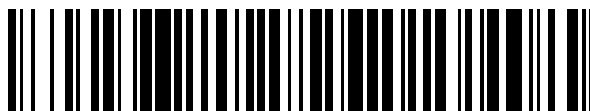


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 169**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2001** **E 09176398 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017** **EP 2153828**

54 Título: **Composición para la administración transdérmica de fentanilo**

30 Prioridad:

29.09.2000 US 236973 P

16.04.2001 US 284017 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
(100.0%)

3M CENTER P.O. BOX 33427
SAINT PAUL, MN 55133-3427, US

72 Inventor/es:

CANTOR, ADAM S.;
OCHELTREE, TERRANCE W. y
ROBLES, CYNTHIA A.

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 621 169 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

Composición para la administración transdérmica de fentanilo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición para la administración transdérmica de un fármaco que contiene fentanilo. La invención se refiere además a un dispositivo de administración transdérmica de un fármaco para el suministro de fentanilo y a los métodos para proporcionar analgesia sostenida a los sujetos que lo necesitan.

10 Antecedentes de la invención

Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos se diseñan para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco a través de la piel de un paciente. Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos implican normalmente un transportador (tal como un líquido, gel, o matriz sólida, o un adhesivo sensible a presión) en donde se incorpora el fármaco que se va a administrar. Los dispositivos conocidos en la técnica incluyen dispositivos de tipo depósito que implican membranas que controlan la velocidad de liberación del fármaco a la piel y dispositivos donde el fármaco se dispersa o disuelve en una matriz tales como un adhesivo sensible a presión.

Se ha observado desde hace mucho tiempo que fentanilo es un anestésico y analgésico extremadamente potente y eficaz. Fentanilo se administra muy frecuentemente como la sal de citrato por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM) para conseguir efectos terapéuticos. El citrato de fentanilo se prefiere para inyección debido a su solubilidad en medio acuoso. Fentanilo puede administrarse también como parche transdérmico o como pastilla para chupar. Se pueden encontrar detalles adicionales con respecto a la farmacocinética, los usos y las dosificaciones de fentanilo en la monografía "Fentanyl Citrate", AHFS 98 Drug Information, ed.: G. K. McEvoy, American Society of Health-Systems Pharmacists, p.1677-1683 (1998).

H. J. Yoon y col., presentó un póster en el Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences el 19 de abril de 2000 en San Francisco, en donde evaluó un sistema en paralelo de matriz binaria que era un parche transdérmico de fentanilo.

Tras la administración IV o IM, el inicio de la acción es muy rápido, pero la disminución de la concentración de fentanilo en el suero es también rápida, lo que requiere dosificación a intervalos frecuentes. Tras la administración IV, el inicio de la acción es en unos pocos minutos con una duración de 30 a 60 minutos. Tras la administración intramuscular, el inicio de la acción es aproximadamente en 10 minutos, con 1 a 2 horas de duración. Los niveles analgésicos mínimos en suero de fentanilo varían de 0,2 a 2 ng/ml.

La absorción oral es baja, debido presumiblemente a la elevada depuración hepática debida al metabolismo de primer paso. Las pastillas para chupar, que proporcionan una combinación de dosificación transmucosa y oral, están indicadas para el tratamiento del dolor de cáncer intercurrente pero tienen también una corta duración de acción.

La administración transdérmica de fentanilo puede superar los inconvenientes de la dosificación frecuente necesaria con las rutas de administración anteriormente mencionadas. Esto puede también evitar los picos y valles obtenidos con la administración pulsátil, haciendo más fácil mantener dosis terapéuticas sin producir efectos secundarios graves que pueden ser el resultado de niveles séricos máximos.

Un sistema transdérmico de fentanilo descrito en US-4.588.580, que proporciona una administración sistémica continua de fentanilo durante 72 horas, está disponible con el nombre comercial Duragesic®.

Con respecto a un dispositivo transdérmico específico, existen numerosas propiedades que el dispositivo debe incluir óptimamente, y el diseño de un dispositivo de administración transdérmico eficaz implica a menudo el hallazgo de un equilibrio adecuado entre estas propiedades porque pueden algunas veces ser mutuamente excluyentes.

El dispositivo necesita proporcionar suficiente flujo en la piel del compuesto activo de tal manera que no necesita ser de un tamaño excesivamente grande, pero debe también controlar la velocidad de administración suficientemente para evitar un efecto de sobredosificación.

El dispositivo necesita contener una cantidad adecuada del compuesto activo de tal manera que no llegue a agotarse antes del final del periodo de dosificación asignado. El periodo de dosificación es normalmente de 1 a 7 días.

El dispositivo debe diseñarse para que sea difícil administrar accidentalmente dosificaciones superiores a la cantidad prevista (es decir, evitar la descarga total de la dosis).

El dispositivo debe permanecer estable con respecto a la estabilidad química del compuesto y con respecto a la estabilidad física del propio dispositivo, de tal manera que continúe funcionando tras el envejecimiento previsto.

El dispositivo no debe irritar a la piel con respecto a la sensibilidad química, irritación química, e irritación mecánica, ya que se prefija a una parte externa del cuerpo durante periodos alargados de tiempo.

El dispositivo debe ser atractivo o discreto para el paciente, o tener de otra forma características visuales que ayuden al tratamiento.

El dispositivo debe ser fácil de fabricar y tendrá, opcionalmente, un diseño bastante simple.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones para la administración transdérmica de fentanilo. En un aspecto de la invención, la composición comprende:

(a) un copolímero que comprende

(i) uno o más monómeros A seleccionados del grupo que consiste en acrilatos de alquilo que contiene 4 a 12 átomos de carbono en el grupo alquilo y metacrilatos de alquilo que contienen 4 a 12 átomos de carbono en el grupo alquilo; y

(ii) uno o más monómeros B etilénicamente insaturados copolimerizables con el monómero A; y

(b) 8 a 30 % en peso de fentanilo;

en donde la composición está exenta de fentanilo sin disolver.

Las composiciones de la presente invención pueden adherirse a una superficie de un refuerzo para crear un dispositivo de administración de fármaco transdérmico.

El dispositivo de administración de fármaco transdérmico de la presente invención es útil para inducir la analgesia.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona composiciones para la administración transdérmica de fentanilo y dispositivos de administración transdérmica de fármacos que contienen estas composiciones.

Una composición para administración transdérmica de fármacos de la presente invención comprende un copolímero de monómeros de (met)acrilato de alquilo A en donde el grupo alquilo tiene 4 a 12 átomos de carbono y monómeros B etilénicamente insaturados que son copolimerizables con los anteriores.

Los copolímeros de acrilato adecuados para uso en la composición comprenden preferiblemente aproximadamente 40 a aproximadamente 95 por ciento en peso, más preferiblemente aproximadamente 50 a aproximadamente 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de todos los monómeros en el copolímero, de uno o más monómeros A seleccionados del grupo que consiste en acrilatos de alquilo, que contienen 4 a 12 átomos de carbono en el grupo alquilo y metacrilatos de alquilo que contienen 4 a 12 átomos de carbono en el grupo alquilo. Los ejemplos de acrilatos y metacrilatos de alquilo adecuados incluyen acrilatos y metacrilatos de n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isoheptilo, n-nonilo, n-decilo, isohexilo, 2-etiloctilo, isooctilo y 2-etilhexilo. Los acrilatos de alquilo preferidos incluyen acrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de n-butilo, y acrilato de ciclohexilo. Acrilato de isooctilo es un monómero A particularmente preferido.

El copolímero de acrilato además comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 55 por ciento en peso, más preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de todos los monómeros en el copolímero, de uno o más monómeros B. Los monómeros B adecuados incluyen aquellos que contienen un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en ácido carboxílico, sulfonamida, urea, carbamato, carboxamida, hidroxilo, amino, oxo, y ciano. Los monómeros B ilustrativos incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, un acrilato de hidroxialquilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono en el grupo hidroxialquilo, un metacrilato de hidroxialquilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono en el grupo hidroxialquilo, acrilamida, metacrilamida y acrilamida sustituida con alquilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono en el grupo alquilo; N-vinil-N-metil acetamida, N-vinil valerolactama, N-vinil caprolactama, N-vinil-2-pirrolidona, metacrilato de glicidilo, acetato de vinilo, acrilato de alcoxi etilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, metacrilato de alcoxi etilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de furfurilo, metacrilato de furfurilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, metacrilato de tetrahidrofurfurilo, monometacrilato de propilenglicol, acrilato de éter metílico de óxido de propileno, acrilato de etil dialquilamino(inferior), metacrilato de etil dialquilamino(inferior), aminopropil di(alquilo inferior) metacrilamida, acrilonitrilo, y metacrilonitrilo. Los monómeros B preferidos incluyen acrilato de 2-hidroxietilo, y acetato de vinilo. Un monómero B particularmente preferido es acrilato de 2-hidroxietilo.

El copolímero puede comprender además opcionalmente un macromonomero sustancialmente lineal copolimerizable con los monómeros A y B y que tiene un peso molecular promedio en seco en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 500.000 preferiblemente aproximadamente 2.000 a aproximadamente 100.000 y más preferiblemente aproximadamente 4.000 a aproximadamente 20.000. El macromonomero, cuando se usa, está generalmente presente en una cantidad de no más de aproximadamente 20 % y preferiblemente no más de aproximadamente 10 % en peso basándose en el peso total de todos los monómeros en el copolímero. Los macromonomeros adecuados incluyen polimetilmetacrilato funcionalmente terminado, estireno/acrilonitrilo, poliéter, y

macromonómeros de poliestireno. Los ejemplos de macromonómeros útiles y su preparación se describen en Krampe y col., US-4.693.776. Se prefieren particularmente los macromonómeros de polimetilmetacrilato.

