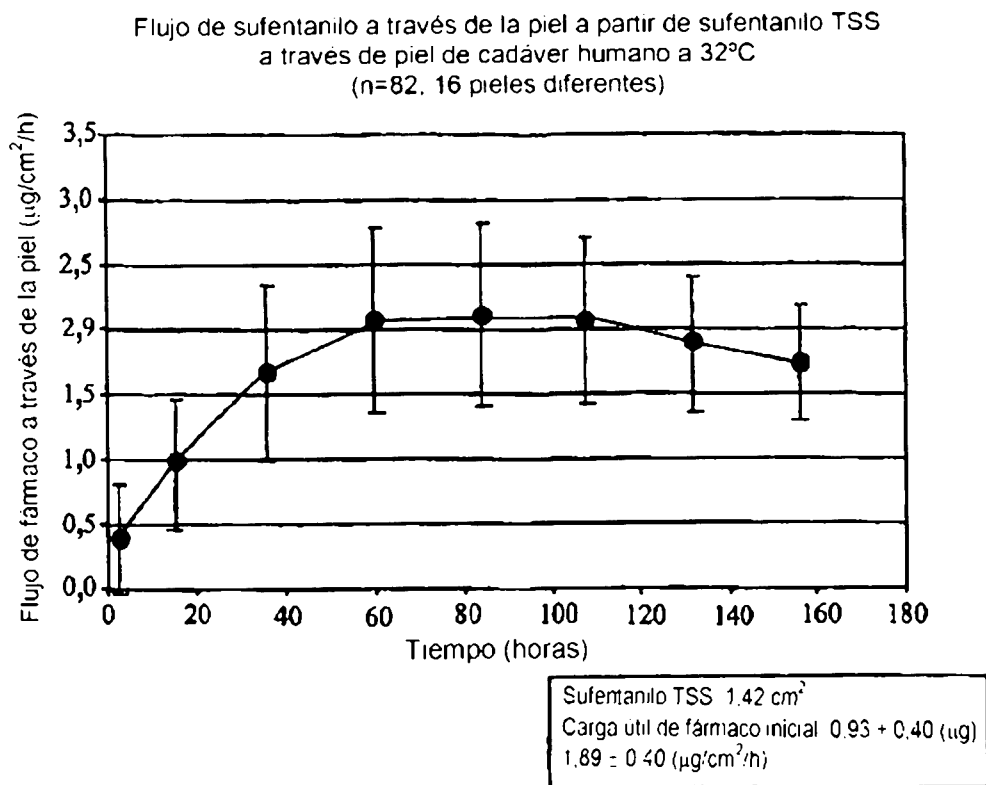


FIGURA 4

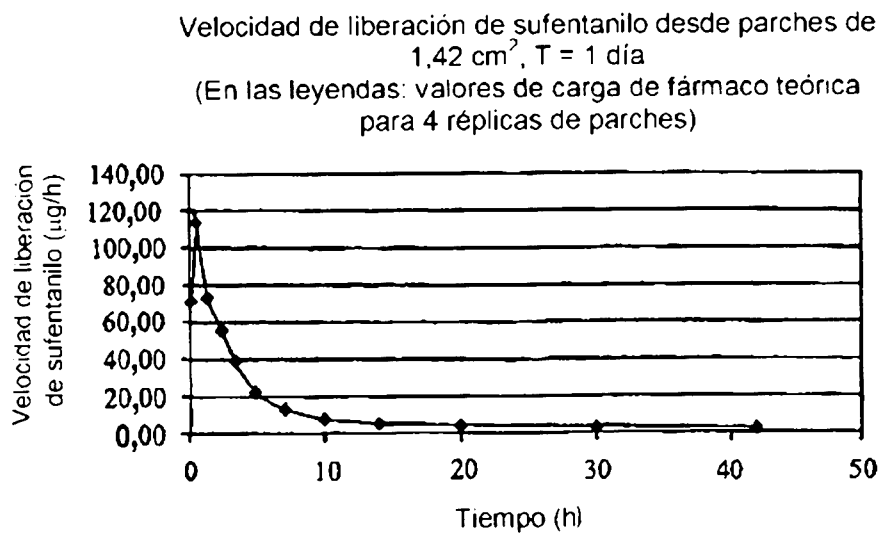


FIGURA 5A

Cantidad acumulada de sufentanilo liberado de parches de
1,42 cm², T = 1 día
(En las leyendas: valores de carga de fármaco teórica y número de réplicas)

