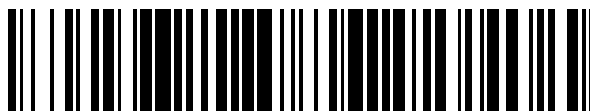


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 355**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61L 15/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07870828 .6**
96 Fecha de presentación: **29.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2117521**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Sistemas de suministro transdérmico que comprenden bupivacaína**

30 Prioridad:
03.11.2006 US 856656 P
22.06.2007 US 936866 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

73 Titular/es:
Durect Corporation
10260 Bubb Road
Cupertino, CA 95014, US

72 Inventor/es:
YUM, Su Il;
KWON, Sung Yun;
SONG, Xiao Ping y
BROWN, James E.

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 388 355 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas de suministro transdérmico que comprenden bupivacaína

5 Campo de la invención

La invención se refiere en general a sistemas de suministro transdérmico y métodos relacionados. Más particularmente la invención se refiere a sistemas de suministro transdérmico y métodos relacionados para suministrar por vía transdérmica bupivacaína a través de la piel.

10

Antecedentes de la invención

Los trastornos de dolor local comprenden dolor que es específico de un tejido o región particular de un sujeto. Por ejemplo, ciertos tipos de dolor neuropático, tales como neuralgia postherpética, son trastornos de dolor local. De forma similar, ciertos otros tipos de dolor, tales como dolor lumbar bajo, son trastornos de dolor local.

15

Se usan muchos medicamentos para el tratamiento del dolor, que varían de compuestos bien conocidos sin receta tales como aspirina, acetaminógeno, ibuprofeno y otros compuestos antiinflamatorios no esteroideos hasta entidades químicas más nuevas tales como los compuestos inhibidores de ciclooxigenasa II o narcóticos tales como opioides. Muchos analgésicos tales se usan de forma sistémica para tratar el dolor no localizado.

20

Lo que se necesita es un sistema de suministro transdérmico que aborde los problemas en la técnica asociados con tratamiento de trastornos de dolor local, junto con métodos relacionados.

25 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un sistema de suministro transdérmico (2) que comprende:

- una capa de refuerzo (4);
- un depósito (6) que contiene bupivacaína; y
- un revestimiento de liberación (8);

30

en el que:

- dicho depósito (6) es una matriz de tipo adhesivo que comprende una mezcla de: (i) un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio en viscosidad de 450.000 a 2.100.000; y (ii) un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio en viscosidad de 1.000 a 450.000;
- dicho depósito (6) comprende adicionalmente uno o más agentes modificadores de energía de superficie y reología seleccionados de acetato isobutirato de sacarosa, 1,6-hexanodiol lactato glicolato, 1,6-hexanodiol lactato caproato, glicerol lactato caproato, glicerol lactato glicolato, glicerol lactato glicolato con anhídrido succínico, lactato glicolato de ácido glicólico o lactato glicolato de ácido láctico; y
- dicho depósito (6) comprende adicionalmente un plastificante.

35

40

La presente invención también proporciona un sistema de suministro transdérmico (2) como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

45

La presente invención también proporciona un sistema de suministro transdérmico (2) como se ha definido anteriormente para su uso en un método para tratar dolor localizado.

50 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una vista en sección transversal a través de un sistema de suministro transdérmico de acuerdo con la presente invención.

55

La Figura 2 muestra una representación esquemática de un proceso de fabricación para producir un sistema de suministro transdérmico de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 muestra perfil de flujo cutáneo *in vivo* e *in vitro* para realizaciones del sistema de suministro transdérmico de la invención que comprende bupivacaína.

60

La Figura 4 muestra resultados de ensayos de velocidad de disolución para realizaciones del sistema de suministro transdérmico de la invención que comprende bupivacaína.

La Figura 5 muestra una representación de concentración frente a tiempo para la Parte 1 del Ejemplo 11.

65

La Figura 6 muestra una representación de concentración frente a tiempo para la Parte 2 del Ejemplo 11.

La Figura 7 muestra una representación del efecto de la tensión en fuerza de adhesión de acero de 90 grados para diversas realizaciones de la presente invención.

La Figura 8 muestra una representación de Intensidad de Dolor Media por Grupo de Tratamiento.

La Figura 9 muestra una representación de puntuaciones de Intensidad de Dolor Cruzado.

La Figura 10 muestra una representación de la Mediana de Intensidad de Dolor por Grupo de Tratamiento.

La Figura 11 muestra un gráfico de barras de la mediana de puntuaciones de Impresión Global de Cambio del Paciente.

Descripción detallada de la invención

Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que la presente invención no se limita a materiales o parámetros de proceso particularmente ejemplificados puesto que tales pueden, por supuesto, variar. Debe entenderse que la terminología usada en este documento es para el fin de describir realizaciones particulares de la invención solamente, y no se pretende que sea limitante.

Como se usa en el presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" y "el" incluyen referentes plurales a no ser que el contenido claramente indique otra cosa. Por ejemplo, la referencia a "un polímero" incluye una mezcla de dos o más de tales moléculas, la referencia a "un disolvente" incluye una mezcla de dos o más de tales composiciones, la referencia a "un adhesivo" incluye mezclas de dos o más de tales materiales, y similares.

A. Introducción

Los inventores se han dado cuenta inesperadamente que es posible proporcionar tratamientos con bupivacaína eficaces para dolor local proporcionando los TDS de la invención y métodos relacionados.

Muchos analgésicos sistémicos crean efectos secundarios sistémicos. Por ejemplo, los opioides sistémicos pueden generar estreñimiento, y pueden hacerse adictivos en ciertos sujetos. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, pueden emplearse analgésicos que actúan localmente. Una clase de analgésicos de acción local comprende anestesia local. Se ha planteado la hipótesis de que la anestesia local actúa principalmente inhibiendo la entrada de sodio a través de canales iónicos específicos de sodio en la membrana de células neuronales, en particular los denominados canales de sodio abiertos por voltaje. Cuando la entrada de sodio se interrumpe, no puede surgir un potencial de acción y se cree que la conducción de la señal se inhibe. Hay varios miembros de la clase de anestesia local, incluyendo bupivacaína.

La bupivacaína es un agente anestésico de acción local, por lo tanto las concentraciones en plasma sistémicas no significan que haya actividad del fármaco. Son, sin embargo, indicativas de efectos secundarios. Estos incluyen convulsiones generalizadas, coma, paro respiratorio, bradicardia y taquiarritmia. En última instancia, tales efectos secundarios pueden conducir a la muerte. La toxicidad de la bupivacaína, especialmente su toxicidad para el SNC y su cardiotoxicidad, es una preocupación cuando se administra bupivacaína de forma convencional (por ejemplo por vía parenteral), usando vías convencionales de administración y dosificaciones convencionales.

En el documento EP 0 331 392 se describe un dispositivo de suministro transdérmico autoadhesivo, que comprende una capa de refuerzo, poliisobutileno de bajo peso molecular y alto peso molecular y tetracaína. Otros agentes adecuados incluyen benzocaína, etidocaína, procaína, prilocaína, cloroprocaína y bupivacaína.