Los copolímeros descritos anteriormente se pueden preparar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la US-RE 24.906 (Ulrich), US-4.732.808 (Krampe), y publicación internacional número WO 96/08229 (Garbe).

La viscosidad inherente del copolímero es tal que proporciona en última instancia un adhesivo sensible a la presión adecuado cuando se usa en una composición o dispositivo de la invención. Preferiblemente, el copolímero tiene una viscosidad inherente en el intervalo de aproximadamente 0,2 dl/g hasta aproximadamente 2,0 dl/g, más preferiblemente aproximadamente 0,3 dl/g a aproximadamente 1,4 dl/g.

Fentanilo está presente en la composición en una cantidad entre 8 % y 30 % en peso, preferiblemente entre 12 % y 24 % en peso, basándose en el peso total de la composición. La composición está exenta de fentanilo sin disolver. La presencia de fentanilo sin disolver se puede detectar mediante el examen con un microscopio óptico a un aumento de 20x. La capacidad de disolver elevadas concentraciones de fentanilo en estas composiciones proporciona numerosos beneficios, incluida la capacidad de administrar cantidades terapéuticas de fentanilo durante periodos prolongados de tiempo, por ejemplo 4 a aproximadamente 14 días y preferiblemente aproximadamente 7 días. La cantidad concreta de fentanilo en la composición que administrará suficiente fentanilo para conseguir un resultado terapéutico deseado varía de acuerdo con la dolencia que se está tratando, cualquiera de los fármacos que se administran simultáneamente con fentanilo, la duración deseada de tratamiento, el área superficial y la localización de la piel sobre la cual se va a colocar, y la selección del adyuvante y otros componentes del dispositivo de administración transdérmico. Si se desea, la composición puede contener componentes que modifican las propiedades del copolímero, tales como plastificantes, agentes de adherencia, y los análogos de tipos y en cantidades fácilmente determinables para los expertos en la técnica.

En una realización preferida, la composición de la presente invención además comprende un adyuvante que potencia la administración transdérmica del fentanilo. Se puede usar cualquier adyuvante que potencie la administración transdérmica del fentanilo en la composición de la invención independientemente del modo por el cual se consiga dicha potenciación.

Los adyuvantes adecuados incluyen determinados materiales farmacéuticamente aceptables que se han utilizado como potenciadores de la permeación de la piel o solubilizantes en sistemas de administración de fármacos transdérmicos. Los materiales ilustrativos incluyen ácidos grasos C₈-C₃₆ tales como ácido isoesteárico, ácido octanoico, y ácido oleico; alcoholes grasos C₈-C₃₆ tales como alcohol oleílico y alcohol laurílico; ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos C₈-C₃₆ tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, y laurato de metilo; ésteres de dialquilo (inferior) de diácidos C₆-C₈ tales como adipato de diisopropilo; monoglicéridos de ácidos grasos C₈-C₃₆ tales como monolaurato de glicerilo; tetraglicol (éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfurílico); tetraetilenglicol (etanol,2,2'-[oxibis(etilenoxi)]diglicol); carboxilatos de alquilpirrolidona C₆-C₃₆; polietilenglicol; propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol; dietilenglicol monometil éter; N-óxido de N,N-dimetildodecilamina; y las combinaciones de los anteriores. Son también adecuados los alquilaril éteres de óxido de polietileno, monometil éteres de óxido de polietileno, y dimetil éteres de óxido de polietileno, como son los solubilizantes tales como glicerol y N-metil pirrolidona. Los terpenos son otra clase útil de suavizantes, incluidos pineno, *d*-limoneno, careno, terpineol, terpinen-4-ol, carveol, carvona, pulegona, piperitona, mentona, mentol, neomentol, timol, alcanfor, borneol, citral, ionona, y cineola solos o en cualquier combinación.

Los adyuvantes potenciadores de la administración preferidos incluyen oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicerol, tetraglicol, laurato de metilo, N-óxido de N, N-dimetildodecilamina, limoneno, terpineol, tetraetilenglicol, propilenglicol, y mentol. Los adyuvantes de potenciación de la administración particularmente preferidos son tetraglicol y laurato de metilo.

En una composición de la invención el(los) adyuvante(s) se dispersa(n), preferiblemente de forma sustancialmente uniforme, y más preferiblemente se disuelven en la composición, y está(n) presente(s) en una cantidad que potencia la permeación del fentanilo a través de la piel en comparación con una composición similar que no contiene el(los) adyuvante(s) cuando este fenómeno se mide utilizando el modelo de permeación de la piel descrito a continuación. La cantidad total de adyuvante de potenciación de la administración será generalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 % en peso basándose en el peso total de la composición.

Las propiedades físicas deseables en un dispositivo de administración transdérmica del fármaco, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, es deseable tener un flujo en frío suficientemente bajo de tal manera que un dispositivo de la invención sea estable al flujo en almacenamiento. Se prefiere también que se adhiera bien a la piel y que se despegue limpiamente de la piel. Para conseguir la resistencia al flujo en frío, se seleccionan los niveles preferidos de adhesión a la piel y de despegado limpio, la cantidad y estructura de los comonómeros en el copolímero, la viscosidad inherente del copolímero, y la cantidad y el tipo de adyuvante de tal manera que la(s) capa(s) adhesiva(s) obtienen el equilibrio deseado de estas propiedades.

La invención proporciona adicionalmente una composición adhesiva sensible a presión para la administración transdérmica de fentanilo que comprende un polímero, fentanilo, y un adyuvante de potenciación de la administración seleccionado del grupo que consiste en laurato de metilo, tetraglicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de tipos adecuados de polímeros para uso en la composición adhesiva sensible a presión incluyen acrilatos, cauchos naturales y sintéticos tales como poliisobutilenos, polisiloxanos, poliuretanos, y otros polímeros conocidos en la técnica para ser útiles como componentes de composiciones adhesivas de la piel sensibles a presión.

5 Los polímeros pueden estar presentes solos o en combinación. Los copolímeros de acrilato descritos en detalle anteriormente se prefieren como adhesivos sensibles a la presión para uso en las composiciones de la invención.

En esta realización de la invención, fentanilo está presente en la composición en una cantidad entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 30 % en peso, preferiblemente entre 5 % y aproximadamente 24 % en peso, basándose en el peso total de la composición. Preferiblemente, la composición está exenta o sustancialmente exenta de fentanilo sin disolver. La presencia de fentanilo sin disolver se puede detectar mediante el examen con un microscopio óptico a un aumento de 20x. La cantidad concreta de fentanilo en la composición que administrará suficiente fentanilo para conseguir un resultado terapéutico deseado varía de acuerdo con la dolencia que se está tratando, cualquiera de los fármacos que se administran simultáneamente con fentanilo, la duración deseada de tratamiento, el área superficial y la localización de la piel sobre la cual se va a colocar, y la selección del adyuvante y otros componentes del dispositivo de administración transdérmica. Si se desea, la composición puede contener componentes que modifican las propiedades del copolímero, tales como plastificantes, agentes de adherencia, y los análogos de tipos y en cantidades fácilmente determinables para los expertos en la técnica.

La cantidad total de adyuvante de potenciación de la administración será generalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 % en peso basándose en el peso total de la composición. La invención proporciona además un método de proporcionar analgesia sostenida a un mamífero que comprende administrar fentanilo a un mamífero mediante un dispositivo de administración transdérmica del fármaco en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/día dando lugar por lo tanto a que la concentración de fentanilo en suero en el mamífero sea aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 10 ng/ml durante un periodo de tiempo de aproximadamente 4 a aproximadamente 14 días. En una realización preferida, el dispositivo proporciona la administración transdérmica a un mamífero de 0,5 a 2,5 mg/día de fentanilo dando lugar por tanto a que la concentración de fentanilo en suero en el mamífero sea de 0,3 a 4 ng/ml durante un periodo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 días. Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos preferidos contienen las composiciones descritas anteriormente para la administración transdérmica del fentanilo.

La cantidad de fentanilo que necesita administrarse y las concentraciones de suero que son necesarias para ser terapéuticamente eficaces muestran una considerable variación entre individuos. Se desarrolla generalmente una tolerancia al fentanilo con el uso continuado, necesitándose normalmente dosis crecientes durante el tiempo de tratamiento. Debido a esta variación inter e intrapacientes, se ha notificado un amplio intervalo de concentraciones de fentanilo en suero terapéuticamente eficaces. Se pueden encontrar detalles adicionales en las monografías "Fentanyl Citrate", AHFS 98 Drug Information, ed.: G. K. McEvoy, American Society of Health-Systems Pharmacists, p.1677-1683 (1998) y "Fentanyl: A Review for Clinical and Analytical Toxicologists", A. Poklis, *Clinical Toxicology*, 33(5), 439-447 (1995).

Un dispositivo de administración transdérmica de la invención comprende también un refuerzo. El refuerzo es flexible de tal manera que el dispositivo se conforma a la piel. Los materiales de refuerzo adecuados incluyen materiales de refuerzo flexibles convencionales utilizados para las cintas adhesivas sensibles a la presión, tales como polietileno, polietileno particularmente de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, polietilenos de metaloceno, polietileno de alta densidad, polipropileno, poliésteres tales como polietilentereftalato, fibras de nylon orientadas aleatoriamente, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poliuretano, fibras naturales tales como rayón y similares. Los respaldos que están en capas tales como materiales compuestos de polietilentereftalato-aluminio-polietileno son también adecuados. El refuerzo debe ser sustancialmente inerte para los componentes de la capa adhesiva.

