



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 563**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02762336 .2**
86 Fecha de presentación : **10.07.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1418894**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico con fentanil.**

30 Prioridad: **24.08.2001 DE 101 41 650**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

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

72 Inventor/es: **Müller, Walter y**
Hille, Thomas

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

ES 2 280 563 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

Sistema terapéutico transdérmico con fentanil.

5 El fentanil es un analgésico extraordinariamente eficaz. El requisito de la dosificación sólo pequeña, y sus propiedades fisicoquímicas, tales como el coeficiente de reparto entre n-octanol y agua, el punto de fusión y el peso molecular hacen posible la aportación transdérmica de fentanil en una cantidad eficaz, y sus propiedades farmacocinéticas, tales como la rápida metabolización y el índice terapéutico, que es relativamente estrecho, hacen deseable a esta aportación transdérmica.

10 De hecho, desde hace algunos años se encuentra en el mercado un sistema terapéutico transdérmico (TTS) con fentanil como sustancia activa. Este sistema es un denominado sistema de depósito. Por un sistema de depósito se entiende, en este caso, un sistema que contiene la sustancia activa en una formulación líquida o en forma de gel, en una bolsa conformada a base de una lámina impermeable para la sustancia activa, que sirve como capa trasera, 15 y de una membrana permeable para la sustancia activa, estando la membrana provista adicionalmente de una capa de pegamento, destinada a la fijación del sistema sobre la piel. En este caso especial, el fentanil está disuelto en una mezcla de etanol y agua. Otros detalles de este sistema se pueden deducir del documento de patente de los EE.UU. US 4.588.580 o bien del documento de patente alemana DE-PS 35.26.339, ambos de los cuales contienen una descripción detallada.

20 Los sistemas de depósito tienen, no obstante, la desventaja de que, en el caso de presentarse una falta de estanqueidad de la bolsa del depósito, la carga existente en el depósito, que contiene la sustancia activa, entra en contacto con la piel en una gran superficie y la sustancia activa es resorbida en unas dosis demasiado altas. Esto es muy peligroso especialmente en el caso del fentanil, puesto que una sobredosificación conduce muy rápidamente a una depresión 25 respiratoria y, por consiguiente, a episodios mortales. Ya se han descrito varios de estos episodios mortales o respectivamente casi mortales en la cita bibliográfica de *Clinical Pharmacokinet.* **2000**, 38 (1), 59-89.

La misión del presente invento consistía, por fin, en poner a disposición un sistema terapéutico transdérmico con fentanil, que ofrezca al usuario una seguridad aumentada frente a una ingestión por descuido de sobredosis.

30 Esto se consigue, conforme al invento, por medio del TTS descrito en la reivindicación 1. En este caso, en lugar del sistema de depósito se emplea un sistema de matriz X, en el que el fentanil es incorporado directamente en un poliacrilato autoadhesivo y, por lo tanto, incluso en el caso de un deterioro del sistema, no puede entrar en contacto con la piel en una superficie más grande que la establecida por el TTS. En un sistema de este tipo, el fentanil está 35 disuelto de un modo disperso molecularmente, por lo general de un modo total, pero por lo menos en un 80% en este polímero, situándose la solubilidad de saturación del fentanil en el polímero entre 3 y 20 por ciento en peso. Además, sorprendentemente, se ha mostrado que en el caso de la utilización de pegamentos de poliacrilatos para la preparación de un TTS con fentanil sólo son adecuados los pegamentos sin grupos carboxilo libres.

40 Tales sistemas de matriz se componen en el caso más sencillo de una capa trasera, que es impermeable para la sustancia activa, de una capa autoadhesiva que contiene la sustancia activa, y de una capa protectora que se ha de retirar antes del uso. En unas formas de realización más complicadas de tales sistemas sigue adicionalmente todavía una membrana que regula la entrega de la sustancia activa, la cual normalmente está provista además todavía de una capa de pegamento para la fijación del sistema a la piel.