Adicionalmente, puede desaprobarse convencionalmente la bupivacaína como una elección de anestesia local particularmente para administración crónica. Esto se debe a su potencial para irritación cutánea. La irritación cutánea es un inconveniente principal para el desarrollo exitoso de TDS. T. K. Ghosh *et al.*, "Transdermal and Topical Drug Delivery Systems", Capítulo 6, Interpharm Press (1997). Se ha sugerido una correlación entre el Log P de un compuesto y su potencial para irritación cutánea. En N. Mize *et al.*, "Quantitative Structure-Activity Relationship and Cytotoxicity," *Curr. Problems in Dermatology* 23: 224-229 (1995) ("Mize *et al.*"), se desarrolló una correlación a partir de ensayos de 92 compuestos de clase terapéutica y estructura química ampliamente diversa. Esta correlación se expresó como Ecuación 1 posterior:

$$\text{Log } 1/\text{CI50} = 0,43 (+/- 0,06)\text{log P} + 1,71(+/-0,19) \quad (1)$$

$$R = 0,85, \text{DT} = 0,46, n = 92$$

En la Ecuación 1, P es el coeficiente de partición de octanol/agua y CI50 es un valor obtenido que representa la viabilidad de fibroblastos dérmicos humano en presencia del fármaco que se ensaya, usando el ensayo MTT. Misma referencia. El ensayo MTT se conoce ampliamente como una medición de dermatodinámica de irritación cutánea.

Véase en general L. Sanchez *et al.*, "Assessment of the Potential Skin Irritation of Lysine-Derivative Anionic Surfactants Using Mouse Fibroblasts and Human Keratocytes as An Alternative to Animal Testing," *Pharm. Res.* 21(9): 1637-1641 (2004); y S. Kato *et al.*, "Kinetic Analysis on the Skin Disposition of Cytotoxicity as an Index of Skin Irritation Produced by Cetylpyridinium Chloride: Comparison of *In vitro* Data using a Three-Dimensional Cultured Human Skin Model with *In vivo* Results in Hairless Mice," *Pharm. Res.* 23(2):329-335 (2006).

La Ecuación 1 refleja una correlación positiva entre un aumento del Log P y un aumento de la irritación cutánea provocada por un compuesto. Por lo tanto, cuando se selecciona un compuesto para suministro transdérmico, sería deseable seleccionar un compuesto que tenga un log P bajo, para reducir al menos una fuente de irritación cutánea provocada por ese compuesto. A este respecto, la bupivacaína sería una elección desaprobada debido a que tiene un log P de aproximadamente 3,4, en comparación con por ejemplo otros anestésicos locales tales como lidocaína (log P de aproximadamente 2,4), mepivacaína (log P de aproximadamente 1,95), o ropivacaína (log P de aproximadamente 2,9).

Hasta donde conoce el solicitante, la bupivacaína nunca se ha suministrado de forma exitosa por vía local a un sujeto humano usando un sistema de suministro transdérmico hasta la presente invención. En consecuencia, hasta la presente invención no se ha caracterizado de hecho bupivacaína con respecto a su flujo transdérmico a través de la piel humana. Sigue siendo dudoso si la bupivacaína tendría suficiente flujo transdérmico para realizar un sistema de suministro transdérmico de bupivacaína exitoso. Se ha presentado su flujo transdérmico a través de piel de oreja de conejo M.D. Blanco *et al.*, "Transdermal application of bupivacaine-loaded poly(acrylamide(A)-co-monomethyl itaconate) hydrogels", *Int J Pharm* 14: 255(1-2): 99-107 (2003). Sin embargo, el flujo de piel de oreja de conejo no es un buen indicador de rendimiento con piel humana.

Además, al menos un modelo que predice el flujo farmacológico a través de la piel humana sugiere que la bupivacaína tiene un flujo en piel humana menor o equivalente en comparación con otros anestésicos locales. En Kasting *et al.*, *Pharmacol. Skin* 1 (1987) ("Kasting"), se presenta un conjunto de contornos de flujo constante para absorción percutánea de fármacos a través de la epidermis humana (*in vitro* a 30 °C). Usando el peso molecular y punto de fusión de varios anestésicos locales en forma de base libre, se obtienen los siguientes resultados, con el flujo máximo expresado en unidades de microgramos/cm² horas:

Tabla 1: Flujos Cutáneos Predichos para Diversos Anestésicos Locales

Compuesto	Peso Molecular	Punto de Fusión	Flujo Predicho (máx)
Lidocaína	234,34	68 °C	99
Bupivacaína	288,43	107 °C	12
Mepivacaína	247,81	150 °C	8
Ropivacaína	274,00	145 °C	8

Como puede verse, la bupivacaína tiene un flujo en piel humana predicho mucho más bajo que la lidocaína, y aproximadamente el mismo flujo en piel humana predicho que mepivacaína o ropivacaína. Estos resultados, cuando se comparan entre sí, sugieren una desventaja de flujo de piel humana evidente para seleccionar bupivacaína para realizar un TDS útil en el tratamiento de trastornos de dolor local. En consecuencia, el uso de este modelo tiende a enseñar a no seleccionar bupivacaína para proporcionar un sistema de suministro transdérmico de bupivacaína eficaz para la analgesia local, en favor de un anestésico local con un flujo más alto como lidocaína.

Como se ha observado anteriormente, no se conocen en la técnica TDS de bupivacaína eficaces. Antes de la presente invención, no se conocía en la técnica qué flujos podrían esperarse de un TDS de bupivacaína aplicado a un sujeto. Adicionalmente, antes de la presente invención no se conocía si cualquier flujo de un TDS de bupivacaína en un sujeto podría alcanzar suficientes concentraciones tisulares locales para apoyar la eficacia del TDS. De hecho, los modelos de flujo cutáneo predictivos tendían a sugerir que podría no ser posible que un TDS de bupivacaína proporcionara concentraciones tisulares locales eficaces.

Los datos presentados en este documento sugieren, sorprendentemente, que el TDS de bupivacaína de la invención puede suministrar por vía transdérmica cantidades sustanciales de bupivacaína a un sujeto. El Ejemplo 11 expone los datos farmacocinéticos sistémicos asociados con el uso de los TDS de la invención. La concentración en plasma, flujo *in vitro* e *in vivo* y valores de C_{máx} y AUC reivindicados reflejan las tasas de suministro de bupivacaína al paciente, y por lo tanto representan las ventajas de la presente invención. Las curvas de concentración en plasma del sistema asociadas con la presente invención pueden verse en las Figuras 6 y 7. Los valores de flujo de bupivacaína, tanto *in vitro* como *in vivo*, pueden verse en la Figura 4. Además, los resultados de ensayos clínicos humanos sugieren que la cantidad de bupivacaína suministrada por vía transdérmica por los TDS de la invención puede ser suficiente para proporcionar analgesia local eficaz.