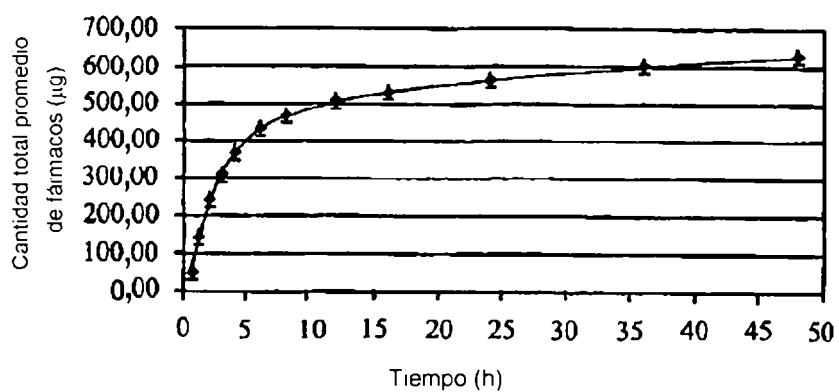


FIGURA 5B

Datos en plasma de rata para sufentanilo TTS, 1.42 cm²
(Media y DT de n = 10 ratas)

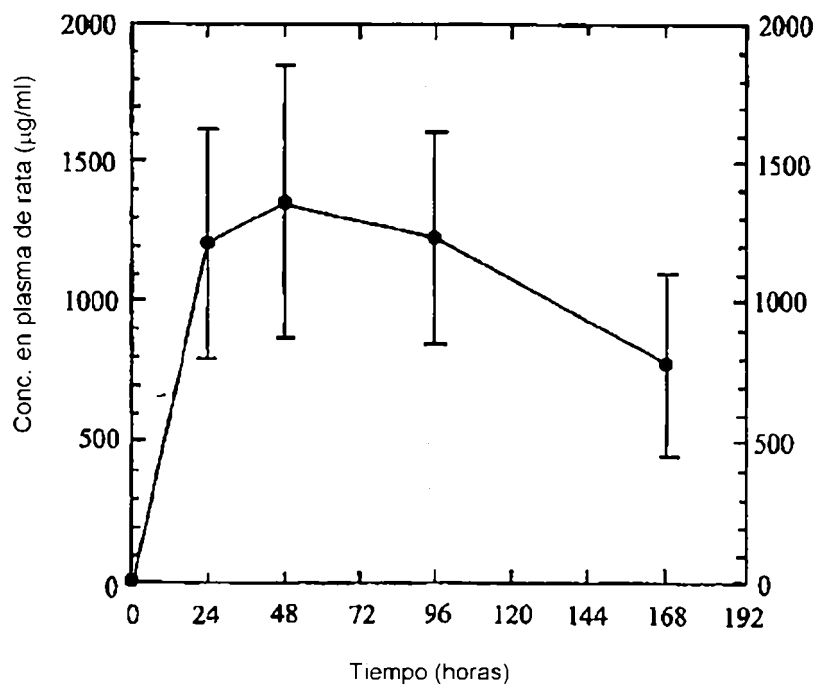
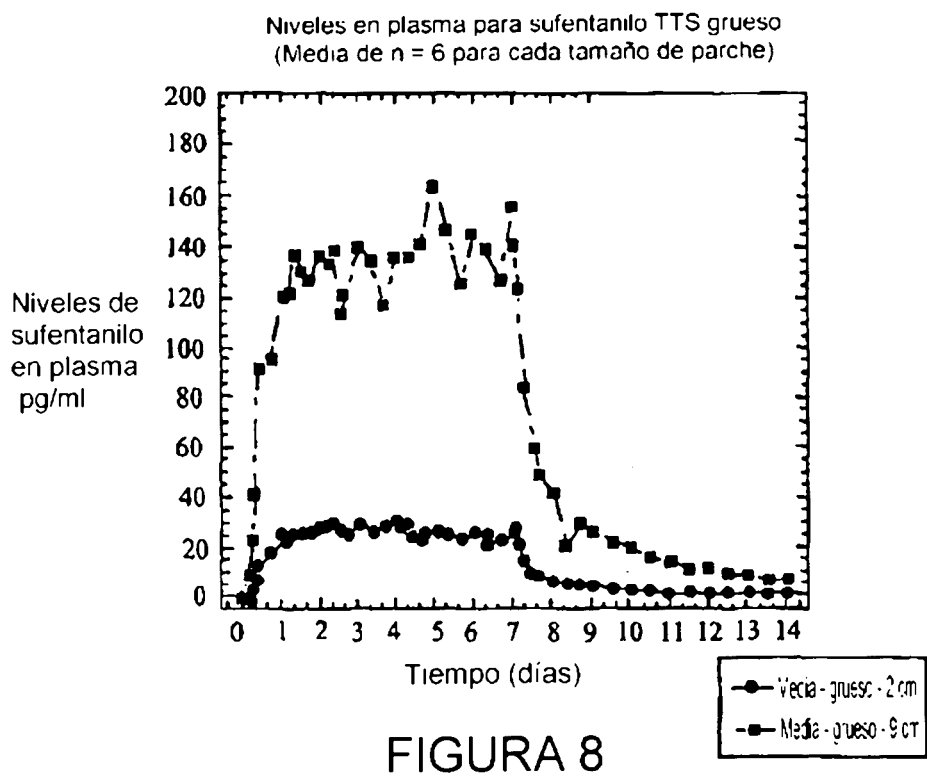
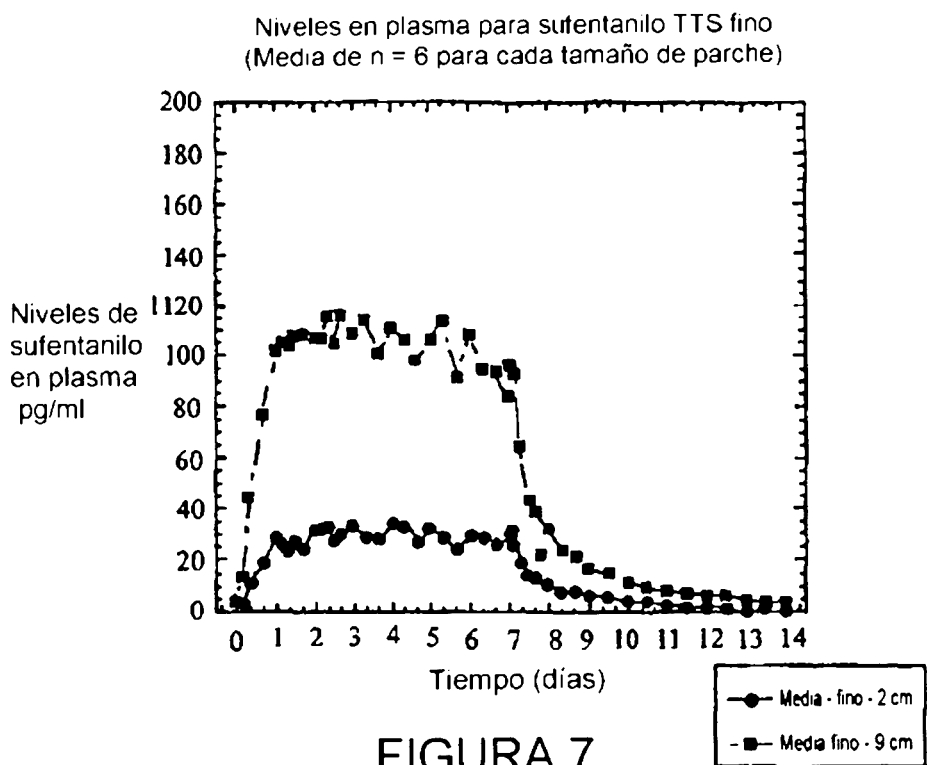