45 Las capas que contienen fentanil de uno de tales sistemas de matriz de acuerdo con este invento se componen de los poliacrilatos definidos en la reivindicación 1. Puesto que ciertos grupos funcionales libres aumentan la solubilidad de saturación del fentanil en pegamentos de poliacrilatos por encima del intervalo preferido, se emplean conforme al invento los pegamentos de poliacrilatos que no disponen de ningún grupo funcional libre y se preparan solamente a 50 partir de ésteres del ácido acrílico y/o metacrílico y eventualmente de acetato de vinilo. No obstante, en el caso de la síntesis de los pegamentos se pueden tolerar unos monómeros con grupos hidroxilo libres, tales como acrilato de 2-hidroxietilo o metacrilato de 2-hidroxietilo en una proporción de hasta 20% en peso. Los poliacrilatos se preparan mediante una polimerización por radicales mediando utilización de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico, éstos son ésteres de alcoholes con 1 a 8 átomos de C, que contienen eventualmente un grupo hidroxilo, tales como acrilato de 55 2-etil-hexilo, acrilato de n-octilo, acrilato de propilo, acrilato de n- o iso-butilo y acrilato de 2-hidroxietilo o respectivamente los correspondientes metacrilatos. Adicionalmente, se puede utilizar concomitantemente también acetato de vinilo, y ciertamente en unas proporciones de hasta 50% en peso. Los polímeros preparados de esta manera son designados también como copolímeros estadísticos, puesto que tan sólo la distribución cuantitativa de los monómeros empleados y la casualidad deciden acerca de la composición de las cadenas de polímeros.

60 Si los polímeros contienen grupos hidroxilo libres, existe la posibilidad de reticular adicionalmente las cadenas de polímeros por medio de cationes plurivalentes tales como Al^{3+} o Ti^{4+} , o de sustancias reactivas tales como melamina. Se hace uso de esta posibilidad a fin de aumentar el peso molecular y mejorar, de esta manera, la cohesión de los polímeros. La posibilidad de la reticulación de poliacrilatos, en particular de pegamentos de poliacrilatos, es 65 especialmente valiosa, cuando se tiene que compensar el efecto plastificante del fentanil disuelto en los polímeros o respectivamente el efecto plastificante de otras sustancias coadyuvantes. El pegamento se utiliza habitualmente en forma de una solución. Como disolventes sirven p.ej. acetato de etilo, hexano o heptano, etanol o sus mezclas. Éstos son eliminados durante la preparación del TTS.

ES 2 280 563 T3

En la Tabla 1 se muestran los resultados de estudios de permeación, que se han conseguido con un pegamento con grupos carboxilo libres y con un pegamento sin tales grupos carboxilo libres (pero con grupos hidroxilo). En ambos pegamentos se incorporó el fentanil en una concentración de 5 por ciento en peso. El estudio de la permeación se llevó a cabo mediante unas celdas de difusión de Franz conocidas para un experto en la especialidad, y por utilización de piel humana.

TABLA 1

Resultados de estudios de permeación con pegamentos con y sin grupos carboxilo libres

Formulación	Cantidad acumulada de fentanil permeado [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]				
	valor medio de n = 3*				
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
1	0,00	0,00	0,44	1,71	3,51
2	0,0	0,2	4,0	14,7	28,24

* piel utilizada: piel de abdomen femenino

Formulación 1: pegamento de poliacrilato con 4,8% en peso de grupos carboxilo libres

Formulación 2: pegamento de poliacrilato neutro sin grupos carboxilo libres pero con 5,2% en peso de grupos hidroxilo libres

Los resultados muestran que un pegamento neutro sin grupos carboxilo libres es manifiestamente superior a un pegamento que contiene grupos carboxilo, en lo que se refiere a los regímenes de permeación que se pueden conseguir.