Los datos del Ejemplo 13, que expone los resultados de un análisis provisional de un ensayo clínico humano controlado por placebo, apoyan la hipótesis de que los TDS de la invención generan suficiente flujo cutáneo de bupivacaína para proporcionar un nivel de alivio del dolor. La intensidad de dolor diario media, como se mide usando una escala de clasificación numérica de 11 puntos (PI-NRS), se analizó de acuerdo con el método de análisis pre-

especificado (a nivel de estudio, independientemente del periodo, y por secuencia de tratamiento). Como se muestra en la Figura 9, los resultados muestran una tendencia beneficiosa en favor de sujetos en la rama activa que tienen puntuaciones de PI-NRS de dolor más bajas que sujetos con placebo. Esto se refleja por resultados de evaluaciones de impresión global de cambio del sujeto (SGIC), que se proporcionan en la Figura 12. Estos datos sugieren una

5 tendencia a que los sujetos en la rama activa tuvieran una impresión global mejor en un punto que pacientes con placebo. De forma similar, la proporción de sujetos que consiguen al menos una mejora del 20% (en relación con la línea basal) con respecto a intensidad de dolor diario media se muestra en la Tabla 13 posterior. La diferencia entre la proporción de sujetos que consiguen al menos un 20% de mejora fue 51,5% para placebo y 62,9% para activo. Sin embargo, una investigación de la cantidad de medicación de rescate usada por sujetos fue inconclusa.

10 Los intervalos de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC reivindicados son significativos porque reflejan un intervalo de concentraciones en plasma no apreciado previamente en la técnica: las concentraciones en plasma que son eficaces pero no cardiotoxicas. Las concentraciones en plasma de bupivacaína previamente conocidas en la técnica son las asociadas con administración parenteral. Tales concentraciones en plasma pueden tener niveles preocupantes de cardiotoxicidad, especialmente con respecto a otros posibles anestésicos locales conocidos en la técnica. Un modo sencillo de reducir la cardiotoxicidad sería seleccionar otro anestésico local potencialmente menos cardiotoxico. En su lugar, los inventores decidieron reducir la cantidad de fármaco administrado, reduciendo de este modo la concentración sistémica, para ver si esto daba como resultado niveles de cardiotoxicidad aceptables. Hasta la invención de los solicitantes, se desconocía y era impredecible si este enfoque reduciría significativamente la

15 concentración sistémica de bupivacaína pero mantendría aún la eficacia local. Se cree que los intervalos reivindicados por los solicitantes consiguen precisamente eso, basándose en parte en los datos presentados en este documento, que apoyan su criticidad y actividad inventiva.

20 La concentración en plasma, flujo *in vitro* e *in vivo*, y los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC reivindicados también reflejan la duración de aplicación de los TDS de la invención, que tienen ventajas clínicas por sí mismos, tales como aumento de la protección del lugar de dolor y menos irritación cutánea asociada con ciclos de aplicación/retirada.

25 Los TDS de la invención proporcionan sistemas relativamente no irritantes que pueden dejarse en el sitio en o cerca de los lugares de dolor durante periodos de al menos preferiblemente un día, más preferiblemente dos días y aún más preferiblemente al menos tres días. Esta es una ventaja importante debido a que el uso de un sistema de suministro transdérmico, en comparación con un vehículo de suministro de tipo crema o pomada, ayuda a proteger el lugar de dolor y reduce el nivel de hiperalodinia asociada con estimulación indeseable del lugar de dolor sensibilizado. Adicionalmente, los ciclos repetidos de aplicación y retirada pueden irritar el lugar de dolor y crear dolor adicional para el sujeto. Cada vez que se retira un sistema de suministro transdérmico de cualquier tipo de la piel de un sujeto se retiran algunas de las células cutáneas superficiales. Por lo tanto, la reducción de la repetición de ciclos de aplicación y retirada aumentando la duración de acción puede ayudar a reducir la irritación, aumentando de este modo la comodidad y posiblemente la conformidad del sujeto. Puede verse apoyo para esto en el Ejemplo 11, que representa los resultados de un estudio de irritación de la piel usando realizaciones de TDS de acuerdo con la presente invención.

30 El Ejemplo 11 aborda los resultados inesperados de la presente invención con respecto a irritación cutánea. Con su log P relativamente alto de 3,4, se habría esperado por un experto en la materia que la bupivacaína, a la luz de Mize *et al.*, fuera más irritante para la piel de un sujeto que otras selecciones de anestésicos locales tales como lidocaína. Los solicitantes ensayaron esta opinión general, y descubrieron que a diferencia de lo que se esperaba, la bupivacaína de TDS de la invención presentó un nivel aceptable de irritación cutánea. De hecho, solamente 1 de 6

35 sujetos (16,7%) presentó eritema leve cuando se dejó el TDS en la piel del sujeto durante 3 días (Parte 2). Esto se compara con la Parte 1 del estudio, en la que la aplicación y retirada del TDS diariamente dio como resultado eritema leve que se observó en 8 de 8 sujetos (100%). Los solicitantes han mostrado que las aplicaciones y retiradas frecuentes de TDS son bastante más irritantes para la piel que el suministro transdérmico de 3 días continuo de bupivacaína. Adicionalmente, los datos presentados en el Ejemplo 13, que se obtuvieron como parte del análisis provisional de un ensayo clínico humano, sugieren que el nivel de trastornos tisulares cutáneos y subcutáneos es de hecho aproximadamente 3 veces más alto para pacientes en la rama de placebo en comparación con pacientes en la rama activa. En consecuencia, los resultados del Ejemplo 11 y el Ejemplo 13 están de acuerdo. Estos resultados eran inesperados a luz de las enseñanzas de Mize *et al.*, como se ha analizado anteriormente, que enseñaba a no elegir un compuesto de Log P relativamente alto, tal como bupivacaína, para administración transdérmica.

40 Los inventores también han abordado las preocupaciones sobre la irritación cutánea desarrollando realizaciones de los sistemas de suministro transdérmico de la invención con fuerza de separación controlable. Como se ve en el Ejemplo 12, la adición de RSEMA puede reducir la fuerza de separación (por el contrario, la retirada de RSEMA puede aumentar la fuerza de separación), y por lo tanto permitir la adaptación de las características del sistema de suministro transdérmico para adecuarse a un uso particular. A medida que el nivel del RSEMA seleccionado en el Ejemplo 12, que es acetato isobutirato de sacarosa, va de 0% en peso a 5% en peso, la fuerza de separación a una tasa de tensión dada se reduce. Esto es particularmente notable a los intervalos de tasa de tensión que probablemente se encuentran cuando un sujeto está retirando el sistema de suministro transdérmico de su piel. Las reducciones de la fuerza de separación pueden ser ventajosas en el tratamiento de trastornos de dolor local, debido

45

50

55

60

65

a que fuerzas de separación más bajas pueden reducir el traumatismo a la piel de un sujeto asociado con ciclos de aplicación y retirada. La reducción de traumatismo a esa área de la piel de un sujeto puede aumentar la comodidad (y por lo tanto la conformidad del sujeto) asociada con la aplicación repetida de los sistemas de suministro transdérmico de la invención, debido a que los sistemas de suministro transdérmico de la invención se aplican preferentemente en o cerca del lugar del dolor.