FIGURA 6



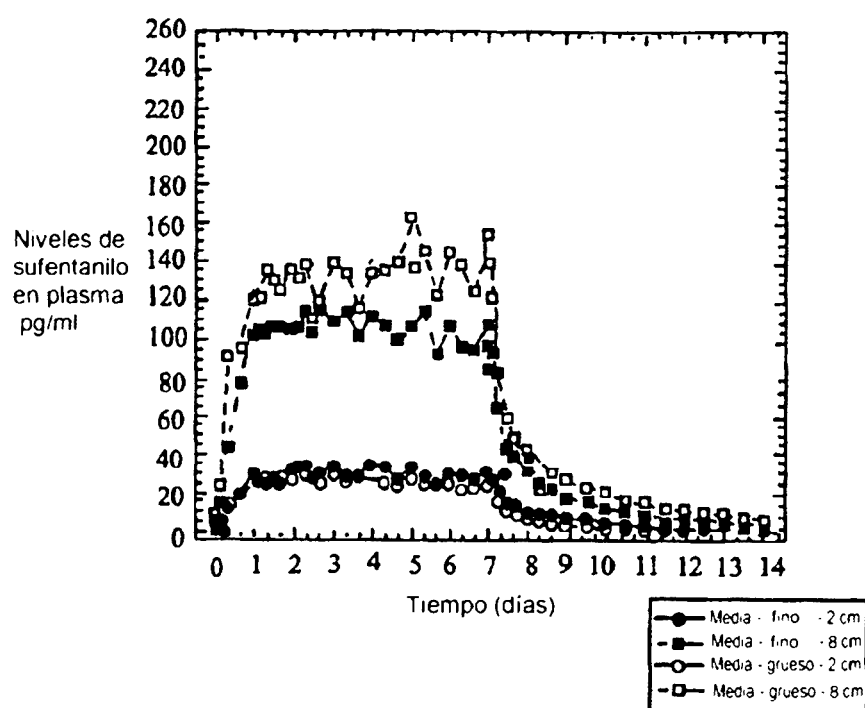


FIGURA 9

