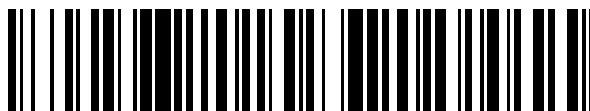


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 692**

51 Int. Cl.:

A61F 13/02 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61L 15/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2007 E 07819712 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2094213**

54 Título: **Sistema terapéutico transdermal con elevada tasa de aprovechamiento de la sustancia activa y precisión de dosificación**

30 Prioridad:

21.11.2006 DE 102006054733

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

30.10.2015

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**HORSTMANN, MICHAEL y
MÜLLER, WALTER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 549 692 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 transdermal con elevada tasa de aprovechamiento de la sustancia activa y precisión de dosificación

5 Sistemas terapéuticos transdermales (TTS) se han introducido en la terapia de hace una serie de años. Como referencia para la aplicación, en particular en el sector de la terapia del dolor, se remite a la bibliografía (B. Asmussen, Transdermale Therapeutische System-Eigenschaften und Anwendungen; en: Likar, Rudolf: Praxis der transdermalen Schmerztherapie 1ª edición-Bremen 2002).

10 En particular para sustancias activas muy activas con dosis diarias inferiores a 30 mg, incluso aún inferiores a 5 mg se han introducido en la terapia transdermal en los últimos años una serie de sustancias activas: nicotina, fentanilo, buprenorfina, nitroglicerol, estradiol, rotigotina, por nombrar sólo unos cuantos ejemplos. Para todas estas sustancias se han utilizado sistemas planos utilizando al menos uno de los grupos de polímeros polímeros de silicona, masas adhesivas de poliisobutileno o masas adhesivas de poliacrilato. Debido a las favorables posibilidades de reaccionar, mediante una correspondiente derivatización, a los requisitos de las sustancias activas y debido al pegado, en general suficiente sin aditivos adicionales, sobre la piel, se utilizan en particular polímeros de acrilato, preferiblemente para sistemas terapéuticos transdermales. Ejemplos de ellos son, en particular, el Durogesic SMAT®, recientemente introducido, así como numerosos TTS se fentanilo genéricos que han sido introducidos en el mercado en Alemania en los años 2005 y 2006 por las razones sociales Ratiopharm y Hexal. Pero también se han puesto a disposición sobre la piel humana otras sustancias activas, preferiblemente con el principio polimérico, copolímero de ácido acrílico. Así, se han introducido con éxito en el mercado sistemas terapéuticos transdermales con nicotina (Nicotine!®-TTS), buprenorfina (Transtec®, Grünenthal) y estradiol (Estraderm MX®, Novartis).

25 Estructuras de sistemas transdermales de este tipo contienen una o varias capas, otorgándose particularmente importancia en los últimos años, en particular, al aspecto del control de aportación a través de los sistemas propiamente dichos. Estructuras típicas de tiempos anteriores han previsto, por lo tanto, una separación en la capa adhesiva, capa de membrana y capa de reserva, en las que la parte esencial de sustancia activa estaba contenida en la capa de reserva.

30 Todos estos sistemas tienen en común el que a menudo puede ser administrada por vía transdermal sólo una muy pequeña parte de la sustancia activa puesta a disposición, por lo tanto es relativamente baja la denominada tasa de aprovechamiento del sistema. Esto tiene particular importancia en el caso de sistemas terapéuticos transdermales que contienen sustancias activas costosas, en particular nuevas sustancias activas sintéticas tales como rotigotina, fentanilo, buprenorfina o sufentanilo.

35 A la exigencia de alcanzar una elevada tasa de aprovechamiento de la sustancia activa se opone el requisito de un gran grosor de capa (peso de revestimiento) de las capas adhesivas y de las capas de reserva, necesario para la fuerza adhesiva y la capacidad de producción, así como la propiedad de la mayoría de las masas adhesivas de desprender una elevada parte de sustancia activa antes de que se alcance la elevada actividad termodinámica (próxima a la solubilidad de saturación) necesaria para el empleo transdermal.