Los dispositivos transdérmicos de la invención se preparan preferiblemente combinando el copolímero, el adyuvante y el fentanilo con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, isopropanol, metanol, acetona, 2-butanona, etanol, tolueno, alcanos, y mezclas de los mismos) para proporcionar una composición de revestimiento. La mezcla se sacude o agita hasta que se obtiene una composición de revestimiento homogénea. La composición resultante se aplica a continuación a un revestimiento de liberación utilizando métodos de revestimiento convencionales (p. ej., revestimiento por cuchillas o revestimiento de la boquilla de extrusión) para proporcionar un espesor uniforme predeterminado de la composición de revestimiento. Los revestimientos de liberación adecuados incluyen revestimientos de liberación convencionales que comprenden un material en forma de lámina conocido tal como una tela de poliéster, una tela de polietileno, una tela de poliestireno o un papel recubierto con polietileno revestido con un fluoropolímero adecuado o un revestimiento basado en silicona. El revestimiento de liberación que se ha revestido con la composición se seca a continuación y se lamina sobre un refuerzo utilizando métodos convencionales.

Los dispositivos de administración transdérmica de la invención se pueden preparar en la forma de un artículo tal como una cinta, un parche, una lámina, un apósito, o cualquier otra forma conocida por los expertos en la técnica. Generalmente, el dispositivo estará en la forma de un parche de un tamaño adecuado para administrar una cantidad preseleccionada de fentanilo a través de la piel. Generalmente, el dispositivo tendrá un área superficial de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 100 cm² y preferiblemente aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 40 cm².

Otro dispositivo de administración transdérmica del fármaco preferido de la invención contiene al menos tres capas distintas además de la capa de refuerzo. La primera capa se adhiere al refuerzo y comprende una composición de administración transdérmica del fármaco de la presente invención que sirve como un depósito del fármaco. La segunda capa comprende una membrana que controla la velocidad que se adhiere a la superficie de la primera capa opuesta a la superficie en contacto con el refuerzo. La tercera capa comprende un adhesivo sensible a presión que se adhiere a la superficie de la membrana que se opone a la superficie de la membrana en contacto con la primera capa. Esta tercera capa entra en contacto con la piel del sujeto cuando se usa el dispositivo ("la capa que entra en contacto con la piel"). Este tipo de dispositivo se denomina "dispositivo de velocidad controlada de la membrana".

La membrana se selecciona de tal manera que el control de la velocidad, es decir, la presencia de la membrana en el dispositivo puede cambiar el perfil de penetración en la piel del dispositivo en comparación de un dispositivo similar que no tiene la membrana. Las membranas adecuadas incluyen membranas de películas continuas y membranas microporosas. Las membranas preferidas son membranas de películas continuas preparadas a partir de copolímeros de etileno:acetato de vinilo que contienen de aproximadamente 0,5 a 28 % en peso de acetato de vinilo. Las membranas más preferidas son membranas de películas continuas preparadas a partir de copolímeros de etileno:acetato de vinilo que contienen aproximadamente 2 a 9 % en peso de acetato de vinilo. El espesor de la membrana será generalmente de 25 µm a aproximadamente 100 µm, preferiblemente el espesor será de aproximadamente 50 µm.

Debido a que la velocidad de administración del fármaco está controlada por la membrana, se puede usar una variedad de adhesivos sensibles a la presión que tienen un intervalo de afinidades para el fármaco en la tercera capa (en contacto con la piel). El adhesivo sensible a la presión usado en el contacto con la piel puede ser el mismo que, o diferente de la composición transdérmica del fármaco utilizada en la capa del depósito. Los adhesivos sensibles a presión usados en la capa de contacto con la piel comprenden preferiblemente polímeros seleccionados del grupo que consiste en acrilatos, cauchos naturales, cauchos sintéticos tales como poliisobutilenos, poliisoprenos, copolímeros en bloque de estireno y polímeros de silicona. Se prefiere particularmente que el adhesivo sensible a presión utilizado en la capa que entra en contacto con la piel sea el mismo que la composición transdérmica de administración del fármaco utilizada en la capa del depósito.

La capa en contacto con la piel puede contener inicialmente fármaco en una concentración similar a la de la capa del depósito o la capa que entra en contacto con la piel puede no contener fármaco, debido que en el tiempo, el fármaco se difundirá desde la capa del depósito en la capa que entra en contacto con la piel.

En otra realización, el dispositivo de administración transdérmica del fármaco de la invención contiene al menos dos capas distintas además de la capa de refuerzo. La primera capa, conocida también como el depósito, se adhiere al refuerzo y comprende una composición de administración transdérmica del fármaco de la presente invención que sirve como un depósito del fármaco. La segunda capa, conocida también como "capa de control de la velocidad" comprende una capa adhesiva sensible a la presión que se adhiere a la superficie de la primera capa opuesta a la superficie en contacto con el refuerzo. La capa que controla la velocidad entra en contacto con la piel del sujeto. La capa que controla la velocidad sirve para controlar la velocidad de administración del fármaco al sujeto y para adherir el dispositivo a la piel del sujeto. De esta manera, la presencia de la capa que controla la velocidad en el dispositivo puede cambiar el perfil de penetración en la piel del dispositivo en comparación con un dispositivo similar cuando la capa que controla la velocidad es idéntica en composición a la capa del depósito. Este control de la velocidad de administración del fármaco puede ser debido a diferencias en la afinidad del fármaco para las dos capas diferentes y diferencias en la velocidad de difusión del fármaco a través de las dos diferentes capas. Estas diferencias en la afinidad y/o en la difusión del fármaco en las dos capas, así como el espesor relativo de las capas, permite controlar la velocidad de administración del fármaco. Este sistema se denomina "sistema adhesivo de velocidad controlada".

En una realización preferida del sistema adhesivo de velocidad controlada, se seleccionan las dos capas de tal manera que la segunda capa (de control de la velocidad) tiene una afinidad más baja por el fármaco que la primera capa (depósito). Por "afinidad baja" se entiende que el fármaco reside preferiblemente en la capa del depósito, de tal manera que cuando el sistema está en equilibrio, el porcentaje en peso del fármaco en la capa del depósito es superior al porcentaje en peso de la capa que controla la velocidad. La diferencia en la afinidad de las dos capas para el fármaco, así como el espesor relativo de las capas, permite controlar la velocidad de administración del fármaco.

La capa que controla la velocidad difiere en composición de la capa del depósito. La primera y la segunda capas pueden contener, por ejemplo, diferentes tipos y cantidades de polímeros, incluidos polímeros que difieren en su extensión de reacción, reticulación, ramificación, y secuencias del copolímero. Los adhesivos sensibles a presión de la capa que controla la velocidad comprenden preferiblemente polímeros seleccionados del grupo que consiste en acrilatos, cauchos naturales tales como poliisobutilenos, poliisoprenos, copolímeros en bloque de estireno y polímeros de silicona, prefiriéndose particularmente los poliisobutilenos.

Una composición de administración transdérmica de fármacos se puede usar para inducir un efecto analgésico. Para proporcionar la analgesia deseada, la composición se coloca sobre la piel y se deja permanecer durante un tiempo suficiente para conseguir o mantener el efecto analgésico previsto. El tiempo que constituye un tiempo

suficiente se puede seleccionar por los expertos en la técnica teniendo en cuenta el caudal proporcionado por el dispositivo de la invención y de la dolencia que se está tratando.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar adicionalmente la invención, pero no se pretende que limiten la invención en ningún modo. Se proporcionan las concentraciones de fentanilo y los adyuvantes como porcentaje en peso basándose en el peso total de la composición. Las concentraciones del monómero A, monómero B, y el macromonómero se proporcionan como el porcentaje en peso basándose en las relaciones de carga utilizadas en la síntesis del polímero.