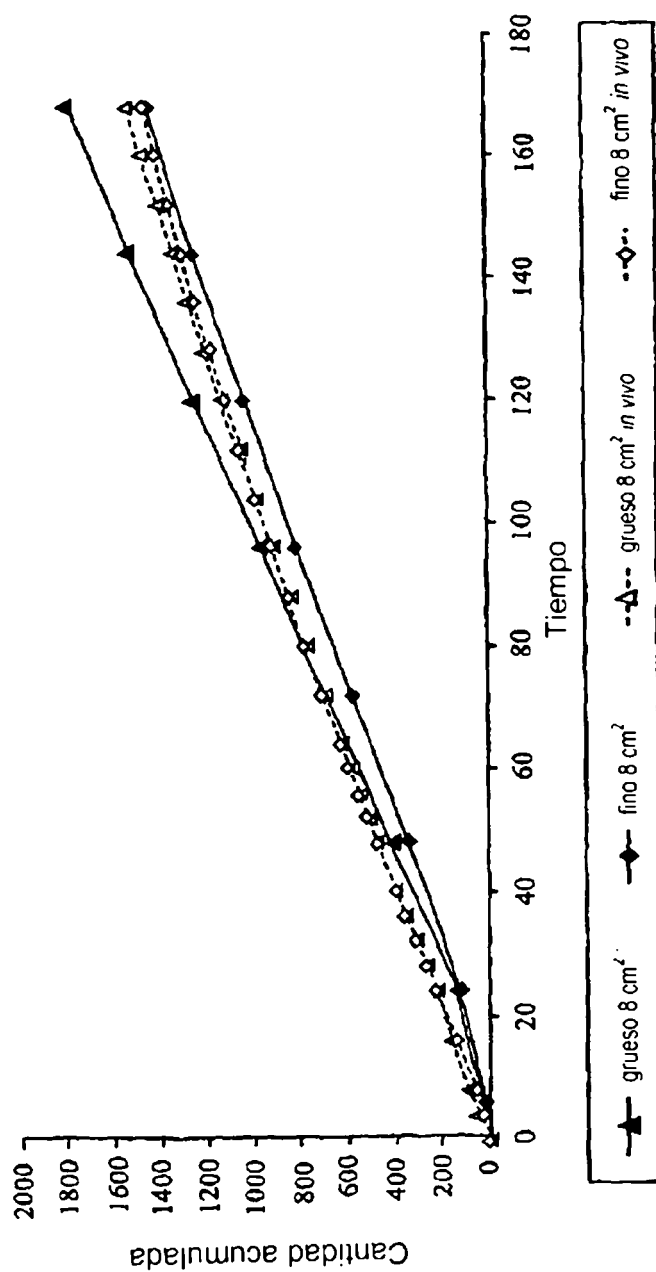


FIGURA 10

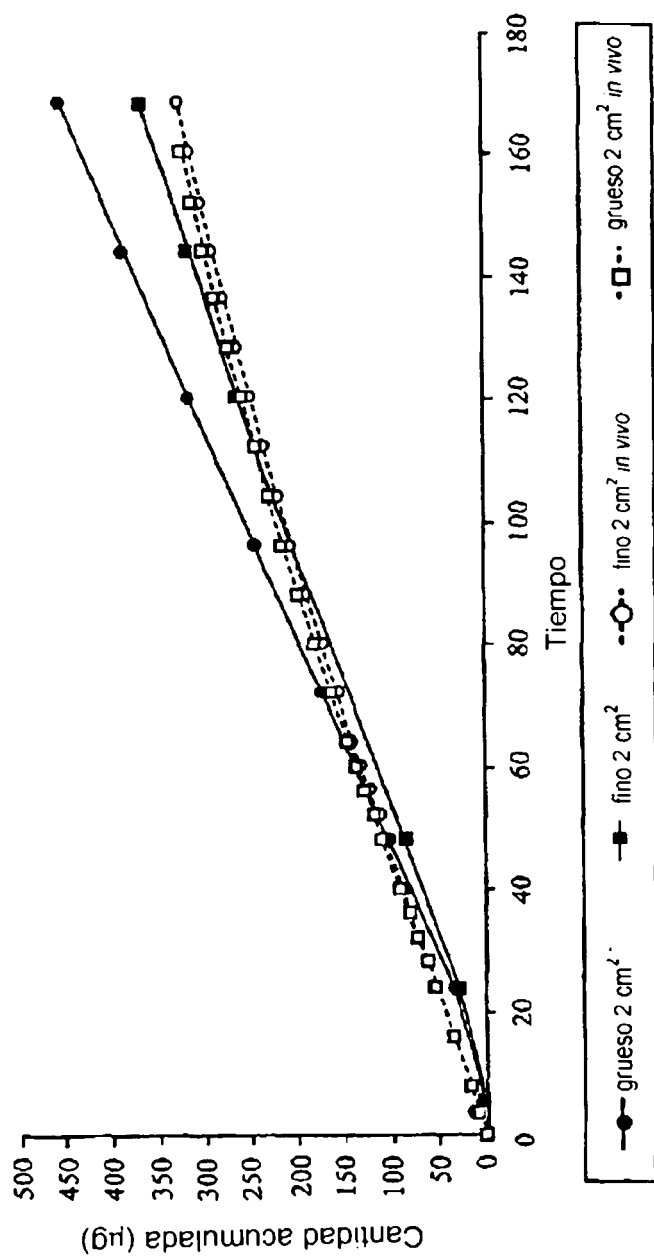