Los sistemas de suministro transdérmico de la invención poseen también composiciones patentables. Las composiciones de los TDS de la invención son de interés debido a que posibilitan el suministro transdérmico eficaz durante periodos de al menos días y, en realizaciones preferibles, pueden hacerlo sin requerir potenciadores de permeabilización o excipientes adicionales que podrían ser irritantes para el sitio cutáneo. Adicionalmente, las composiciones de la invención posibilitan una reducción de la fuerza de separación, como se ha analizado anteriormente. Los Ejemplos 1-8 muestran varias realizaciones de la presente invención que tienen diferentes recetas para el depósito, en forma de un adhesivo sensible a presión. El Ejemplo 9 describe ensayos de flujo *in vitro* de realizaciones de la presente invención y el Ejemplo 10 describe ensayos de disolución de realizaciones de la presente invención.

La invención se analizará ahora en más detalle.

B. Definiciones

“Área bajo la curva” o “AUC” significa el área total bajo la curva de concentración de bupivacaína en plasma. Se calcula desde el momento de administración hasta el punto temporal de la última concentración de fármaco en plasma medible usando un método trapezoidal más una extrapolación al infinito de acuerdo con la relación de la última concentración de fármaco en plasma medible con la curva aparente de la parte logarítmica lineal terminal (natural) del perfil de concentración de fármaco en plasma.

“Bupivacaína” significa 1-butil-*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-piperidincarboxamida. En ciertas realizaciones, la bupivacaína de acuerdo con la invención comprende la forma racémica del compuesto. En ciertas realizaciones, la bupivacaína de acuerdo con la invención comprende el enantiómero levógiro del compuesto, que puede denominarse levobupivacaína. La forma de bupivacaína que se prefiere usar en la práctica de la presente invención comprende base libre de bupivacaína, también conocida como base de bupivacaína, aunque pueden usarse sales farmacéuticamente aceptables permeables lipófilas en la práctica de la presente invención. El peso molecular de base de bupivacaína es 288,43. La bupivacaína es de acción relativamente rápida, y mantiene la analgesia durante periodos más largos que muchos otros anestésicos locales.

“Flujo de bupivacaína” o “flujo transdérmico” significa la cantidad de bupivacaína transportada a través de una superficie, tal como la piel de un sujeto, por unidad de área superficial. En una realización, el flujo se determina *in vivo*, lo que significa que el flujo se determina para un sujeto o grupo de sujetos. En otra realización, el flujo se determina *in vitro*, lo que significa que el flujo se determina usando equipamiento de ensayo tal como una célula de Franz con piel de cadáver, o métodos de ensayo *in vitro* equivalentes.

“C_{máx}” significa una concentración máxima en plasma sistémico media de una sustancia, determinada en un intervalo específico y sin interpolación.

“Carga inicial” significa la cantidad de bupivacaína por área unitaria del TDS de la invención inmediatamente antes de iniciar el suministro transdérmico de la bupivacaína. Pueden normalizarse diversas mediciones a esta cantidad, incluyendo pero sin limitación concentraciones en plasma.

“Concentración en plasma media” significa la concentración en plasma media tomada entre sujetos, cuando hay múltiples sujetos, o en diferentes momentos con periodos de lavado adecuados, cuando hay un sujeto sencillo.

“Composición adhesiva sensible a presión” y “adhesivo sensible a presión” significa un material que presenta adherencia cuando se presiona junto con la superficie de otro material.

“Cantidad residual” significa la cantidad de bupivacaína que permanece en un TDS después de su uso. Como se pretende que los TDS de la invención puedan reposicionarse, el periodo de uso puede variar. En una realización, la cantidad residual se determina después de que el TDS haya estado en uso durante dos días. En otra realización, la cantidad residual se determina después de que el TDS haya estado en uso durante tres días.

“Estéril” significa un grado de esterilidad de acuerdo con los patrones aplicables expuestos por la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI).

“Sujeto” se usa de forma intercambiable con “individuo” y significa cualquier ser humano con el que se desee practicar la presente invención. El término “sujeto” no denota una edad particular, y los presentes sistemas son por lo tanto adecuados para su uso con sujetos de cualquier edad, tales como sujetos en edad infantil, adolescente, adulta y anciana. En ciertas realizaciones, un sujeto puede comprender un paciente.

“Tres días” significa un periodo de aproximadamente 72 horas. Incluye tres “días” y tres “noches”.

“Suministro transdérmico” o “suministro por vía transdérmica” significa suministro de o suministrar bupivacaína a través de los tejidos de la piel.

5

“Tasas de suministro transdérmico” significa la tasa de suministro de bupivacaína a través de los tejidos de la piel.

“Sistema de suministro transdérmico” o “TDS” significa una forma de dosificación farmacéutica que comprende un dispositivo de depósito de matriz, líquido o gel. Ambas de estas configuraciones pueden incluir una capa de refuerzo que proporciona una superficie exterior protectora para los dispositivos, así como un revestimiento de liberación o capa que cubre la parte adhesiva del dispositivo que se usa para fijar la misma a la piel de un sujeto. El revestimiento de liberación se retira antes de la aplicación, exponiendo de este modo la parte adhesiva del dispositivo, que típicamente será un adhesivo sensible a presión.

10

15 “Dos días” significa un periodo de aproximadamente 48 horas. Incluye dos “días” y dos “noches”.

C. Sistemas de suministro transdérmico

20 Los sistemas de suministro transdérmico de la invención comprenden bupivacaína. Bupivacaína como un anestésico local tiene ciertas ventajas frente a otros anestésicos locales, incluyendo comienzo de acción relativamente rápido y efecto analgésico de duración relativamente larga. La bupivacaína también posee las propiedades físicas necesarias, tales como pero sin limitación, peso molecular, densidad de carga, log P y punto de fusión, para su inclusión exitosa en un sistema de suministro transdérmico.

25 Los sistemas de suministro transdérmico de la invención se proporcionan como un dispositivo de tipo matriz. Estas configuraciones incluirán de forma natural una capa de refuerzo que proporcione una superficie exterior protectora para los dispositivos, así como un revestimiento de liberación o capa que cubrirá la parte adhesiva del dispositivo que se usa para fijar el mismo a la piel de un sujeto. El revestimiento de liberación se retira antes de la aplicación, exponiendo de este modo la parte adhesiva del dispositivo, que típicamente será un adhesivo sensible a presión. En consecuencia, en referencia a la Figura 1, un sistema de suministro transdérmico se indica generalmente en 2. El dispositivo incluye una capa de refuerzo 4, un depósito 6 que contiene bupivacaína y un revestimiento de liberación 8. El depósito 6 es un vehículo de matriz que puede ser autoadhesivo.