La presente invención se resume en los siguientes elementos:

1. Una composición de administración transdérmica del fármaco que comprende
 - (a) un copolímero que comprende
 - (i) uno o más monómeros A seleccionados del grupo que consiste en acrilatos de alquilo que contiene 4 a 12 átomos de carbono en el grupo alquilo y metacrilatos de alquilo que contienen 4 a 12 átomos de carbono en el grupo alquilo; y
 - (ii) uno o más monómeros B etilénicamente insaturados copolimerizables con el monómero A; y
 - (b) 8 % a 30 % en peso de fentanilo basándose en el peso total de la composición; en donde la composición está exenta de fentanilo sin disolver.
2. La composición del caso 1, en donde el monómero A se selecciona del grupo que consiste en acrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, y acrilato de ciclohexilo.
3. La composición del caso 1 en donde el monómero A es acrilato de isooctilo.
4. La composición del caso 1, en donde el monómero B se selecciona del grupo que consiste en acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de glicerilo, N,N-dietilacrilamida, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, ácido acrílico, acrilamida, acetato de vinilo, N-vinil pirrolidona y mezclas de los mismos.
5. La composición del caso 1, en donde el monómero B es acrilato de 2-hidroxietilo.
6. La composición del caso 5 en donde el copolímero comprende de 5 % a 45 % de acrilato de 2-hidroxietilo en peso basándose en el peso total de todos los monómeros en el copolímero.
7. La composición del caso 1 en donde el copolímero además comprende un macromonómero.
8. La composición del caso 7 en donde el macromonómero es un polimetilmetacrilato terminado funcionalmente.
9. La composición del caso 7 en donde el copolímero contiene de 1 % a 6 % de macromonómero en peso basándose en el peso total de todos los monómeros en el copolímero.
10. La composición del caso 1 en donde la composición además comprende un adyuvante de potenciación de la administración.
11. La composición del caso 10 en donde el adyuvante de potenciación de la administración se selecciona del grupo que consiste en los polioles de alcano, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, terpenos, alquil ésteres C₅-C₁₈ de un ácido carboxílico, y mezclas de los mismos.
12. La composición del caso 10 en donde el adyuvante de potenciación de la administración se selecciona del grupo que consiste en oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicerol, tetraglicol, laurato de metilo, N-óxido de N,N-dimetildodecilamina, limoneno, terpineol, tetraetilenglicol, mentol y mezclas de los mismos.
13. La composición del caso 10 en donde la concentración del potenciador de permeación en la piel es de 5 % a 40 % en peso basándose en el peso total de la composición.
14. La composición del caso 10 en donde el potenciador de la permeación en la piel es tetraglicol.
15. La composición del caso 10 en donde el potenciador de permeación en la piel es laurato de metilo.
16. La composición del caso 1 en donde la concentración de fentanilo de dicha composición de administración transdérmica del fármaco es de 12 % a 24 % en peso.
17. La composición del caso 7 en donde el copolímero comprende de 50 a 94% de acrilato de isooctilo, 5 % a 40 % de acrilato de 2-hidroxietilo, 1 % a 6 % de macromonómero, y 0 % a 20 % de acetato de vinilo en peso.
18. La composición del caso 7, en donde el copolímero comprende de 52 % a 60 % de acrilato de isooctilo, 35 % a 40 % de acrilato de 2-hidroxietilo, 1 a 4 % de macromonómero, y 0 % a 10 % en peso de acetato de vinilo.

19. La composición del caso 17 en donde la concentración de fentanilo es de 12 % a 22 % en peso, en donde la composición además comprende 15 % a 35 % en peso de un potenciador de la permeación seleccionado del grupo que consiste en laurato de metilo, tetraglicol, y mezclas de los mismos.

5 20. La composición del caso 19 en donde la concentración de fentanilo es de 12 % a 17 % en peso y la concentración de laurato de metilo es de 20 % a 35 % en peso.

21. La composición del caso 19 en donde la concentración de fentanilo es de 15 % a 22 % en peso y la concentración de tetraglicol es de 15 % a 25 % en peso.

10 22. Un dispositivo para la administración transdérmica de fentanilo que comprende un refuerzo y una composición de acuerdo con el caso 1 adhiriéndose dicha composición a una superficie del refuerzo.

23. Un dispositivo para la administración transdérmica de fentanilo que comprende:

- 15 (a) una capa de depósito del fármaco que comprende la composición del caso 1;
(b) una membrana de control de la velocidad adherida a una superficie de la capa de depósito del fármaco; y
(c) una capa adhesiva sensible a la presión que entra en contacto con la piel adherida a la superficie de la membrana que se opone a la superficie de la membrana en contacto con la capa del depósito.

20 24. Un dispositivo para la administración transdérmica de fentanilo que comprende:

- (a) una capa de depósito del fármaco que comprende la composición del caso 17;
(b) una membrana de control de la velocidad adherida a una superficie de la capa de depósito del fármaco; y
(c) una capa adhesiva sensible a la presión que entra en contacto con la piel adherida a la superficie de la membrana que se opone a la superficie de la membrana en contacto con la capa del depósito.

25 Ejemplos

Método de ensayo de permeación de la piel in vitro

30 Se obtuvieron los datos de permeación de la piel proporcionados en los ejemplos siguientes utilizando el siguiente método de ensayo. Cuando se evaluó el dispositivo de administración transdérmica, se retiró el revestimiento de liberación de un parche de 2,0 cm² y se aplicó el parche a la piel de un cadáver humano y se presionó para producir un contacto uniforme con la piel. El parche/lámina de piel resultante se colocó arriba hasta atravesar el orificio de la parte inferior de una celda de difusión vertical. La celda de difusión se ensambló y la parte inferior se relleno con 10 ml de fluido receptor caliente (32 °C) (tampón fosfato 0,1 M, pH 6,8) de tal manera que el fluido receptor se puso en contacto con la piel. El puerto de muestreo se cubrió excepto cuando estaba en uso.

40 Las células se mantuvieron a 32 ± 2 °C a lo largo del curso del experimento. El fluido receptor se agitó por medio de un agitador magnético a lo largo del experimento para asegurar una muestra uniforme y una barrera de difusión reducida en el lado dérmico de la piel. El volumen completo del fluido receptor se retiró a intervalos de tiempo especificados y se sustituyó inmediatamente con fluido reciente. El fluido retirado se filtró a través de un filtro de 0,45 µm. A continuación se analizaron los últimos 1-2 ml de fentanilo utilizando métodos de cromatografía líquida de alto rendimiento convencional (Columna: Phenomenex Spherex, 75 x 4,6 mm, 3 µm de tamaño de partículas; Fase móvil: 400:200:400 de metanol:acetonitrilo:tampón. El tampón es una solución de acetato de amonio ajustada a pH 6,6 con ácido acético; Caudal: 2 ml/min; Detector: uv a 230 nm; Volumen de inyección: 10 µl; Tiempo de análisis: 1,9 minutos). Se calculó la cantidad acumulativa de fentanilo que penetra a través de la piel y se notificó como µg/cm².

Método de ensayo de estabilidad

50 Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos (parches de 20 cm²) se precintaron en bolsas (BAREX™/aluminio/poliéster o BAREX™/aluminio/láminas de papel) y se almacenaron en condiciones de 25 °C/60 % de humedad relativa y 40 °C/75 % de humedad relativa. Los parches se ensayaron para determinar su contenido de fármaco y/o su adherencia a la sonda antes del almacenamiento después de tiempos de almacenamiento predefinidos utilizando los métodos de ensayo descritos a continuación.

55 Método de ensayo del contenido de fármaco

60 Se obtuvieron los datos de contenido del fármaco en los siguientes ejemplos utilizando el siguiente método de ensayo. El revestimiento se retiró de los parches y se colocaron los parches en un frasco de 120 ml. El refuerzo y el revestimiento se extrajeron utilizando 75 ml de una solución consistente en 75:25: por volumen de tetrahidrofurano (THF):metanol (MeOH). Las muestras se dejaron agitar durante la noche. A continuación se prepararon las diluciones de las muestras colocando 10 ml de las soluciones resultantes en viales de 44 ml y añadiendo 30 ml de THF:MeOH adicional a cada vial. A continuación se colocaron alícuotas de estas diluciones finales en los viales de un automuestreador para el análisis. Se llevó a cabo el análisis de las muestras mediante cromatografía de gases con detección de ionización de llama (GC-FID) utilizando una columna capilar de sílice fusionada J&W DB-5 (15 m x 0,53 mm d.i., película de 1,5 µm (5 %-fenilo)-metilpolisiloxano) con gas helio como transportador.

Método de ensayo de la sonda de adherencia

Se obtuvieron los datos de la adherencia proporcionados en los ejemplos siguientes utilizando el Digital Polyken Probe Tack Tester, Modelo 80-02-01 (Testing Machines, Inc., Amityville, NY). Los ajustes de la máquina fueron como sigue: velocidad: 0,5 cm/segundo, anidación: 2 segundos; modo: pico. Se usó una sonda de acero inoxidable. El resultado de este ensayo es la fuerza requerida para romper el enlace entre la sonda y la superficie de la muestra de ensayo. La fuerza se mide en "gramos de adherencia".

10 Fuerza de despegado según el método Vitro-Skin

Se obtuvieron los datos de la fuerza de despegado proporcionados en los ejemplos siguientes utilizando el siguiente método de ensayo. El ensayo de la fuerza de despegado se basó en la norma ASTM D3330-90. Esto implica una fuerza procedente de un sustrato a un ángulo de despegue de 180° llevado a cabo con una velocidad constante del medidor de tracción de la extensión. El sustrato utilizado era Vitro-Skin™ N-19 (VS), un sustituto artificial de la piel disponible de Innovative Measurement Solutions, Inc. que se diseña para imitar la piel humana de la espalda.

Fueron necesarias las siguientes modificaciones del método de ensayo de la ASTM para utilizar VS como sustrato de ensayo. El VS se acondicionó antes del uso a 23 °C durante al menos 16 horas en una cámara que contenía una solución consistente en 70:30 en volumen de agua:glicerol para mantener una humedad constante. Todos los ensayos se llevaron a cabo con el lado texturado del VS. Inmediatamente tras la eliminación del VS de la cámara de acondicionamiento, el VS se unió utilizando una cinta adhesiva de doble cara al soporte de una cinta de espuma (3M 1777, 1016 µm [40 milésimas] de espesor) que se unió a una placa de acero para proporcionar una superficie de ensayo estable. El ensayo se llevó a cabo en un entorno controlado a 23 °C ± 2 °C y 50 % ± 3 % de humedad relativa. A continuación se aplicó una tira con una anchura de 1,0 cm de una lámina revestida al VS y se bobinó con un paso de una bobina estándar de 2,04 kg de caucho. Tras el bobinado, la tira con una anchura de 1,0 cm de la lámina revestida se dejó reposar durante 2 minutos antes de ensayar la fuerza de despegado.