Una importante propiedad de cada uno de los polímeros que contiene la sustancia activa en la tecnología de los TTS es la solubilidad de saturación del polímero escogido para la respectiva sustancia activa. Este parámetro es importante, puesto que la actividad termodinámica de la sustancia activa en la matriz no depende de la cantidad disuelta absoluta de la sustancia activa, sino más bien de la relación de la concentración real a la concentración de saturación. Puesto que la sustancia activa se tiene que distribuir en la piel al realizar la aplicación del TTS sobre la piel y, en este caso, no se compensan concentraciones sino actividades, para la consecución de un régimen de permeación lo más alto que sea posible, es importante escoger lo más alta que sea posible la actividad termodinámica de la sustancia activa en el TTS. Esto significa que no ha de ser demasiado alta la solubilidad de la sustancia activa en las partes del TTS que contienen la sustancia activa, puesto que sino la concentración de sustancia activa en el TTS tiene que ser muy alta a fin de alcanzar una actividad termodinámica suficientemente alta. Esto es desventajoso cuando la sustancia activa, en la concentración alta, influye desventajosamente sobre las propiedades físicas de las partes del sistema que contienen la sustancia activa, y/o cuando la sustancia activa es muy cara. En el caso del fentanil se presentan los dos motivos, debiéndose de tomar en consideración adicionalmente el hecho de que el fentanil se cuenta entre los narcóticos y, ya tan sólo por este motivo es deseable incorporar una cantidad de fentanil lo más pequeña que sea posible en el TTS o respectivamente realizar lo más grande que sea posible el aprovechamiento del fentanil, a saber la relación del fentanil entregado durante el período de tiempo en el que está puesto el TTS al contenido del TTS no puesto.

Desde este punto de vista, la solubilidad de saturación de las capas que contienen fentanil para un TTS para tres días no debería estar situada por debajo de 3 por ciento en peso y tampoco por encima de 20 por ciento en peso. En los casos de unas más altas solubilidades de saturación, incluso en el caso de un alto régimen específico de permeación, el aprovechamiento de la sustancia activa es demasiado malo, y el TTS no es bien vendible por motivos comerciales, a causa de la cara sustancia activa. De manera preferida, por estos motivos, la solubilidad de saturación está situada entre 4 y 12, y de manera especialmente preferida entre 5 y 10 por ciento en peso.

La solubilidad de saturación del fentanil se puede reducir adicionalmente mediante la adición de sustancias, que no tienen buenas propiedades de disolución para el fentanil. Tales sustancias son p.ej. hidrocarburos líquidos tales como dioctil-ciclohexano, una parafina líquida, resinas de hidrocarburos tales como politerpenos, en particular un polipineno, o sustancias polares tales como glicerol, di- y triglicerol o poli(etilenglicoles), p.ej. con un peso molecular de 200 a 1.000. Estas sustancias pueden formar con el pegamento de poliacrilato una mezcla homogénea o, sin embargo, pueden estar contenidas en él como una fase separada. Especialmente el glicerol y sus derivados se presentan, ya en el caso de unas concentraciones pequeñas en la matriz, en forma de una fase separada, p.ej. en forma de gotitas. Mediante la adición de tales sustancias se puede compensar en particular también la más alta solubilidad de saturación en pegamentos con grupos hidroxilo libres.

ES 2 280 563 T3

La Tabla 2 contiene algunos datos acerca de las solubilidades de saturación de fentanil en algunas de estas sustancias.

TABLA 2

Solubilidades de saturación de fentanil en aditivos que disminuyen la solubilidad

Sustancia	Solubilidad de saturación [% en peso]
Poli(etilenglicol) 400	7,5
Glicerol	< 1,5
Diglicerol	< 1,5
Diocil-ciclohexano	< 1,9
Parafina, líquida	< 1,5

La influencia de tales aditivos se puede reconocer con ayuda de estudios comparativos de permeación.

En la Tabla 3 se confrontan los resultados de estudios de permeación con matrices constituidas sobre la base de un pegamento de poliacrilato neutro con grupos hidroxilo libres con y sin tales aditivos, así como de un pegamento de poliacrilato sin otros grupos funcionales libres. Todas las formulaciones contienen el fentanil en una concentración de 5% en peso.