FIGURA 11

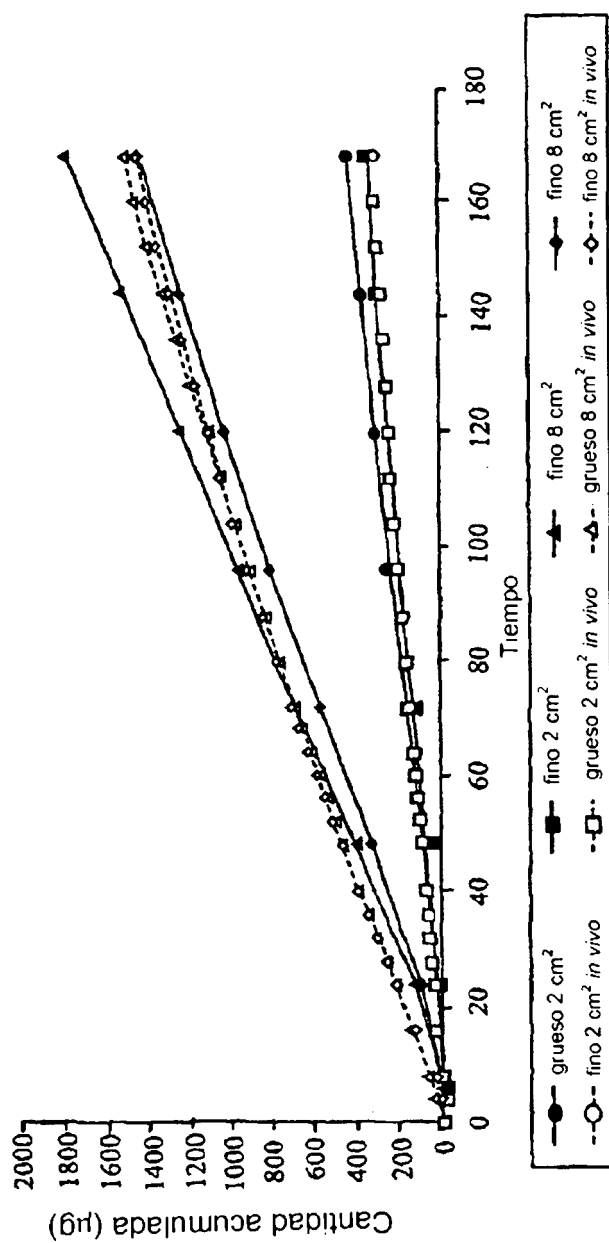


FIGURA 12

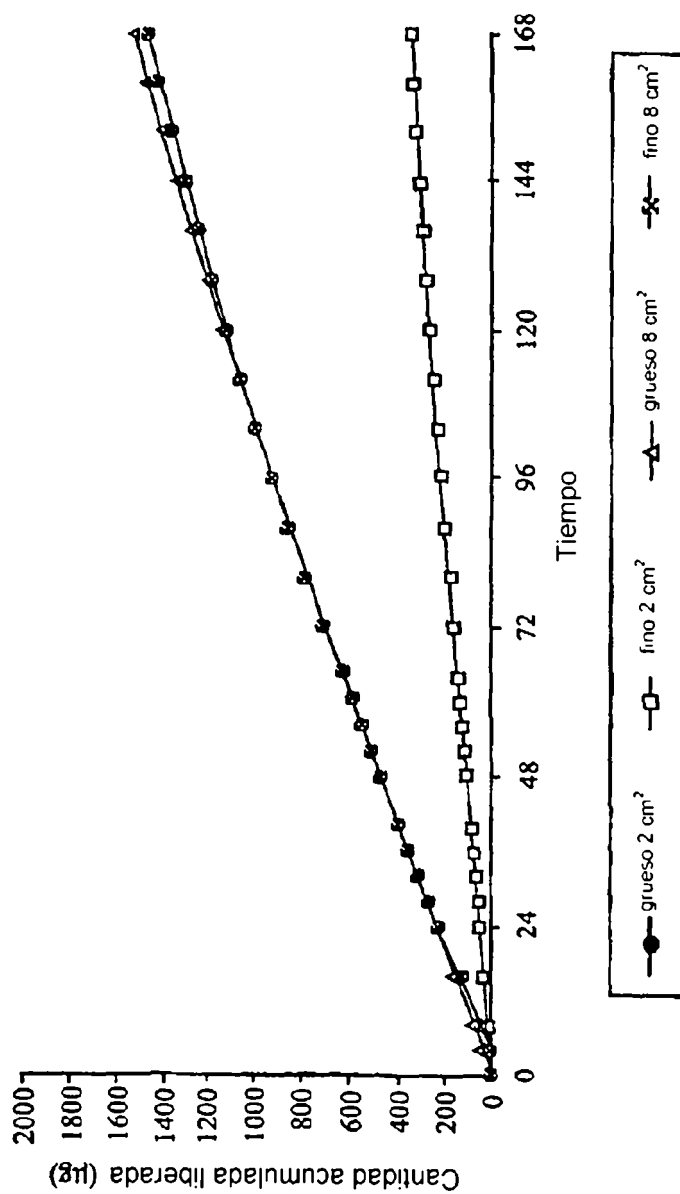