40 El requisito de grandes grosores de capa, junto con elevadas solubilidades de saturación de las sustancias activas en los polímeros condiciona desgraciadamente el elevado empleo de sustancias activas, indeseado, de la mayoría de los sistemas terapéuticos transdermales. A modo de ejemplo, se pueden mencionar para el estado de la técnica en el sector de sistemas transdermales con aprovechamiento limitado de la sustancia activa, p. ej., el documento US 5.240.711, en el que, bajo la adición de otros componentes, se describen matrices de poliacrilato con 0,1-20% de base de buprenorfina. El documento US 6.090.405 describe sistemas transdermales para buprenorfina que contienen un copolímero de acrilato y partículas de polímero acrílico reticuladas contenidas en el mismo. El documento WO 03/018075 describe un sistema terapéutico transdermal con fentanilo o sustancias relacionadas como sustancia activa que contiene una capa de matriz a base de poliacrilato. Por motivos de una mayor tasa de aprovechamiento de la sustancia activa se elige en este caso un copolímero exento de grupos ácido acrílico, dado que, de lo contrario, se incrementa demasiado la solubilidad de fentanilo y sustancias activas similares, requerida por los efectos de pares de iones, por parte de grupos carboxilo.

50 El documento WO 03/097020 describe un sistema bicapa, en el que la capa del lado de la piel presenta una afinidad menor por la sustancia activa que la capa alejada de la piel y, al mismo tiempo, presenta un mayor grosor de capa.

El objetivo conforme a la enseñanza técnica de esta publicación es alcanzar una tasa de entrega constante a lo largo de períodos de tiempo prolongados. Con ello, se tolera además absolutamente una escasa tasa de aprovechamiento mediante la sustancia activa remanente en la capa alejada de la piel que se disuelve mejor.

5 El documento EP 1 137 406 B1 describe un emplasto para la aplicación transdermal de sustancias activas volátiles, en particular de nicotina. El emplasto es de dos capas, componiéndose la capa más alejada de la piel de un material adhesivo de silicona con contenido en sustancia activa, la capa de contacto con la piel se compone de un adhesivo acrílico, y ambas capas presentan aproximadamente el mismo grosor. Se señala que después de la estratificación y de alcanzar un equilibrio, la capa de adhesivo acrílico contiene asimismo una parte de la sustancia activa, a saber, aproximadamente 2,5 a 3,0% en peso.

10 Junto a los factores de rentabilidad antes descritos, también desempeñan un gran papel de manera creciente requisitos restrictivos de las Autoridades de autorización en cuanto a la exactitud de dosificación de sistemas terapéuticos transdermales. Así, en el caso de procedimientos de dosificación que se pueden llevar a cabo de forma rentable se pueden alcanzar precisiones de revestimiento con una desviación típica de aproximadamente $\pm 5 \text{ g/m}^2$.
15 En el caso de los pesos por unidad de superficie habituales según el estado de la técnica de aproximadamente 50-100 g/m^2 , las dispersiones para la exactitud del revestimiento y posteriormente el contenido en sustancia activa del TTS troquelado se encuentran según ello en el intervalo entre 5 y 10%. Esta exactitud era absolutamente suficiente en el caso de los hasta ahora procedimientos de autorización farmacéuticos. Con la monografía de la Farmacopea Europea revisada en el año 2005 se exigen, sin embargo, exactitudes con hasta una desviación típica inferior a 3%, cuando la posición central del peso de la capa alcanzado se desvía hasta 10% del valor exigido. Este requisito ya no
20 hace económicamente posible revestir con grosores de capa de aproximadamente 50 g/m^2 , según la enseñanza del documento WO 03/018075, un sistema de poliacrilato monolítico con un contenido en sustancia activa de 5%, dado que el sistema descrito, en relación con la exactitud de dosificación, no obtendría previsiblemente una autorización farmacéutica por parte de las Autoridades.