La tira revestida del extremo libre se dobló posteriormente de tal manera que el ángulo de eliminación era de 180°. La velocidad de eliminación de la fuerza de despegado era de 15,2 cm/minuto (6 pulgadas/ minuto). La fuerza de despegado se notificó como gramos por centímetro (g/cm). Se indica en los resultados cuando el adhesivo mostró un fallo en la cohesión (es decir, división del adhesivo tras la retirada).

35 Preparación de los copolímeros

Los copolímeros utilizados en los ejemplos que siguen se prepararon generalmente de acuerdo con los métodos descritos a continuación. Los valores de viscosidad inherente que se notifican a continuación se midieron mediante medios convencionales utilizando un viscosímetro Cannon-Fenske n.º 50 en un baño de agua controlado a 27 °C para medir el tiempo de flujo de 10 milímetros de la solución polimérica (0,15 g de polímero por decilitro de acetato de etilo). El procedimiento de ensayo y el equipo se describen en detalle en el Textbook of Polymer Science. F.W. Billmeyer, Wiley Interscience, Segunda Edición (1971), páginas 84 y 85.

Preparación del copolímero "seco"

Se preparó el copolímero seco mediante el revestimiento por cuchillas de una solución del copolímero sobre un revestimiento de liberación. El revestimiento de liberación recubierto se secó en horno para eliminar el disolvente y reducir el nivel de monómeros residuales. A continuación se eliminó mediante decapado el revestimiento de liberación y se almacenó en un recipiente hasta que se usó.

50 Copolímero A. Preparación de copolímero de acrilato de isooctilo/acrilato de 2- hidroxietilo/Elvacite™ 1010 (58/39/3)

Se preparó un lote maestro combinando acrilato de isooctilo (626,4 g), acrilato de 2-hidroxietilo (421,2 g), macromonomero de polimetilmetacrilato (32,4 g de ELVACITE™ 1010 disponible de ICI Acrylics), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (2,16 g), acetato de etilo (1555,2 g) e isopropanol (64,8 g). La solución resultante se dividió en partes iguales y se colocó en seis botellas de vidrio ámbar de 0,95 l (1 cuarto). Las botellas se purgaron durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. Las botellas se precintaron y se colocaron en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas. A las 24 horas las botellas se retiraron del baño de agua giratorio, se desprecintaron y se recombinaron en un frasco de vidrio de 3,8 l (1 galón). El porcentaje de sólidos del copolímero resultante era del 38,1 %. La viscosidad inherente era de 0,88 dl/g.

60 Copolímero B. Preparación del copolímero de acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/acetato de vinilo /Elvacite™ 1010 (62/15/20/3)

Se preparó un lote maestro combinando acrilato de isooctilo (714,24 g), acrilato de 2- hidroxietilo (172,8 g), macromonomero de polimetilmetacrilato (34,56 g de ELVACITE™ 1010 disponible de ICI Acrylics), acetato de vinilo (230,4 g), 2,2'-azobis(2- metilbutironitrilo) (2,304 g), acetato de etilo (1210,56 g) e isopropanol (37,44 g). La solución resultante se dividió en partes iguales y se colocó en seis botellas de vidrio ámbar de 0,95 l (1 cuarto).

Las botellas se purgaron durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. Las botellas se precintaron y se colocaron en un baño de agua giratorio a 55 °C durante 24 horas. A las 24 horas las botellas se retiraron del baño de agua giratorio, se desprecintaron y se recombinaron en un frasco de vidrio de 3,8 l (1 galón). El porcentaje de sólidos del copolímero resultante era del 40,4 %. La viscosidad inherente era 1,13 dl/g.

5 Copolímero C. Preparación del copolímero de acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™1010/Acetato de vinilo (60/39/1/10)

10 Se preparó solución combinando acrilato de isooctilo (150,0 g), acrilato de 2-hidroxietilo (97,5 g), macromonómero de polimetilmetacrilato (2,5 g de ELVACITE™ 1010 disponible de ICI Acrylics), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (0,375 g), acetato de etilo (327,98 g) e isopropanol (17,26 g) en una botella de vidrio ámbar de 0,95 l (1 cuarto). La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas. A las 24 horas, la botella se retiró del baño de agua giratorio y se desprecintó. Se añadieron acetato de vinilo (25,0 g) y una carga adicional de 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (0,25 g) a la botella. La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas más. A las 24 horas, la botella se retiró del baño de agua giratorio y se desprecintó. El copolímero resultante se diluyó con acetato de etilo (115,90 g) e isopropanol (9,40 g) hasta un 32,7 % de sólidos. La viscosidad inherente era 0,98 dl/g.

20 Copolímero D. Preparación del copolímero de acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™1010/Acetato de vinilo (58,5/39/2,5/10)

25 Se preparó una solución combinando acrilato de isooctilo (146,25 g), acrilato de 2-hidroxietilo (97,5 g), macromonómero de polimetilmetacrilato (6,25 g de ELVACITE™ 1010 disponible de ICI Acrylics), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (0,375 g), acetato de etilo (356,25 g) e isopropanol (18,75 g) en una botella de vidrio ámbar de 0,95 l (1 cuarto). La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas. A las 24 horas, la botella se retiró del baño de agua giratorio y se desprecintó. Se añadieron acetato de vinilo (25,0 g) y una carga adicional de 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (0,25 g) a la botella. La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas más. A las 24 horas, la botella se retiró del baño de agua giratorio y se desprecintó. El porcentaje de sólidos del copolímero resultante era del 39,6 %. La viscosidad inherente era de 0,85 dl/g.

35 Copolímero E. Preparación de copolímero de acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo (57/39/4/10)

40 Se preparó una solución combinando acrilato de isooctilo (142,5 g), acrilato de 2-hidroxietilo (97,5 g), macromonómero de polimetilmetacrilato (10,0 g de ELVACITE™ 1010 disponible de ICI Acrylics), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (0,375 g), acetato de etilo (327,98 g) e isopropanol (17,25 g) en una botella de vidrio ámbar de 0,95 l (1 cuarto). La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas. A las 24 horas, la botella se retiró del baño de agua giratorio y se desprecintó. Se añadieron acetato de vinilo (25,0 g) y una carga adicional de 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (0,25 g) a la botella. La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas más. A las 24 horas, la botella se retiró del baño de agua giratorio y se desprecintó. El copolímero resultante se diluyó con acetato de etilo (113,10 g) e isopropanol (5,95 g) hasta un 34,4 % de sólidos. La viscosidad inherente era de 0,61 dl/g.

Copolímero F. Preparación del copolímero de acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™1010/Acetato de vinilo (57/39/4/10)

50 Se preparó un lote maestro combinando acrilato de isooctilo (641,25 g), acrilato de 2-hidroxietilo (438,75 g), macromonómero de polimetilmetacrilato (45,0 g de ELVACITE™ 1010 disponible de ICI Acrylics), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (1,6875 g), acetato de etilo (1360,215 g) e isopropanol (71,590 g). Una parte (568,55 g) de la solución resultante se colocó en una botella de vidrio ámbar de 0,95 l (1 cuarto). La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 55 °C durante 16 horas. A continuación se aumentó la temperatura del baño de agua giratorio a 57 °C durante 8 horas más. A las 24 horas, la botella se retiró del baño de agua giratorio y se desprecintó. Se añadieron acetato de vinilo (25,0 g) y una carga adicional de 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (0,25 g) a la botella. La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas más. El porcentaje de sólidos del copolímero resultante era del 43,9 %. La viscosidad inherente era de 0,76 dl/g.

60 Copolímero G. Preparación de copolímero de acrilato de isooctilo/acetato de vinilo/Elvacite™ 1010 (56/38/6)

65 Se preparó un lote maestro combinando acrilato de isooctilo (574,56 g), acetato de vinilo (389,88 g), macromonómero de polimetilmetacrilato (61,56 g de ELVACITE™ 1010 disponible de ICI Acrylics), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) (2,0525 g), acetato de etilo (1674,0 g). La solución resultante se dividió en partes iguales y se colocó en seis botellas de vidrio ámbar de 0,95 l (1 cuarto). Las botellas se purgaron durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por

minuto. Las botellas se precintaron y se colocaron en un baño de agua giratorio a 57 °C durante 24 horas. A las 24 horas las botellas se retiraron del baño de agua giratorio, se desprecintaron y se recombinaron en un frasco de vidrio de 3,8 l (1 galón). El porcentaje de sólidos del copolímero resultante era del 27,6 %. La viscosidad inherente era de 0,80 dl/g.

5 Copolímero H. Preparación del copolímero de acrilato de isooctilo/acrilamida/acetato de vinilo (75/5/20)

Se preparó un lote maestro combinando acrilato de isooctilo (621,0 g), acrilamida (41,4 g), acetato de vinilo (165,6 g), 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo) (1,656 g), acetato de etilo 25 (884,5 g) y metanol (87,48 g). Una parte (400 g) de la solución resultante se colocó en una botella de vidrio ámbar de 1 cuarto (0,95 l). La botella se purgó durante 2 minutos con nitrógeno a un caudal de 1 l por minuto. La botella se precintó y se colocó en un baño de agua giratorio a 45 °C durante 24 horas. El copolímero resultante se diluyó con acetato de etilo (183,6 g) y metanol (20,4 g) hasta un 30,5 % de sólidos. La viscosidad inherente era de 1,39 dl/g.