TABLA 3

Estudios comparativos de permeación con formulaciones con y sin aditivos que disminuyen la solubilidad

Formulación	Cantidad acumulada de fentanil permeado [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]				
	valor medio de n = 3*				
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
2	0,00	0,23	7,89	32,82	64,17
3	0,798	4,46	29,6	68,9	103,1
4	0,805	4,87	32,6	74,7	113,2

* piel: epidermis humana, piel de seno femenino

Formul. 2: 5% en peso de fentanil en un pegamento de poliacrilato, neutro con 5,2% de grupos hidroxilo libres

Formul. 3:

fentanil	5,0%
pegamento de poliacrilato, neutro con 5,2% de grupos hidroxilo libres	55,0%
polipineno	15,0%
glicerol	10,0%
diocil-ciclohexano	15,0%

Formul. 4: 5% en peso de fentanil en un pegamento de poliacrilato sin grupos funcionales libres

ES 2 280 563 T3

Los resultados de los estudios de permeación muestran que el régimen de permeación se puede mejorar significativamente mediante la adición de sustancias que disminuyen la solubilidad de la sustancia activa en la matriz. Se consiguen aproximadamente los mismos resultados mediante la utilización de un pegamento sin grupos funcionales libres, que también sin aditivos dispone de una pequeña capacidad de disolución para el fentanil.

A partir de los datos de permeación se pueden calcular para diferentes espesores de los TTS los respectivos tamaños de los TTS. Los resultados se enumeran en la Tabla 4.

TABLA 4

Tamaños de los TTS calculados a partir de los datos de permeación

Régimen de entrega	Tamaños calculados de la superficies [cm ²]				
	Formul. 1	Formul. 2*	Formul. 2 **	Formul. 3	Formul. 4
25 µm/h	513	63,7	28,1	17,45	15,9
50 µm/h	1.026	127,4	56,2	34,9	31,8
75 µm/h	1.539	191,1	84,3	52,35	47,7
100 µm/h	2.052	254,8	112,4	69,8	63,6

* calculado sobre la base de los datos de permeación de la Tabla 1

** calculado sobre la base de los datos de permeación de la Tabla 2

El resultado del cálculo muestra que los pegamentos que contienen grupos carboxilo, en el caso de una concentración de fentanil de 5%, incluso en el caso de la dosificación más baja, conducen a unos TTS demasiado grandes para el uso práctico. En el caso de los pegamentos que contienen grupos hidroxilo, se calculan ciertamente también unos TTS bastante grandes, pero, mediante el aumento de la concentración del fentanil, existe aquí la posibilidad, en el caso de unas concentraciones no demasiado altas, es decir de a lo sumo 20%, de llegar a un tamaño adecuado para el uso práctico. De manera simplificada, en este caso se puede suponer que la actividad termodinámica y, por consiguiente, también los regímenes de permeación dependen linealmente de la concentración, siempre y cuando que el fentanil se presente totalmente disuelto.

Mediante una utilización de sustancias coadyuvantes que disminuyen la solubilidad en formulaciones con pegamentos de poliácridatos, que contienen grupos hidroxilo, o respectivamente mediante la utilización de pegamentos de poliácridatos sin grupos funcionales libres, ya en el caso de una concentración de fentanil de 5,0%, se obtienen unos TTS, que incluso en la dosificación más alta de 100 µg/h, tienen un tamaño aceptable. Naturalmente, aquí también se presenta la posibilidad de disminuir aún más el área de la superficie del sistema mediante un aumento de la concentración de fentanil.