25 El documento WO 0241878 describe un sistema terapéutico transdermal multicapa, constituido por una capa de respaldo, una capa que contiene la sustancia activa, una capa adhesiva y una capa protectora. La capa de sustancia activa puede consistir en un polímero elegido de una pluralidad de diferentes polímeros, entre otros, también de poliisobutileno, la capa adhesiva puede consistir en resinas acrílicas o metacrílicas. La misión principal del sistema descrito es alcanzar una dosificación más precisa de la sustancia activa; este problema se resuelve esencialmente debido a que varias unidades de emplasto pequeñas se reúnen para formar un sistema mayor. El sistema no posee
30 capas de sustancia activa y de contacto con la piel de diferente grosor o bien capas con distintos pesos de revestimiento.

El documento WO 02069940 describe sistemas terapéuticos transdermales con contenido en nicotina que se distinguen por una flexibilidad particularmente elevada. Se componen de una capa de respaldo, dos capas de matriz con contenido en nicotina y una capa protectora, en donde las capas de matriz se componen sólo de copolímeros de
35 (met)acrilato de diferente grosor. No se proporcionan datos con respecto a los pesos de revestimiento ni a su relación entre los mismos.

Por otra parte, el experto en la materia prefiere polímeros que se desprendan bien y que se peguen bien para la adherencia a la piel, con el fin de mejorar la aceptación y la biodisponibilidad de este tipo de sistemas. Como
40 polímeros que se adhieren a la piel se han comprobado como ideales en los últimos años los poliacrilatos, los cuales, sin embargo, presentan como inconveniente una elevada capacidad de disolución para las sustancias activas farmacéuticas que entran habitualmente en consideración para la terapia transdermal.

Por lo tanto, es misión de la presente invención habilitar un sistema terapéutico transdermal con una capa de contacto con la piel a base de un copolímero de acrilato, una tasa de aprovechamiento de la sustancia activa mejorada con respecto al estado de la técnica y una exactitud de dosificación incrementada con respecto al estado
45 de la técnica.

El problema se resuelve de acuerdo con la invención mediante la provisión de un sistema terapéutico transdermal (TTS) que comprende una capa de respaldo esencialmente impermeable a la sustancia activa, una capa alejada de la piel a base de poliisobutilenos, una capa de contacto con la piel adhesiva a base de copolímeros de acrilato que es más delgada que la capa alejada de la piel y que después de la producción del TTS contiene la parte
50 predominante de la sustancia activa, así como una capa protectora esencialmente impermeable para la sustancia activa y desprendible. La capa alejada de la piel presenta, conforme a la invención, un peso de revestimiento de 100-200 g/m^2 , la capa de contacto con la piel presenta de acuerdo con la invención un peso de revestimiento de 20-30 g/m^2 .

En una forma de realización preferida, la relación del peso de revestimiento de la capa alejada de la piel a la capa de contacto con la piel es de al menos 2:1, de manera particularmente preferida de 3:1 a 5:1. A pesar de que el poliisobutileno unido como base de la capa alejada de la piel presenta una capacidad de difusión menor que el polisiloxano utilizado conforme al estado de la técnica, se demuestra, sorprendentemente, que el sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la invención es superior con respecto a los sistemas conocidos del estado de la técnica en relación con la tasa de aprovechamiento de la sustancia activa y la precisión de dosificación.

El TTS descrito anteriormente puede producirse de la siguiente manera:

La sustancia activa o bien la mezcla de sustancias activas se disuelve en un disolvente volátil adecuado o en una mezcla de este tipo de disolventes, la disolución obtenida se mezcla con la masa polimérica a base de poliisobutilenos prevista para la capa alejada de la piel, la mezcla obtenida se aplica uniformemente en un grosor de capa de al menos 200 μm (correspondientes a 200 g/m^2) sobre una base adecuada, por ejemplo una capa de material sintético siliconizada. Después del secado y de la evaporación de las porciones de disolvente, la capa polimérica con contenido en sustancia activa se cubre con otra película que representa la posterior capa de respaldo del TTS de acuerdo con la invención. Sobre el estratificado resultante, después de separar la película de material sintético que sirve como base, se estratifica una capa de contacto con la piel exenta de sustancia activa, adhesiva y basada en copolímeros de acrilato, así como una película protectora desprendible, de manera que la capa alejada de la piel con contenido en sustancia activa y la capa de contacto con la piel adhesiva se sitúan una sobre otra. Tras la compensación de difusión que se inicia inmediatamente, la mayor parte de la o las sustancias activas migra de la capa alejada de la piel a la capa de contacto con la piel.