15 Ejemplo 1

Se añadió fentanilo (1,4014 g) a metanol (6,0056 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución se añadieron el copolímero (8,6788 de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [58/39/3] del copolímero A anterior) y acetato de etilo (24,0541 g) y mezclaron hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 609,6 µm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F). El revestimiento resultante contenía 13,9 por ciento de fentanilo. El revestimiento recubierto se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 1012; disponible de 3M Company). Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente. Se determinaron los resultados del ensayo de estabilidad del contenido de fentanilo y la fuerza de adherencia de la sonda utilizando los métodos de ensayo descritos anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 2 siguiente.

30 Ejemplo 2

Se añadió fentanilo (0,5589 g) a metanol (3,0770 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (2,9409 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [58/39/3] procedente del copolímero A anterior), laurato de metilo (1,5602 g), y acetato de etilo (12,0039 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 609,6 µm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F). El revestimiento resultante contenía 11,0 por ciento de fentanilo y 30,8 por ciento de laurato de metilo. El revestimiento recubierto se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 1012; disponible de 3M Company). Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Ejemplo 3

Se añadió fentanilo (0,4964 g) a metanol (3,00468 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (3,0096 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [58/39/3] procedente del copolímero A anterior), miristato de isopropilo (1,5094 g), y acetato de etilo (12,0550 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 609,6 µm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F). El revestimiento resultante contenía 9,9 por ciento de fentanilo y 30,1 por ciento de miristato de isopropilo. El revestimiento recubierto se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 1012; disponible de 3M Company). Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Ejemplo 4

Se añadió fentanilo (1,4010 g) a metanol (6,0567 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución se añadieron el copolímero (8,5966 de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [62/15/20/3] del copolímero B anterior) y acetato de etilo (24,0166 g) y mezclaron hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 609,6 µm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 1012; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 14,0 por ciento de fentanilo. Se determinó la permeación a través de la

piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente. Se determinaron los resultados del ensayo de estabilidad del contenido de fentanilo y la fuerza de adherencia de la sonda utilizando los métodos de ensayo descritos anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 2 siguiente.

5 Ejemplo 5

Se añadió fentanilo (0,5580 g) a metanol (3,0036 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron el copolímero (2,9409 g de acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [62/15/20/3] seco procedente del copolímero B anterior), laurato de metilo (1,5020 g), y acetato de etilo (12,8355 g) y se mezclaron hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 609,6 µm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 1012; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 11,2 por ciento de fentanilo y 30,0 por ciento de laurato de metilo. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Ejemplo 6

Se añadió fentanilo (0,4950 g) a metanol (3,0217 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (3,0268 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/acetato de vinilo/Elvacite™ 1010 [62/15/20/3] procedente del copolímero B anterior), miristato de isopropilo (1,5009 g), y acetato de etilo (12,1759 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 609,6 µm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 1012; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 9,9 por ciento de fentanilo y 29,9 por ciento de miristato de isopropilo. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1											
Permeación de la piel en un cadáver humano											
Número de ejemplo	Promedio acumulativo de la cantidad penetrada (µg/cm ²)										
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
1	2	5	19	34	91	218	333	431	516	586	654
2	2	5	24	46	126	282	399	468	512	541	562
3	1	2	10	20	66	178	293	385	464	527	583
4	2	5	18	33	94	234	377	498	611	708	801
5	7	18	56	93	218	429	572	661	721	763	799
6	3	7	31	57	153	337	503	623	722	798	860

Tabla 2													
Ensayo de estabilidad-adherencia de la sonda, contenido de fentanilo													
		Adherencia de la sonda [gramos]						Contenido de fentanilo [%]					
Número de ejemplo	Condición de almacenamiento	Inicial	2 semanas	5 semanas	2 meses	3 meses	6 meses	Inicial	2 semanas	5 semanas	2 meses	3 meses	6 meses
1	25/60	1210	1155	1031	1285	1239	1138	13,9*	-	13,4	13,2	13,3	-
-	40/75	-	1258	1137	994	1161	1239	-	-	13,4	13,6	13,3	-
4	25/60	1186	1112	705	1071	1158	1193	14,0*	-	13,9	13,8	13,7	-
-	40/75	-	1039	1097	935	1228	1249	-	-	13,1	14,0	13,6	-

* Los valores iniciales son porcentajes de fentanilo nominales basados en las cantidades añadidas a la formulación.

Ejemplo 7

Se añadió fentanilo (0,3508 g) a metanol (1,5426 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución se añadieron el copolímero (2,1536 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [58/39/3] procedente del copolímero A anterior) y acetato de etilo (6,0006 g) y mezclaron hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 482,6 µm (19 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 4 siguiente.

Ejemplo 8

Se añadió fentanilo (0,3382 g) a metanol (1,5075 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (1,7869 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [58/39/3] procedente del copolímero A anterior), limoneno (0,3737 g), y acetato de etilo (5,9952 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 482,6 µm (19 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 4 siguiente.

Ejemplos 9-15

Usando el método general del Ejemplo 8, se preparó una serie de dispositivos de administración transdérmica en donde se variaron la cantidad de fentanilo y la cantidad y elección del adyuvante. En todos los casos, el copolímero usado era acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 (58/39/3) procedente del copolímero A anterior. En la Tabla 3 siguiente se proporcionan el porcentaje en peso de fentanilo, el porcentaje en peso de adyuvante, y la identidad del adyuvante. El equilibrio de cada formulación hasta un 100 por ciento en peso era el copolímero. Se usaron las abreviaturas LI, MLA, PG, y ML para limoneno, lactato de metilo, propilenglicol, y laurato de metilo, respectivamente. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 4 siguiente.

Tabla 3		
Número de ejemplo	% de fentanilo	Adyuvante
7	14,0	Ninguno
8	13,5	15,0 % de LI
9	13,1	30,1 % de LI
10	18,4	15,6 % de MLA
11	23,0	30,3 % de MLA
12	13,3	14,9 % de ML
13	12,6	30,1 % de ML
14	12,5	16,4 % de PG
15	11,6	30,1 % de PG

Tabla 4											
Permeación de la piel en un cadáver humano											
Número de ejemplo	Promedio acumulativo de la cantidad penetrada (µg/cm ²)										
	3 h	6 h	12 h	24 h	30 h	48 h	54 h	72 h	78 h	96 h	120 h
7	13	26	51	110	138	233	266	346	429	527	693
8	19	39	75	157	208	322	362	447	559	652	795
9	17	25	42	87	115	196	222	287	380	459	594

10	13	19	34	75	106	197	228	301	406	496	661
11	10	11	12	27	38	85	103	146	211	273	386
12	14	15	19	39	55	114	132	179	252	318	430
13	11	14	20	45	62	129	153	207	285	357	496
14	44	52	62	89	106	164	183	231	305	369	478
15	18	32	40	66	83	140	168	216	290	350	449

Ejemplo 16

Se añadió fentanilo (0,2987 g) a metanol (1,5008 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (1,8276 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [58/39/3] procedente del copolímero A anterior), polietilenglicol (0,4849 g), y acetato de etilo (6,0052 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 508,0 µm (20 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 6 siguiente.

Ejemplos 17-21

Usando el método general del Ejemplo 16, se preparó una serie de dispositivos de administración transdérmica en donde se variaron la cantidad de fentanilo y la cantidad y elección del adyuvante. En todos los casos, el copolímero usado era acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 (58/39/3) procedente del copolímero A anterior. En la Tabla 5 siguiente se proporcionan el porcentaje en peso de fentanilo, el porcentaje en peso de adyuvante, y la identidad del adyuvante. El equilibrio de cada formulación hasta un 100 por ciento en peso era el copolímero. Se usaron las abreviaturas PEG, TG, y TEG para el polietilenglicol 400 (Carbowax® PEG 400), tetraglicol, y tetraetilenglicol respectivamente. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 6 siguiente.

Tabla 5		
Número de ejemplo	% de fentanilo	Adyuvante
16	11,4	18,6 % de PEG
17	9,8	30,1 % de PEG
18	11,8	15,9 % de TG
19	9,8	30,1 % de TG
20	11,6	16,9 % de TEG
21	9,5	31,8 % de TEG
22	11,8	16,0 % de MTH
23	9,7	30,7 % de MTH
24	11,6	17,0 % de TP
25	9,8	30,1 % de TP

Tabla 6												
Permeación de la piel en un cadáver humano												
Número de ejemplo	Promedio acumulativo de la cantidad penetrada (µg/cm ²)											
	3 h	6 h	12 h	24 h	30 h	48 h	54 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
16	1	1	7	34	46	86	105	141	193	236	274	310
17	0	0	5	26	37	75	91	121	161	199	232	262
18	0	4	27	90	113	185	212	263	324	368	402	430

19	0	8	41	126	159	266	305	389	490	563	613	652
20	0	3	23	76	97	167	194	252	327	388	437	480
21	1	3	17	68	90	163	192	253	334	398	449	493
22	0	1	7	25	30	47	55	69	92	113	131	150
23	0	1	7	23	31	46	52	64	84	104	121	138
24	0	1	6	22	28	48	55	72	99	125	148	170
25	0	2	10	31	39	64	74	96	132	166	196	225

Ejemplo 22

Se añadió fentanilo (0,2985 g) a metanol (1,4947 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero seco (1,8214 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 [58/39/3] procedente del copolímero A anterior), mentol (0,4046 g), y acetato de etilo (6,0041 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 609,6 µm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto resultante se secó en un horno durante 10 minutos a 43 °C (110 °F), y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 6 anterior.