30

35 En una realización particular, los sistemas de suministro transdérmico adhesivos de la invención se proporcionan como una familia dimensionalmente estratificada de parches transdérmicos de diversas dosis, que tienen todos una matriz adhesiva con un área superficial de interfaz de liberación de fármaco de aproximadamente 70 a aproximadamente 140 cm². Las propiedades adhesivas y de reaplicabilidad superiores presentadas por los sistemas de suministro transdérmico de la invención permiten adicionalmente procedimientos de reducción de tamaño en la clínica, en los que un parche particular puede dividirse en mitades, tercios o cuartos, para proporcionar un parche completamente operativo diferente que tenga un tamaño reducido y por lo tanto un tamaño reducido de área de tratamiento. A este respecto, pueden proporcionarse indicios sobre el refuerzo de los parches objeto para facilitar división precisa de un parche particular en dos o más parches de tamaño y dosis más pequeños. La capacidad de corte de los presentes sistemas de suministro transdérmico es deseable para tratar áreas de dolor locales de diferentes tamaños, configuraciones, curvaturas y movimiento.

45

La capa de refuerzo 4, que se adhiere al depósito que contiene el fármaco 6 sirve como la capa superior del dispositivo durante el uso y actúa como el elemento estructural principal del dispositivo. La capa de refuerzo es, por lo tanto, típicamente una lámina o película de un material elastomérico flexible preferiblemente flexible. Esta capa de refuerzo 4 típicamente tiene un espesor de aproximadamente 2,5x10⁻³ a 1,3 mm (0,1 a 50 mils), preferiblemente de aproximadamente 1,3x10⁻² a 0,76 mm (0,5 a 30 mils), y más preferiblemente de aproximadamente 0,025 a 0,63 mm (1 a 25 mils) y, generalmente, es un material que permite que el dispositivo se adapte a los contornos de la piel de manera que puede llevarse cómodamente sobre cualquier área de la piel, incluyendo articulaciones u otras áreas de flexión.

50

55 Por consiguiente, hay una probabilidad reducida de que el dispositivo se desmonte de la piel debido a las diferencias en la flexibilidad o elasticidad de la piel y el dispositivo, así como en respuesta a una tensión mecánica normal debida a un movimiento y similares. La capa de refuerzo puede ser adicionalmente monolítica (monocapa) o multicapa (multilaminado), y puede ser, adicionalmente, un material transpirable u oclusivo que comprende una tela tejida o no tejida. Más habitualmente, la capa de refuerzo 4 será un material polimérico, o un laminado de materiales poliméricos. Los materiales adecuados incluyen, aunque sin limitación, polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretanos, acetato de polietilenvinilo, cloruro de polivinilideno, copolímeros de bloque tales como Pebax, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, poliuretano, acetato de etilenvinilo, polietilentereftalato, polibutilentereftalato, productos de papel recubiertos, láminas de metal o metalizadas y similares, y cualquier combinación de los mismos.

60

65 En las realizaciones preferidas, la capa de refuerzo 4 comprende una tela de poliéster no tejida. En una realización particularmente preferida, la capa de refuerzo es una tela de poliéster no tejida (por ejemplo, tela Sontara™ o

Softesse™ de DuPont, Style 8005). Dichas telas de poliéster no tejidas muestran transpiración mejorada y pueden ser menos irritantes para la piel sin reducir sustancialmente el flujo cutáneo.

El depósito 6 se dispone sobre la capa de refuerzo.

El depósito 6 es una matriz de tipo adhesivo formada a partir de un adhesivo sensible a presión, farmacéuticamente aceptable, en concreto, un poliisobutileno.

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

En una realización particularmente preferida, el adhesivo sensible a presión es una combinación particular de polímeros (PIB) de bajo y alto peso molecular, por ejemplo un PIB de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de aproximadamente 1.100.000 (OPANOL®B 100, disponible de BASF, North Mount Olive, NJ) y un PIB de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de aproximadamente 50.000-55.000 (OPPANOL®B 12, disponible en BASF). En otra realización preferida, el adhesivo sensible a presión es una combinación de PIB de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de aproximadamente 1.100.000 (VISTANEX® MM L-100, disponible de ExxonMobil, Houston, TX) y un PIB de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de aproximadamente 50.000-55.000 (OPPANOL® B 11 SFN, disponible de BASF). Como plastificante o pegamento, puede añadirse aceite mineral o polibuteno al adhesivo sensible a presión basado en PIB. El aceite mineral ligero, como se especifica en la Farmacopea de Estados Unidos o la marca Indopol® de polibuteno (por ejemplo Indopol® H100) preferiblemente pueden actuar como el plastificante. El intervalo preferido de la concentración de plastificante es de 10-70% en peso del peso total de la composición adhesiva sensible a presión ("PSA")

En la práctica, el material que forma el depósito 6 tiene una solubilidad para el fármaco de aproximadamente el 1%p a aproximadamente el 25%p del material de PSA total; preferiblemente de aproximadamente el 1%p a aproximadamente el 20%p, más preferiblemente de aproximadamente el 2%p a aproximadamente el 15%p; y aún más preferiblemente de aproximadamente el 2%p a aproximadamente el 10%p. El depósito 6, con o sin el recubrimiento adhesivo 3, tiene un grosor que varía de aproximadamente 0,025 a 0,25 mm (de 1 a aproximadamente 10 mils).

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

En realizaciones preferidas, el PSA excluye o sustancialmente excluye potenciadores de permeabilidad. Sin embargo, en otras realizaciones de la presente invención en las que se requiere aumento de la tasa de suministro de fármaco por unidad de área de flujo de bupivacaína en parche o piel, pueden incorporarse diversos métodos de potenciación de permeabilidad químicos al depósito de fármaco o puede aplicarse energía térmica a las superficies cutáneas bajo el parche de la presente invención o puede aplicarse el parche de la presente invención a los sitios de la piel que se pretratan mecánica o químicamente.

En ciertos sistemas de administración transdérmica de la invención el depósito 6 comprende uno o varios materiales capaces de mejorar sus características adhesivas tales como reduciendo la adhesividad rápida (agentes adhesivos), reduciendo el flujo en frío, aumentando la viscosidad, y/o reforzando la estructura de la matriz. Los ejemplos de materiales adecuados incluyen, aunque sin limitación, hidrocarburos alifáticos; hidrocarburos aromáticos; ésteres hidrogenados; politerpenos, polibutenos; dióxido de silicio, sílice, resinas de madera hidrogenadas; resinas pegajosas, resinas de hidrocarburo alifático preparadas a partir de la polimerización catiónica de reservas petroquímicas o la polimerización térmica y posterior hidrogenación de reservas petroquímicas, adhesivos de éster de rosina, aceite mineral, polibutylmetacrilato, acrilatos de alto peso molecular, y cualquier combinación de los mismos.