La invención precedentemente descrita posibilita una dosificación muy precisa y eficaz de la sustancia activa o de las sustancias activas mediante la incorporación de ésta o de éstas últimas en la masa polimérica a base de poliisobutilenos que, por una parte, se aplica en un grosor de capa relativamente grande y, por otra parte, presenta una capacidad de disolución muy baja para las sustancias activas utilizadas de acuerdo con la invención, así como una exactitud muy elevada en el caso del revestimiento de una película con la mezcla de sustancias activas/polímeros en virtud del grosor de capa relativamente elevado. Resultan otras ventajas por el hecho de que la capa de contacto con la piel adhesiva a base de copolímeros de acrilato no tiene que ser revestida con la o las sustancias activas, de modo que el grosor de esta capa se puede reducir a por debajo del peso de revestimiento de más de 50 g/m^2 habitual según el estado actual de la técnica y necesario para una dosificación precisa, y preferiblemente puede limitarse incluso a un peso de revestimiento típico de 20-30 g/m^2 .

Como capa de respaldo esencialmente impermeable para la o las sustancias activas sirve una película de poli(tereftalato de etileno) eventualmente revestida con un poliisobutileno, un poliacrilato o polisiloxano.

La capa de la matriz en contacto con la piel (capa de contacto con la piel) se compone de copolímeros de acrilato. Entre ellos se ha de entender copolímeros a base de ácido acrílico monómero, ácido metacrílico y/o derivados adecuados y eventualmente compuestos vinílicos monómeros. A modo de ejemplo, se pueden mencionar los siguientes monómeros: ácido acrílico, ácido metacrílico, éster del ácido acrílico y del ácido metacrílico, p. ej., en particular, acrilato de n-butilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de etilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, acrilato de terc.-butilo, acrilato de sec.-butilo, metacrilato de terc.-butilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isopropilo, metacrilato de isopropilo y mezclas de estos monómeros. En el caso de estos monómeros se trata de ésteres del ácido acrílico o bien metacrílico que poseen sustituyentes C1-C12 alifáticos lineales, ramificados o cíclicos. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos por su parte, p. ej., mediante grupos hidroxilo. A modo de ejemplo se pueden mencionar como ésteres metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxipropilo y metacrilato de 3-hidroxipropilo. Como compuesto vinílico adecuado se puede mencionar acetato de vinilo.

Para los fines de la presente invención son adecuadas, ante todo, aquellas sustancias que son muy activas. Por ello, el experto en la materia entiende en general sustancias activas, cuya dosis diaria se encuentra en el intervalo de mg, p. ej., 1-500 mg. Conforme a la invención se prefieren, sin embargo, sustancias activas cuya dosis diaria ascienda a lo sumo a 30 mg.

Sustancias activas adecuadas para uso en el TTS de acuerdo con la invención son, por ejemplo, analgésicos, broncolíticos, antidiabéticos, vasodilatadores, agentes de desintoxicación y agentes contra el Parkinson.