El fentanil tiene un índice terapéutico estrecho. Esto significa que para su efecto se necesita, por una parte, un cierto valor de umbral, que se tiene que superar en lo que respecta a la concentración en plasma, y por otra parte, a unas concentraciones más altas, se presentan rápidamente unos efectos secundarios inaceptables. Por lo tanto, es ventajoso que el sistema contenga adicionalmente una membrana reguladora y que con ella se limite el flujo de la sustancia activa a través de la piel a un valor máximo, independientemente de la constitución individual de la piel. Tales membranas se componen preferiblemente de un copolímero de etileno y acetato de vinilo (polímero de EVA) o son unas láminas microporosas sobre la base de un polietileno o polipropileno. Tales membranas pertenecen al estado de la técnica. En el caso de los polímeros de EVA, la permeabilidad para la sustancia activa depende de la proporción del acetato de vinilo y del espesor de la membrana. Son habituales unas membranas con un contenido de AV (acetato de vinilo) comprendido entre 2 y 25 por ciento en peso y con un espesor comprendido entre 25 y 100 µm, de manera preferida entre 40 y 100 µm, no habiendo prácticamente apenas limitaciones en lo que se refiere al contenido de acetato de vinilo y al espesor. Para la respectiva formulación se tienen que escoger ambos parámetros de una manera correspondiente, a fin de garantizar la limitación al flujo máximo deseado desde el TTS. En el caso de las membranas microporosas, el transporte de sustancia no se efectúa a través del polímero, sino solamente a través de los poros que se encuentran en estas membranas. El número y el tamaño de los poros determinan, en este caso, el régimen máximo de entrega del TTS.

ES 2 280 563 T3

Usualmente, tales membranas están provistas de una película de pegamento para la fijación del TTS sobre la piel. Para el fentanil son apropiadas en particular unas películas de pegamento sobre la base de poliacrilatos autoadhesivos o de polisiloxanos autoadhesivos. La ventaja de los polisiloxanos consiste, en este caso, en que el fentanil es muy mal soluble en estos polímeros, y, por lo tanto, no se tiene que aumentar innecesariamente la carga del TTS con la sustancia activa mediante la utilización de una película de pegamento adicional. No obstante, tales películas de pegamento se pueden utilizar también en sistemas que no contienen membranas de ningún tipo, pero sí unas capas de matriz con una fuerza adhesiva más pequeña.

Como en el caso de cualquier TTS, aquí también se presenta naturalmente la posibilidad de reducir las propiedades de barrera del estrato córneo humano mediante el empleo de sustancias que favorecen la permeación. Tales sustancias son p.ej. ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, ésteres del glicerol con ácidos grasos de cadena mediana o respectivamente larga, y glicoles tales como 1,2-propanodiol. En este caso, se pueden emplear todas las sustancias que sean fisiológicamente inocuas y que sean compatibles con el fentanil y las otras sustancias coadyuvantes.

A modo de resumen se ha de retener que los sistemas de matriz, en el sentido de este invento, muestran unos regímenes de permeación desde satisfactorios hasta buenos, y hacen posible también la producción de unos TTS con un tamaño aceptable. Al mismo tiempo, es imposible poner en peligro al paciente por medio de una absorción demasiado alta de fentanil debida a una falta de estanqueidad. En conjunto, los sistemas de matriz sobre la base de pegamentos de poliacrilatos constituyen para el fentanil en el sentido de este invento un progreso importante frente al conocido estado de la técnica, en lo que se refiere a la seguridad del paciente.

Ejemplos

Ejemplo 1

Formulaciones 1, 2, 4

Se disuelve fentanil (base libre) en la solución del pegamento en una mezcla de heptano y acetato de etilo. La cantidad de fentanil se calcula en este caso de tal manera que, referido al contenido de materiales sólidos de la solución de pegamento, resulte una concentración de 5,0%. La masa resultante se aplica como revestimiento con una rasqueta sobre una lámina siliconizada de poliéster para dar una capa protectora que se ha de retirar antes de su uso, en un espesor tal que, después de la eliminación del disolvente, resulte un peso del revestimiento de aproximadamente 80 g/m². Después de la eliminación del disolvente, la película seca se forra con una delgada lámina de poliéster (la capa trasera del TTS), y los TTS acabados se cortan por troquelado desde el estratificado total.