El depósito 6 comprende uno o más agentes modificadores de energía de superficie y reología ("RSEMA") que mejoran las propiedades adhesivas del dispositivo, por ejemplo, promoviendo la retirada y sustitución respetuosa con la piel de los presentes sistemas de suministro transdérmico. RSEMA puede servir adicionalmente para reducir el abuso potencial del sistema de administración transdérmica asociando preferentemente con bupivacaína para proporcionar una composición que resista la extracción del agente de bupivacaína en condiciones de abuso típicas (extracción de alcohol). El material puede ser un material de soporte de líquido de alta viscosidad ("HVLCM") que no es soluble en agua y tiene una viscosidad de al menos 5.000 cP, (y, opcionalmente, al menos, 10.000, 15.000; 20.000; 25.000 o incluso 50.000 cP) a 37 °C y que no cristaliza en estado puro en condiciones ambientales o fisiológicas. Un RSEMA particularmente preferido es isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB) o algún otro éster de un resto alcohol de azúcar, con uno o más restos de ácido alcanico. RSEMA adicionales comprenden 1,6-hexanodiol lactato glicolato, 1,6-hexanodiol lactato caproato, glicerol lactato caproato, glicerol lactato glicolato, glicerol lactato glicolato con anhídrido succínico, lactato glicolato de ácido glicólico y lactato glicolato de ácido láctico.

En la práctica, se añade una pequeña cantidad del RSEMA al material de PIB sensible a presión, debido a la baja hidrofobicidad y baja tensión superficial del RSEMA, esto permite que la mezcla de adhesivo-RSEMA resultante conserve propiedades sensibles a presión incluso después de que el sistema se haya aplicado y retirado de la superficie cutánea varias veces. Esto a su vez permite que el sujeto que lleva un parche de larga duración retire el dispositivo durante la ducha o ejercicio pesado, y después vuelva a aplicar el dispositivo sin perder adhesión. Cuando se retira un parche transdérmico de la piel, se retira un cierto número de células de piel muertas (por ejemplo estrato córneo) de la piel, con el resultado de que el PSA pierde adherencia. Sin embargo, los sistemas de suministro transdérmico de la presente invención preferiblemente contienen RSEMA a concentraciones que varían de 0,01-25% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso de RSEMA. Tales realizaciones retiran las células muertas a un número mucho más bajo por área unitaria en comparación con PSA sin RSEMA. Estas concentraciones de RSEMA reducen las fuerzas de separación de la piel y por lo tanto la cantidad de células de piel muertas que el PSA retira. Esto sucede en el grado en el que las superficies de PSA que contiene RSEMA permanecen permeables o bioadhesivas incluso después de varios ciclos de retirada-reaplicación.

La Patente de Estados Unidos 6.348.210 de Gale ("Gale") describe sistemas de suministro transdérmico que pueden aplicarse y después retirarse. Sin embargo, los sistemas de suministro transdérmico de Gale no han estado disponibles para su uso clínico, lo que sugiere una necesidad no cumplida a pesar de las enseñanzas de Gale. Por lo tanto, la capacidad de reposicionamiento/capacidad de reaplicación de los sistemas de suministro transdérmico de la invención representa progreso en la técnica. La fuerza de separación reducida de los sistemas de suministro transdérmico de la invención, como se analiza adicionalmente en este documento en otro sitio, ayuda adicionalmente en la capacidad de reposicionamiento/capacidad de reaplicación debido a que la retirada de un sistema de suministro transdérmico de la invención es menos dolorosa y más fácil de conseguir en comparación con un sistema de suministro transdérmico convencional. Por lo tanto, es más probable que un sujeto esté dispuesto a mover un sistema de suministro transdérmico de la invención para optimizar su localización con respecto al lugar de dolor.

El depósito puede comprender adicionalmente material plastificante que es típicamente un líquido inerte, orgánico, apolar, no volátil hidrófobo. En particular, el plastificante puede ser un líquido hidrófobo. Los materiales plastificantes adecuados incluyen, por lo tanto, pero sin limitación, diversos ésteres y alcoholes alifáticos de cadena larga, incluyendo tales materiales como polibuteno, aceite mineral, aceite de linaza, octil palmitato, escualeno, aceite de silicona, isobutil estearato, aceite de oliva, isopropil miristato, alcohol isoestearílico, alcohol oleílico y similares.

Son particularmente preferidos para el uso en este documento el polibuteno, por ejemplo, IDOPOL® L-14 o H-100, disponible de BP Amoco, Naperville, IL), que tiene una viscosidad sustancialmente equivalente al aceite mineral ligero.

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

Haciendo referencia de nuevo a la Figura 1, el dispositivo 2 comprende adicionalmente un revestimiento de liberación desprendible 8. El revestimiento liberable es un elemento desechable que sirve sólo para proteger al dispositivo antes de su aplicación a la piel. Típicamente, el revestimiento liberable se forma de un material impermeable a la bupivacaína y otros componentes del sistema, y puede retirarse fácilmente del depósito. Los materiales adecuados incluyen, por lo tanto, un material polimérico que puede estar opcionalmente metalizado. Los ejemplos de materiales poliméricos incluyen poliuretano, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polipropileno, policarbonato, poliestireno, polietileno, polietilentereftalato, polibutilentereftalato, papel es recubiertos con polímero, y combinaciones de los mismos. En realizaciones preferidas, la capa protectora comprende una lámina siliconada (por ejemplo silicona de papel Medirelease o PE de Mylan Tech, St. Albans, VT) o tiene un recubrimiento de fluoropolímero (por ejemplo SCOTCHPAK® 9744 disponible de 3M, St. Paul, MN).

En realizaciones la bupivacaína puede estar presente en el sistema en una cantidad de aproximadamente 1-20 por ciento en peso (% p) en relación con el sistema total, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1-20% en peso, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1-12% en peso. En una realización preferida, un TDS de la invención comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 g/cm² de bupivacaína, más preferiblemente aproximadamente 0,293 g/cm² de bupivacaína. Una composición preferida de los sistemas de suministro transdérmico de la presente invención comprende: Oppanol B100 de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso, Oppanol B12 SFB de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% en peso, Indopol H100 de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% en peso, SAIB de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso y base de bupivacaína de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso, basándose el porcentaje en peso en el peso total de la composición de PSA seca. Una composición más preferida de los sistemas de suministro transdérmico de la presente invención comprende: Oppanol B100 de aproximadamente 15 a aproximadamente 20% en peso, Oppanol B12 SFN de aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso, Indopol H100 de aproximadamente 45 a aproximadamente 65% en peso, SAIB de aproximadamente 1 a aproximadamente 7% en peso y base de bupivacaína de aproximadamente 2 a aproximadamente 7% en peso, basándose el porcentaje en peso en el peso total de la composición de PSA seca.