El TTS de acuerdo con la invención es, sin embargo, particularmente adecuado para la terapia del dolor, preferiblemente con sustancias activas del grupo de los opioides. A este grupo de sustancias activas farmacéuticas pertenecen, entre otros, morfina, heroína y otros derivados de la morfina, derivados de dihidromorfina tales como

5 hidromorfona (dihidrocodeína), oxycodona; derivados de morfina tales como levorfanol, buprenorfina; analgésicos del grupo de petidina tales como petidina, cetobemidona, loperamida, difenoxilato; metadona y derivados tales como levometadona, dextromoramida, dextropropoxifeno; fentanilo y sus derivados (p. ej., alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo), derivados de benzomorfanos tales como pentazocina y derivados de fenilaminociclohexinilo tales como tilidina; tramadol. Para el tratamiento de dolores de perforaciones se prefieren, en particular, opioides de acción rápida y breve tales como morfina, tramadol, tilidina, oxycodona, hidroximorfona, buprenorfina, fentanilo y levometadona.

10 Del grupo de los analgésicos entran además, en consideración, por ejemplo, los siguientes: metamizol, fenazona, propifenazona, flupirtina, nefopam, del grupo de los antiepilépticos carbamazepina, gabapentina, clonazepam, además antidepressivos tales como amitriptilina.

La invención incluye también el uso de combinaciones de sustancias activas consistentes en dos o más sustancias medicamentosas con uno, en particular combinaciones de los analgésicos precedentemente mencionados.

15 Las capas poliméricas, preferiblemente la capa de contacto con la piel del TTS de acuerdo con la invención, pueden contener, además, distintos coadyuvantes o aditivos, por ejemplo del grupo de los solubilizantes, disolventes, plastificantes, agentes de pegajosidad, mejoradores de la permeación, reguladores del pH, antioxidantes y conservantes.

La invención se explica seguidamente con ayuda de ejemplos:

Ejemplo 1:

20 Una disolución de co-acrilato de (2-etilhexilo)-co-acetato de vinilo del ácido poliacrílico, al 30% (g/g) en acetato de etilo, se reviste en un grosor de capa de aprox. 65-70 μm sobre una película de poli(tereftalato de etileno) siliconizada (100 μm de grosor) y se seca durante 2 horas al aire libre a 25°C, de modo que resulta una capa de adhesivo de 20 g/m^2 . En una tanda separada se llevan a una disolución viscosa 2 g de base de fentanilo, 70 g de poliisobutileno-100, 28 g de poliisobutileno-10, 100 g de metil-etil-cetona y 200 g de n-heptano, y se continúa agitando todavía durante 2 horas. Esta fase se reviste con un grosor de capa de aproximadamente 500 μm sobre una película de 15 μm de grosor a base de poli(tereftalato de etileno), de modo que resulta una capa de adhesivo seca y con contenido en sustancia activa de 100 g/m^2 . Esta capa se estratifica en el lado del adhesivo con la capa de copolímero de acrilato previamente preparada (capa adhesiva sobre capa adhesiva) de manera que resulta una matriz bicapa continua. Después de desprender la película protectora, resulta un sistema adhesivo que puede ser pegado con la cara de poliacrilato sobre la piel. El sistema puede ser troquelado al tamaño requerido mediante dispositivos de troquelado adecuados.

Ejemplo 2:

35 Una disolución de poli-acrilato de (2-etilhexilo)-co-acetato de vinilo-co-acrilato de (2-hidroxietilo)-co-metacrilato de (2,3-epoxipropilo), al 30% (g/g) en acetato de etilo, se reviste en un grosor de capa de aprox. 65-70 μm sobre una película de poli(tereftalato de etileno) siliconizada (100 μm de grosor) y se seca durante 2 horas al aire libre a 25°C, de modo que resulta una capa de adhesivo de 20 g/m^2 . En una tanda separada se llevan a una disolución viscosa 1,5 g de base de fentanilo, 70 g de poliisobutileno-100, 28 g de poliisobutileno-10, 100 g de metil-etil-cetona y 200 g de n-heptano, y se continúa agitando todavía durante 2 horas. Esta fase se reviste con un grosor de capa de aproximadamente 500 μm sobre una película de 15 μm de grosor a base de poli(tereftalato de etileno), de modo que resulta una capa de adhesivo seca y con contenido en sustancia activa de 100 g/m^2 .