Ejemplo 2

Formulación 3

5,0 g de fentanil, 15,0 g de un polipineno, 10,0 g de glicerol, 15,0 g de dioctil-ciclohexano y 110 g de una solución de pegamento con un contenido de materiales sólidos de 50,0%, se reúnen, y se agitan hasta que el fentanil se haya disuelto. La masa resultante se aplica como revestimiento con una rasqueta sobre una lámina siliconizada de poliéster (la capa protectora que se ha de retirar antes del uso) en un espesor tal que, después de la eliminación del disolvente, resulte un peso del revestimiento de aproximadamente 80 g/m². Después de la eliminación del disolvente, la película seca se forra con una delgada lámina de poliéster (la capa trasera del TTS), y los TTS acabados se cortan por troquelado desde el estratificado total.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico (TTS) que se compone de una capa trasera, que es impermeable para la sustancia activa, de por lo menos una capa de matriz que contiene fentanil sobre la base de un poliacrilato, y de una
capa protectora, que se ha de retirar antes del uso, **caracterizado** porque el poliacrilato es autoadhesivo, está exento
de grupos carboxilo, se prepara solamente a partir de ésteres monoméricos de alcoholes con 1 a 8 átomos de C, que
eventualmente contienen un grupo hidroxilo, y de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y eventualmente a partir de un
10 50% en peso de acetato de vinilo, tiene una solubilidad de saturación para el fentanil comprendida entre 3 y 20 por
ciento en peso, y porque las capas que contienen la sustancia activa contienen por lo menos 5 por ciento en peso del
fentanil incorporado, del cual por lo menos un 80 por ciento en peso se presenta en una forma disuelta de un modo
disperso molecularmente.
- 15 2. TTS de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el poliacrilato tiene para el fentanil una solubili-
dad de saturación comprendida entre 4 y 12 por ciento en peso.
3. TTS de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque el poliacrilato tiene para el fentanil una solubili-
dad de saturación comprendida entre 5 y 10 por ciento en peso.
- 20 4. TTS de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el poliacrilato no contiene grupos hidroxilo.
5. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la mezcla de monómeros que
constituye el fundamento del poliacrilato, contiene hasta un 20% en peso de acrilato y/o metacrilato de 2-hidroxietilo
como monómeros con grupos hidroxilo libres.
- 25 6. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 y 5, **caracterizado** porque las cadenas poliméricas
en el poliacrilato que tiene grupos hidroxilo libres, son reticuladas por medio de cationes plurivalentes o sustancias
reactivas.
- 30 7. TTS de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque la reticulación se efectúa mediante Al^{3+} , Ti^{4+} o
melamina.
8. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, **caracterizado** porque como otra capa contiene
adicionalmente una membrana reguladora.
- 35 9. TTS de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque contiene adicionalmente una capa autoadhesiva,
que se encuentra sobre la membrana reguladora en dirección hacia la piel, para la fijación sobre la piel.
- 40 10. TTS de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, **caracterizado** porque la membrana reguladora se compone de un
copolímero de etileno y acetato de vinilo, convenientemente con una proporción de acetato de vinilo de hasta 25%
en peso, o de una lámina microporosa sobre la base de un polietileno o polipropileno, y tiene convenientemente un
espesor comprendido entre 25 y 100, preferiblemente entre 40 y 100 μm .
- 45 11. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque las capas con un contenido de
fentanil, contienen adicionalmente sustancias que mejoran el régimen de permeación a través de una piel humana, en
particular glicoles y/o las que pertenecen al conjunto de los ácidos grasos, los ésteres de ácidos grasos, los alcoholes
grasos o los ésteres de glicerol.
- 50 12. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque las capas con un contenido de
fentanil, contienen unas sustancias que disminuyen la solubilidad del fentanil en estas capas.
- 55 13. TTS de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque las sustancias que disminuyen la solubilidad
son hidrocarburos líquidos a la temperatura ambiente, en particular dioctil-ciclohexano o una parafina líquida, resinas
de hidrocarburos, en particular resinas de polipileno o un poli(etilenglicol) o glicerol.

55

60

65