Ejemplos 23-25

Usando el método general del Ejemplo 22, se preparó una serie de dispositivos de administración transdérmica en donde se variaron la cantidad de fentanilo y la cantidad y elección del adyuvante. En todos los casos, el copolímero usado era acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 (58/39/3) procedente del copolímero A anterior. En la Tabla 5 anterior se proporcionan el porcentaje en peso de fentanilo, el porcentaje en peso de adyuvante, y la identidad del adyuvante. El equilibrio de cada formulación hasta un 100 por ciento en peso era el copolímero. Se usaron las abreviaturas MTH y TP para el mentol y el terpineol respectivamente. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 6 anterior.

Ejemplos 26-30

Usando el método general del Ejemplo 16, se preparó una serie de dispositivos de administración transdérmica en donde se variaron la cantidad de fentanilo y la cantidad y elección del adyuvante. En todos los casos, el copolímero usado era acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010 (58/39/3) procedente del copolímero A anterior. En la Tabla 7 siguiente se proporcionan el porcentaje en peso de fentanilo, el porcentaje en peso de adyuvante, y la identidad del (de los) adyuvante(s). El equilibrio de cada formulación hasta un 100 por ciento en peso era el copolímero. Se usaron las abreviaturas ML, TG, y LI para laurato de metilo, tetraglicol, y limoneno, respectivamente. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 8 siguiente.

Tabla 7		
Número de ejemplo	% de fentanilo	Adyuvante
26	17,1	30,4 % de TG
27	13,0	30,1 % de LI
28	14,2	10,0 % de ML, 10,2 % de TG, 10,0 % de LI
29	12,6	30,2 % de ML
30	15,1	14,8 % de TG, 15,4 % de LI

Tabla 8										
Permeación de la piel en un cadáver humano										
Número de ejemplo	Promedio acumulativo de la cantidad penetrada (µg/cm ²)									
	3 h	6 h	12 h	24 h	30 h	48 h	54 h	72 h	144 h	168 h
26	54	140	283	474	540	678	727	807	1007	1054

27	24	59	125	239	288	398	431	507	682	720
28	48	114	217	348	397	482	502	543	618	633
29	21	61	147	296	365	519	565	659	821	852
30	15	40	93	183	226	320	349	408	519	535

Ejemplo 31

- 5 Se añadió fentanilo (0,6430 g) a metanol (0,8113 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (2,5525 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo [60/39/1/10] procedente del copolímero C anterior), tetraglicol (0,8002 g), y acetato de etilo (3,1933 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 279,4 µm (11 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 93 °C (200 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). Se determinó la fuerza de adherencia para Vitro-skin utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 9 siguiente.

Tabla 9					
Número de ejemplo	% de fentanilo	Adyuvante	Id. de copolímero	% de Elvacite en el copolímero	Adherencia a Vitro-Skin [g/cm]
31	16,1	20,0 % de TG	C	1	187 ^a
32	16,8	25,4 % de TG	C	1	40-120 ^b
33	16,7	25,1 % de TG	D	2,5	122 ^a
34	16,0	20,2 % de TG	E	4	260 ^a
35	13,0	19,6 % de ML	C	1	83
36	13,0	24,9 % de ML	C	1	72
37	13,3	20,3 % de ML	D	2,5	105

^a fallo de cohesión

- 15 ^b la muestra alternó entre fallo de cohesión (fuerza de adherencia) y fallo de adherencia (fuerza baja).

Ejemplos 32-37

- 20 Usando el método general del Ejemplo 31, se preparó una serie de dispositivos de administración transdérmica en donde se variaron/se prepararon la cantidad de fentanilo y la cantidad de adyuvante, la elección del adyuvante, la cantidad de Elvacite™1010 en el copolímero. En todos los casos, el copolímero usado era acrilato de isooctilo/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo. En la Tabla 9 siguiente se proporcionan el porcentaje en peso de fentanilo, el porcentaje en peso de adyuvante, la identidad del copolímero, y el porcentaje en peso de Elvacite™1010. El equilibrio de cada formulación hasta un 100 por ciento en peso era el copolímero. Se usaron las abreviaturas ML y TG, para el laurato de metilo, y el tetraglicol, respectivamente. Se determinó la fuerza de adherencia para Vitro-skin utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 9 anterior.

Ejemplo 38

- 30 Se añadió fentanilo (1,240 g) a metanol (2,993 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (5,271 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo [58,5/39/2,5/10] procedente del copolímero D anterior), laurato de metilo (3,506 g), y acetato de etilo (12,034 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 508,0 µm (20 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 93 °C (200 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 12,4 por ciento de fentanilo y 35,0 por ciento de laurato de metilo.

Ejemplo 39

Se añadió fentanilo (2,1994 g) a metanol (1,9991 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (5,6518 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo [57/39/4/10] procedente del copolímero F anterior), tetraglicol (2,0157 g), N-óxido de N, N-

dimetildodecilamina (0,1490 g), y acetato de etilo (8,1121 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 330,2 µm (13 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 22,0 por ciento de fentanilo, 20,0 por ciento de tetraglicol, y 1,5 por ciento de N-óxido de N, N-dimetildodecilamina. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 10 siguiente.

Ejemplo 40

Se añadió fentanilo (1,8001 g) a metanol (2,0065 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (5,5535 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo [57/39/4/10]) procedente del copolímero F anterior), laurato de metilo (2,5003 g), N-óxido de N, N-dimetildodecilamina (0,1511 g), y acetato de etilo (8,0175 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 355,6 µm (14 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 18,0 por ciento de fentanilo, 25,0 por ciento de laurato de metilo, y 1,5 por ciento de N-óxido de N, N-dimetildodecilamina. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 10 siguiente.

Ejemplo 41

Se añadió fentanilo (3,0314 g) a metanol (2,9990 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (8,7452 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo [57/39/4/10] procedente del copolímero F anterior), tetraglicol (3,0040 g), N-óxido de N, N-dimetildodecilamina (0,2250 g), y acetato de etilo (12,0046 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 558,8 µm (22 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto resultante se secó a temperatura ambiente durante 4 minutos y a continuación se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó una parte sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 20,2 por ciento de fentanilo, 20,0 por ciento de tetraglicol, y 1,5 por ciento de N-óxido de N, N-dimetildodecilamina. Se retiró el revestimiento de liberación y se laminó la superficie expuesta sobre la superficie revestida de una segunda sección del revestimiento de liberación recubierto. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 10 siguiente.

Ejemplo 42

Se añadió fentanilo (2,5835 g) a metanol (2,9991 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (8,6686 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo [57/39/4/10] procedente del copolímero F anterior), laurato de metilo (3,9490 g), y acetato de etilo (12,0020 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 558,8 µm (22 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto resultante se secó a temperatura ambiente durante 4 minutos y a continuación se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y a continuación se laminó una parte sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 17,0 por ciento de fentanilo y 26,0 por ciento de laurato de metilo. Se retiró el revestimiento de liberación y se laminó la superficie expuesta sobre la superficie revestida de una segunda sección del revestimiento de liberación recubierto. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 10 siguiente.

Tabla 10												
Permeación de la piel en un cadáver humano												
Número de ejemplo	Promedio acumulativo de la cantidad penetrada (µg/cm ²)											
	4 h	8 h	12 h	24 h	32 h	48 h	60 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
39	28	84	157	423	620	-	-	-	-	-	-	-
40	70	212	390	934	1237	-	-	-	-	-	-	-

41	2	12	32	122	224*	342	447	545	770	979	1173	1358
42	9	32	61	170	277*	391	487	576	769	944	1103	1246

* Este punto temporal era de 36 horas para los ejemplos 41 y 42.

Ejemplo 43 (Referencia)

- 5 Se añadió fentanilo (1,1220 g) a metanol (11,9975 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (12,8842 g de acrilato de isooctilo seco/acrilamida/acetato de vinilo [75/5/20] procedente del copolímero H anterior), laurato de metilo (6,0222 g), y acetato de etilo (48,0729 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se recubrió por cuchilla de aire con un espesor de la película húmeda de 609,6 μm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto resultante se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y una parte se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 5,6 por ciento de fentanilo y 30,1 por ciento de laurato de metilo. Se retiró el revestimiento de liberación y se laminó la superficie expuesta sobre la superficie revestida de una segunda sección del revestimiento de liberación recubierto. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 11 siguiente.

Ejemplo 44 (Referencia)

- 20 Se añadió fentanilo (0,5610 g) a metanol (5,9945 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (6,4317 g de acrilato de isooctilo/acetato de vinilo/Elvacite™ 1010 [56/38/6] procedente del copolímero G anterior), laurato de metilo (3,0226 g), y acetato de etilo (24,0350 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 609,6 μm (24 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto resultante se secó en un horno durante 4 minutos a 43 °C (110 °F), durante 2 minutos a 85 °C (185 °F), y durante 2 minutos a 107 °C (225 °F) y una parte se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 5,6 por ciento de fentanilo y 30,2 por ciento de laurato de metilo. Se retiró el revestimiento de liberación y se laminó la superficie expuesta sobre la superficie revestida de una segunda sección del revestimiento de liberación recubierto. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 11 siguiente.