40 Esta capa se estratifica en el lado del adhesivo con la capa de copolímero de acrilato previamente preparada (capa adhesiva sobre capa adhesiva) de manera que resulta una matriz bicapa continua. Después de desprender la película protectora, resulta un sistema adhesivo que puede ser pegado con la cara de poliacrilato sobre la piel. El sistema puede ser troquelado al tamaño requerido mediante dispositivos de troquelado adecuados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdermal para la administración de al menos una sustancia activa farmacéutica no volátil a temperatura ambiente a una dosis diaria de a lo sumo 30 mg, que comprende una capa de respaldo alejada de la piel e impermeable para la o las sustancias activas, una capa alejada de la piel contigua, una capa de contacto con la piel adhesiva colindante con la capa alejada de la piel y una capa protectora desprendible de esta última e impermeable para la o las sustancias activas, caracterizado por que
- 10 a) la capa de contacto con la piel se compone de copolímeros de acrilato, presenta un peso de revestimiento de 20 - 30 g/m² y contiene la parte predominante de la sustancia activa o las sustancias activas incorporadas en la capa alejada de la piel durante la preparación del sistema, y
- b) la capa alejada de la piel se compone de poliisobutilenos y presenta un peso de revestimiento de 100 - 200 g/m².
2. Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 1, caracterizado por que la relación del peso de revestimiento de la capa alejada de la piel a la capa de contacto con la piel es de al menos 2:1.
3. Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 2, caracterizado por que la relación es 3:1 a 5:1.
- 15 4. Sistema terapéutico transdermal según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la o las sustancias activas, después de la producción del sistema y de la compensación de la difusión migran en una parte predominante desde la capa alejada de la piel a la capa de contacto con la piel.
5. Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 1, caracterizado por que la base de polímero de la capa de contacto con la piel se compone de copolímeros de los monómeros elegidos del grupo ácido acrílico, ácido metacrílico, éster del ácido acrílico, éster del ácido metacrílico y compuestos vinílicos.
- 20 6. Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 5, caracterizado por que el compuesto vinílico es acetato de vinilo.
7. Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 1, caracterizado por que la o las sustancias activas son analgésicos.
- 25 8. Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 7, caracterizado por que al menos una de las sustancias activas es un opioide.
9. Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 8, caracterizado por que el opioide es fentanilo y/o uno de sus derivados.
- 30 10. Sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 9, caracterizado por que el derivado de fentanilo es alfentanilo, sufentanilo o remifentanilo.
- 35 11. Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdermal según la reivindicación 1, caracterizado por que la o las sustancias activas disueltas en un disolvente o mezcla de disolventes volátiles adecuados se mezcla o mezclan con la masa de polímero a base de poliisobutilenos prevista para la capa alejada de la piel, la mezcla obtenida se aplica uniformemente en un grosor de capa de al menos 200 µm sobre una película de material sintético siliconizada, el estratificado obtenido se cubre, después del secado y de la evaporación del disolvente, con la capa de respaldo y, después de separar la película de material sintético siliconizada, se estratifica sobre la capa alejada de la piel la capa de contacto con la piel así como la capa protectora desprendible, de manera que la capa alejada de la piel con contenido en sustancias activas y la capa de contacto con la piel adhesiva se sitúan una sobre otra.
- 40 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que la capa alejada de la piel y la capa de contacto con la piel se estratifican una sobre otra, de manera que se posibilita la migración de la sustancia activa o de las sustancias activa desde la primera a la última.
13. Procedimiento según las reivindicaciones 11 a 12, caracterizado por que la capa alejada de la piel presenta un peso de revestimiento de 100 - 200 g/m² y la capa de contacto con la piel presenta un peso de revestimiento de 20 - 30 g/m².

14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que la relación del peso de revestimiento de la capa alejada de la piel a la capa de contacto con la piel es de al menos 2:1.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por que la relación es 3:1 a 5:1.

5 16. Procedimiento según las reivindicaciones 11-15, caracterizado por que el opioide es fentanilo y/o un derivado de fentanilo.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado por que el derivado de fentanilo es alfentanilo, sufentanilo o remifentanilo.