FIGURA 13

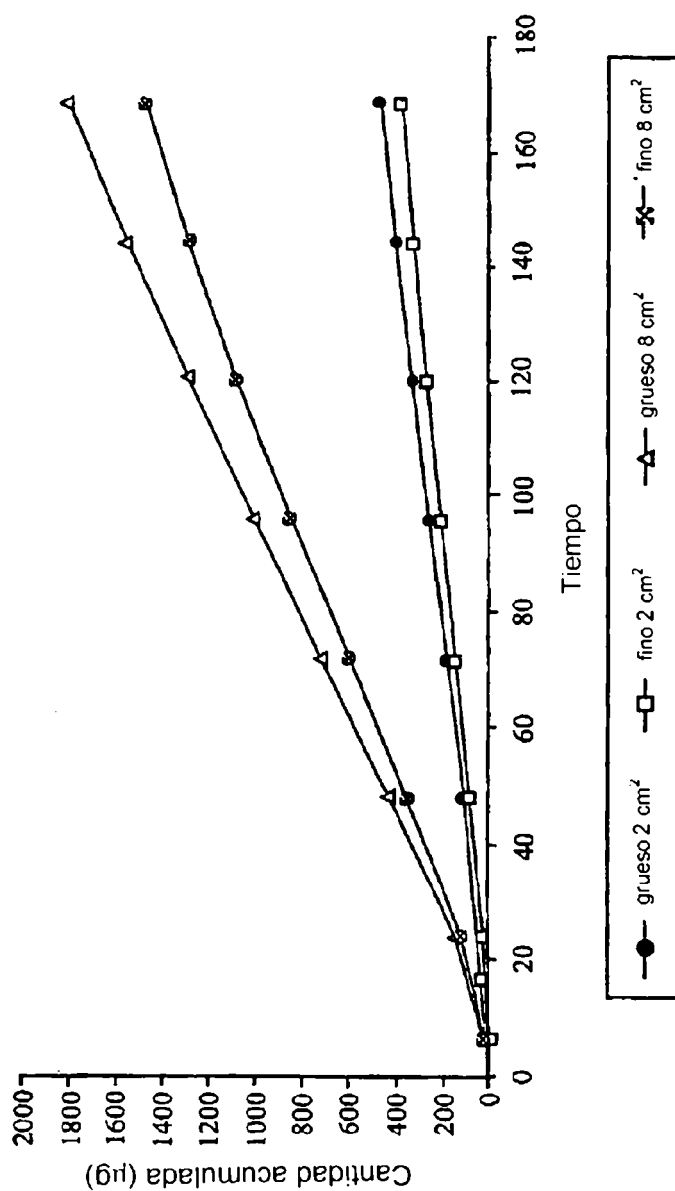


FIGURA 14