Tabla 11											
Permeación de la piel en un cadáver humano											
Número de ejemplo	Promedio acumulativo de la cantidad penetrada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)										
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
43	0,1	1	9	21	69	180	290	375	447	501	548
44	0,5	2	11	22	68	180	289	372	438	485	523

Ejemplo 45 (Referencia)

- 35 Se añadió fentanilo (0,2732 g) a metanol (2,9986 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (3,3097 g de acrilato de isooctilo seco/acrilamida/acetato de vinilo [75/5/20] procedente del copolímero H anterior), laurato de metilo (1,4252 g), y acetato de etilo (12,0460 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 482,6 μm (19 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto resultante se secó en un horno durante 10 minutos a 43 °C (110 °F), y se laminó una parte sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 5,5 por ciento de fentanilo y 28,5 por ciento de laurato de metilo. Se retiró el revestimiento de liberación y se laminó la superficie expuesta sobre la superficie revestida de una segunda sección del revestimiento de liberación recubierto. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 12 siguiente.

Ejemplo 46 (Referencia)

- 50 Se preparó una disolución madre de fentanilo añadiendo fentanilo (0,7094 g) a metanol (1,7339 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. El copolímero (3,4998 g de acrilato de isooctilo seco/acrilamida/acetato de vinilo [75/5/20] procedente del copolímero H anterior), laurato de metilo (3,0293 g), y acetato de etilo (12,1824 g) se mezclaron hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. A esta formulación uniforme se añadió y mezcló una parte de

disolución madre de fentanilo (0,5471) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. La formulación se revistió por cuchillas con un espesor de la película húmeda de 482,6 µm (19 mil) sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P). El revestimiento recubierto resultante se secó en un horno durante 10 minutos a 43 °C (110 °F), y a continuación se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). El revestimiento resultante contenía 5,9 por ciento de fentanilo y 28,3 por ciento de laurato de metilo. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 12 siguiente.

Tabla 12										
Permeación de la piel en un cadáver humano										
Número de ejemplo	Promedio acumulativo de la cantidad penetrada (µg/cm ²)									
	3 h	6 h	9 h	12 h	18 h	24 h	32 h	48 h	56 h	72 h
45	19	45	77	111	-	239	-	473	-	594
46	14	46	87	125	193	249	303	384	408	436

Ejemplo 47

Se preparó un revestimiento transdérmico siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 41. El revestimiento resultante contenía 20,2 por ciento de fentanilo, 20,0 por ciento de tetraglicol, y 1,5 por ciento de N-óxido de N, N-dimetildodecilamina. Se convirtieron los parches transdérmicos con un área superficial activa de 20 cm² a partir del revestimiento. Se determinó la permeación a través de la piel humana aplicando un parche a cada uno de catorce sujetos de ensayo humanos. Se llevó a cabo el muestreo de la sangre a intervalos de tiempo fijos para determinar las concentraciones de fentanilo en el plasma de los sujetos. Los resultados se muestran en la Tabla 13 siguiente.

Ejemplo 48

Se preparó un revestimiento transdérmico siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 42. El revestimiento resultante contenía 17,2 por ciento de fentanilo y 25,0 por ciento de laurato de metilo. Se convirtieron los parches transdérmicos con un área superficial activa de 20 cm² a partir del revestimiento. Se determinó la permeación a través de la piel humana aplicando un parche a cada uno de doce sujetos de ensayo humanos. Se llevó a cabo el muestreo de la sangre a intervalos de tiempo fijos para determinar las concentraciones de fentanilo en el plasma de los sujetos. Los resultados se muestran en la Tabla 13 siguiente.

Tabla 13											
Permeación de la piel en un ser humano											
Número de ejemplo	Nivel promedio de fentanilo en plasma (ng/ml)										
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
47	-	0,31	1,27	1,71	3,24	3,32	3,01	2,87	2,78	2,39	2,39
48	-	0,25	1,06	1,44	2,58	2,75	2,64	2,55	2,46	2,33	2,27

Ejemplos 49-54

Se añadió fentanilo (10,014 g) a metanol (11,64 g) y se mezcló hasta que se disolvió todo el fentanilo. A esta solución, se añadieron y mezclaron el copolímero (33,649 g de acrilato de isooctilo seco/acrilato de 2-hidroxietilo/Elvacite™ 1010/acetato de vinilo [57/39/4/10] procedente del copolímero E anterior), laurato de metilo (14,551 g), y acetato de etilo (46,58 g) hasta que se obtuvo una formulación de revestimiento uniforme. Partes de la formulación de revestimiento se revistieron por cuchillas sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P) para producir capas del depósito con pesos de revestimiento seco de 10,0 a 12,0 mg/cm². El revestimiento recubierto resultante se laminó sobre un refuerzo (lámina de película de poliéster SCOTCHPAK™ 9732; disponible de 3M Company). Partes de la formulación de revestimiento se revistieron por cuchillas sobre un revestimiento de liberación (revestimiento de liberación recubierto de silicona Daubert 164P) para producir capas en contacto con la piel con pesos de revestimiento secos de 3,0 a 5,0 mg/cm². El revestimiento recubierto resultante se laminó sobre una membrana (membrana de etileno:acetato de vinilo con porcentajes variables de acetato de vinilo). En cada ejemplo, el revestimiento procedente de la capa de depósito se retiró y la superficie de la membrana opuesta a la capa que entra en contacto con la piel se laminó hasta la capa de depósito para preparar un dispositivo de velocidad controlada de la membrana. Los revestimientos resultantes contenían 17,2 por ciento de fentanilo y 25,0 por ciento de laurato de metilo. En la tabla 14 siguiente se proporcionan el peso del revestimiento de la capa del depósito, el peso del revestimiento de la capa que entra en contacto con la piel, y el porcentaje de acetato de vinilo en la membrana

para cada ejemplo. Se determinó la permeación a través de la piel del cadáver humano utilizando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 15 siguiente.

Tabla 14			
Número de ejemplo	Membrana % de acetato de vinilo	Peso del revestimiento de la capa del depósito [g/cm ²]	Peso del revestimiento de la capa que entra en contacto con la piel [g/cm ²]
49	2,0	12,0	3,0
50	4,5	12,0	3,0
51	2,0	11,0	4,0
52	4,5	11,0	4,0
53	2,0	10,0	5,0
54	4,5	10,0	5,0

Tabla 15											
Permeación de la piel en un cadáver humano											
Número de ejemplo	Promedio acumulativo de la cantidad penetrada (µg/cm ²)										
	4 h	8 h	12 h	23 h	32 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
49	12	34	62	154	231	358	513	664	790	898	994
50	13	37	68	167	252	391	566	746	889	1022	1137
51	5	22	44	123	195	320	476	633	754	867	969
52	8	24	47	129	204	335	504	683	825	957	1074
53	5	20	42	124	202	339	512	685	819	938	1044
54	10	29	53	137	214	353	533	718	863	995	1112

REIVINDICACIONES

1. Una composición de administración transdérmica del fármaco que comprende

(a) un copolímero que comprende

(i) uno o más monómeros A seleccionados del grupo que consiste en acrilatos de alquilo que contiene 4 a 12 átomos de carbono en el grupo alquilo y metacrilatos de alquilo que contienen 4 a 12 átomos de carbono en el grupo alquilo; y

(ii) uno o más monómeros B etilénicamente insaturados copolimerizables con el monómero A; y

(b) 8 % a 30 % en peso de fentanilo basándose en el peso total de la composición;

en donde la composición está exenta de fentanilo sin disolver.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el monómero A se selecciona del grupo que consiste en acrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, y acrilato de ciclohexilo.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el monómero B se selecciona del grupo que consiste en acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de glicerilo, N,N-dietilacrilamida, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, ácido acrílico, acrilamida, acetato de vinilo, N-vinil pirrolidona y mezclas de los mismos.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde el monómero B es acrilato de 2-hidroxietilo.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el copolímero además comprende un macromonomero.

6. La composición de la reivindicación 5, en donde el macromonomero es un polimetilmetacrilato terminado funcionalmente.

7. La composición de la reivindicación 5 o 6, en donde el copolímero contiene de 1 % a 6 % de macromonomero en peso basándose en el peso total de todos los monómeros en el copolímero.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición además comprende un adyuvante de potenciación de la administración.

9. La composición de la reivindicación 8, en donde el adyuvante de potenciación de la administración se selecciona del grupo que consiste en polioles de alcano, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, terpenos, alquil ésteres C₅-C₁₈ de un ácido carboxílico, y mezclas de los mismos.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la concentración de fentanilo de dicha composición de administración transdérmica del fármaco es de 12 % a 24 % en peso.

11. Un dispositivo para la administración transdérmica de fentanilo que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el dispositivo se configura para administrar fentanilo a un mamífero en una cantidad de 0,5 a 5,0 mg/día produciendo por tanto que la concentración de fentanilo en suero en el mamífero sea de 0,2 a 10 ng/ml durante un periodo de tiempo de 4 a 14 días.

12. Un dispositivo para la administración transdérmica de fentanilo que comprende un refuerzo y una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, adhiriéndose dicha composición a una superficie del refuerzo.

13. Un dispositivo para la administración transdérmica de fentanilo que comprende:

(a) una capa de depósito del fármaco que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;

(b) una membrana de control de la velocidad adherida a una superficie de la capa de depósito del fármaco; y

(c) una capa adhesiva sensible a la presión que entra en contacto con la piel adherida a la superficie de la membrana que se opone a la superficie de la membrana en contacto con la capa del depósito.

14. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento para proporcionar analgesia o para el tratamiento de una dolencia capaz de tratamiento por fentanilo.

15. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en proporcionar analgesia o para uso en el tratamiento de una dolencia capaz de tratamiento por fentanilo.