Todos los sistemas de administración transdérmica de la presente invención pueden fabricarse fácilmente usando técnicas conocidas. Por ejemplo, para producir sistemas de tipo matriz, una solución de material de depósito polimérico adecuado puede añadirse a una mezcladora planetaria doble, seguido de la adición de las cantidades deseadas de bupivacaína. El material del depósito polimérico es un polímero adhesivo, que puede solubilizarse en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, acetato de etilo y hexano. Después de que la mezcla haya tenido lugar durante un periodo de tiempo adecuado para conseguir una uniformidad aceptable de los ingredientes, la mezcla resultante puede alimentarse a un troquel de vaciado. En dichos casos, la mezcla matriz/bupivacaína se vacía como una película húmeda en un revestimiento de liberación portado sobre una banda o cinta móvil, que se dirige a través de líneas. Una serie de tuberías y hornos se usa después para evaporar el disolvente de vaciado a límites residuales aceptables. Una membrana de refuerzo seleccionada puede laminarse después en la película de depósito secada. En operaciones posteriores, los parches transdérmicos individuales se cortan en troquel, se separan y se envasan unitariamente. En otros procesos, el depósito puede formarse usando mezcla en seco y formación de película térmica usando un equipo conocido en la técnica. Preferiblemente, los materiales se mezclan en seco y se extruyen usando un troquel ranurado, seguido de calandrado a un espesor apropiado.

Cuando se fabrican ciertos sistemas monolíticos preferidos de acuerdo con la invención que incluyen una mezcla de poliisobutileno/poliisobutileno como la matriz, es preferible usar disolventes de hidrocarburo de bajo peso molecular, tales como heptano, hexano o ciclohexano. Preferiblemente, la mezcla de composiciones de poliisobutileno incluye de aproximadamente el 65 al 85% en peso del disolvente, más preferiblemente de aproximadamente el 65 a aproximadamente el 80% en peso de disolvente.

Un proceso de fabricación preferido para un sistema de administración transdérmica de bupivacaína monolítica. Las cantidades pesadas previamente de PIB, tanto de alto como bajo peso molecular, y polibuteno se añaden a recipientes de vidrio que contienen una cantidad medida previamente de n-heptano y los recipientes se sellan. Las fracciones de PIB y polibuteno en los recipientes sellados se disuelven completamente en n-heptano a temperatura ambiente mediante la acción de un mezclador rotatorio. La mezcla de la solución de polímero de n-heptano puede continuar en el caso de que sea necesario añadir uno o más ingredientes inactivos en las formulaciones de polibuteno-PIB. Pueden añadirse aditivos selectivos en pequeñas cantidades a expensas de todos los demás materiales no disolventes en la solución.

Una cantidad pesada previamente de bupivacaína se añade a las soluciones de n-heptano anteriores de polibuteno-poliisobutileno y la solución de bupivacaína se genera después de mezclar base de bupivacaína y el vehículo, usando un equipo de agitación magnética o un mezclador superior a temperatura ambiente. Después, la acción de agitación se detiene durante aproximadamente 15 minutos, las burbujas de aire se retiran de la solución de bupivacaína, que ahora está lista para transferirla a una pieza de revestimiento liberable para recubrimiento con el espesor preciso usando un aplicador de película motorizado (Elcometer, Inc.) o aplicadores de múltiple holgura cuadrados (Gardner PG & T Co.).

Las películas en solución húmeda de bupivacaína sobre la sección de revestimiento liberable se secan al aire durante aproximadamente 20 minutos a temperatura ambiente y 30 minutos a 70 °C en un horno de convección (Blue M Electric, Horno Clase A Serie CSP). Las películas de suspensión de bupivacaína secadas al horno recubiertas sobre el revestimiento de liberación se enfrían a temperatura ambiente y una pieza pre-cortada de la película de refuerzo se lamina sobre el depósito/revestimiento de liberación usando un rodillo de aluminio (diámetro: 2,54 cm, longitud: 15,24 cm o un aplicador de película motorizado (Elcometer, Inc.) para apretar y eliminar las bolsas de aire de los laminados de depósito/revestimiento de liberación.

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

calibradores (Mitutoyo Corp.) y una balanza de precisión, respectivamente y se registran.

Los sistemas se ponen después en bolsas (material de bolsa recubierto con Bares®, recubierto con Surlyn®, recubierto con papel de aluminio Bare o recubierto con polipropileno, todos los cuales son superficies no absorbentes para base de bupivacaína de los sistemas de suministro transdérmico de bupivacaína), y los extremos abiertos de las bolsas se sellan térmicamente usando un sellador térmico por impulsos (Sellador Térmico por Impulsos, Clamco). Las bolsas se etiquetan apropiadamente y se cuentan y registran.

Con referencia ahora a la Figura 2, se proporciona un diagrama de flujo que ilustra las etapas de fabricación del sistema, junto con los materiales, herramientas y equipos que se requieren para cada operación unitaria para los sistemas.

D. Administración

Se pretende que los sistemas de suministro transdérmico de la invención alivien el dolor durante un periodo de tiempo prolongado, preferiblemente durante al menos dos días, y más preferiblemente durante al menos tres días.

En realizaciones, los sistemas de la invención proporcionan un flujo neto de bupivacaína desde el sistema a través de la piel de aproximadamente $0,01 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ a aproximadamente $15 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$. En ciertas otras realizaciones, el flujo máximo/flujo mínimo durante el primer periodo de dos días varía de aproximadamente $0,1$ a aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ hora y el flujo máximo/flujo mínimo durante el primer periodo de tres días varía de aproximadamente $0,1$ a aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ hora. Preferiblemente, el flujo máximo/flujo mínimo durante el primer periodo de dos días varía de aproximadamente 1 a aproximadamente $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ hora y flujo máximo/flujo mínimo durante el primer periodo de tres días varía de aproximadamente 1 a aproximadamente $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ hora. En ciertas realizaciones preferibles, la tasa de suministro de un sistema de suministro transdérmico de la invención de 140 cm^2 varía de aproximadamente 140 a aproximadamente $840 \mu\text{g}/\text{hora}$ (o de aproximadamente 1 a aproximadamente $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ hora) durante el primer periodo de 24 horas (o tiempo 0-24 horas), programado para suministrar de aproximadamente 140 a aproximadamente $560 \mu\text{g}/\text{hora}$ (o de aproximadamente 1 a aproximadamente $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ hora) durante 24-48 horas y diseñado para suministrar de aproximadamente 14 a aproximadamente $420 \mu\text{g}/\text{hora}$ (o de aproximadamente $0,1$ a aproximadamente $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ hora) de 48-72 horas. Los flujos e intervalo de flujo de bupivacaína anteriores pueden aplicarse a una amplia diversidad de cargas farmacológicas en los sistemas de suministro transdérmico de la invención.

Los presentes sistemas de suministro transdérmico contienen una cantidad suficiente de bupivacaína de modo que pueden usarse para inducir y mantener un estado adecuado de analgesia en un sujeto durante 3 o más días cuando se aplican a la piel de ese sujeto. Otros sistemas contienen una cantidad suficiente de bupivacaína para inducir y mantener un estado adecuado de analgesia en un sujeto durante 5 o más días, mientras que otros mantienen suficiente para inducir y mantener un estado adecuado de analgesia en un sujeto hasta 7 días.

Un problema con un sistema de suministro transdérmico anestésico local convencional, conocido como LidoDerm®, es que el parche solo puede llevarse durante 12 horas seguidas de acuerdo con el etiquetado del producto. Esta limitación se debe aparentemente a la irritación provocada por llevar el sistema de suministro transdérmico, y adhesión insuficiente del parche de hidrogel grueso. En una realización de la presente invención, se proporcionan sistemas de suministro transdérmico que pueden llevarse durante periodos prolongados, por ejemplo 3 o más días, preferiblemente 5 o más días, y más preferiblemente durante 7 o más días. Las formulaciones para la presente invención utilizan polímeros sintéticos y aditivos de tipos no irritantes y no sensibilizadores. Por ejemplo, en una realización, la película de refuerzo es un poliéster virgen que está hilado en un tejido no trenzado. Además, en una realización preferida, los polibutenos de los que está comprendido el PSA también son polímeros basados en petróleo sintéticos. En una realización, el revestimiento de liberación es una película de poliéster siliconizada, en la que se recubre una película de poliéster con aceite de silicón sintético sin usar ningún agente de unión o enlace extemporáneo. Se prefiere excluir de los sistemas de suministro transdérmico de la presente invención tales irritantes y sensibilizadores de la piel conocidos como tensioactivos iónicos, urea o sus derivados, polímeros ionizables, propilenglicol, ácidos orgánicos tales como ácido tartárico y agentes reticulantes tales como dihidroxialuminio. Como comparación, los inventores creen que LidoDerm® tiene todos estos agentes químicos nocivos para la piel.

En realizaciones, los sistemas de la invención pueden retirarse una vez aplicados y después volver a aplicarse y/o reposicionarse. Esta es una cualidad deseable en sistemas tales como los sistemas de la invención, que pueden usarse para tratar trastornos de dolor locales. En situaciones en las que se usan sistemas de la invención para tratar trastornos locales, es importante aplicar los sistemas a un sujeto de tal modo que la bupivacaína alcance el sitio del lugar del dolor. Si el sistema de aplica de forma incorrecta, entonces el sujeto probablemente deseará no cambiar la posición del sistema. Si el sistema aplicado de forma incorrecta no puede cambiarse de posición, entonces se desperdiciará. La capacidad de reposicionamiento por lo tanto representa un medio para reducir residuos, y potencialmente mejorar el tratamiento.

En ciertas circunstancias, los trastornos de dolor local pueden estar acompañados de alteraciones cutáneas localizadas. Por ejemplo, las neuralgias postherpéticas pueden precederse por o producirse simultáneamente con una erupción y úlceras abiertas (por ejemplo, culebrillas). Para algunos pacientes, puede ser apropiado aplicar los TDS de la invención durante periodos de alteraciones cutáneas localizadas, con frecuencia durante periodos de más de 24 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 días, más preferiblemente durante aproximadamente 3 días. En tales situaciones, puede ser preferible esterilizar los TDS de la invención antes de su aplicación a un sujeto. Esto reduce la posibilidad de comunicar agentes infecciosos al sujeto a partir del TDS a través de la alteración cutánea localizada. En una realización, el TDS de la invención es estéril. El TDS de la invención puede esterilizarse usando procedimientos de esterilización convencionales útiles en la esterilización de sistemas de suministro transdérmicos. En una realización preferida, el TDS de la invención puede esterilizarse de forma terminal usando métodos de esterilización con irradiación. En otras realizaciones, el TDS de la invención puede esterilizarse de forma terminal usando técnicas gaseosas tales como esterilización de óxido de etileno. En realizaciones adicionales, el TDS de la invención puede ensamblarse a partir de componentes estériles en condiciones asépticas para conseguir esterilidad global.

En ciertas realizaciones, es deseable controlar la cantidad de bupivacaína residual que queda en el TDS de la invención después de su uso. En realizaciones, la cantidad residual de bupivacaína en el TDS de la invención después de un periodo de dos días de uso varía de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 85% en peso, basándose en el peso total de bupivacaína en el TDS antes de su uso. Más preferiblemente, la cantidad residual de bupivacaína en el TDS de la invención después de un periodo de dos días de uso varía de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 75% en peso, basándose en el peso total de bupivacaína en el TDS antes de su uso. Más preferiblemente, la cantidad residual de bupivacaína en el TDS de la invención después de un periodo de dos días de uso varía de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 60% en peso, basándose en el peso total de bupivacaína en el TDS antes de su uso. En una realización, la cantidad residual de bupivacaína en el TDS de la invención después de un periodo de tres días de uso varía de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 85% en peso, basándose en el peso total de bupivacaína en el TDS antes de su uso. Más preferiblemente, la cantidad residual de bupivacaína en el TDS de la invención después de un periodo de tres días de uso varía de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 75% en peso, basándose en el peso total de bupivacaína en el TDS antes de su uso. Más preferiblemente, la cantidad residual de bupivacaína en el TDS de la invención después de un periodo de tres días de uso varía de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 60% en peso, basándose en el peso total de bupivacaína en el TDS antes de su uso.

E. Indicaciones

Los sistemas de suministro transdérmico de la invención que comprenden bupivacaína son útiles en el tratamiento de una diversidad de afecciones que implican dolor localizado. Algunas afecciones que pueden tratarse usando los sistemas de suministro transdérmico de la invención comprenden dolor neuropático tal como pero sin limitación neuralgia postherpética; dolor lumbar bajo; fibromialgia; neuropatías localizadas incluyendo pero sin limitación neuropatías diabéticas; trastorno de dolor regional complejo; dolor de las articulaciones; lesiones inducidas por deportes; torceduras; esguinces; lesión del tejido blando; lesión de movimiento repetitivo; síndrome de túnel carpiano; lesión en tendones, ligamento y músculos; afecciones tales como fibromialgia, bursitis, castrocondritis y dolor miofascial; dolor asociado con artritis; inflamación; contusiones; dolor postquirúrgico; y dolor nociceptivo.

El número de sistemas de suministro transdérmico necesarios para tratar una afección dada puede determinarse convencionalmente, por ejemplo, valorando el número de parches que se aplican a una región del cuerpo de un sujeto que presenta dolor.

La presente invención no debe limitarse con respecto a las realizaciones particulares descritas en la presente solicitud, que se pretende que sean ilustraciones sencillas de aspectos individuales de la invención.

F. Ejemplos

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

Ejemplos 1-4: Parches transdérmicos de bupivacaína con diferente concentración de SAIB en las formulaciones

Los sistemas de suministro transdérmico de bupivacaína monolíticos preparados de acuerdo con la invención son como sigue. Se muestran recetas de formulación en la Tabla 2 posterior. Se añadieron cantidades prepesadas de PIB de peso molecular tanto alto como bajo, polibuteno y base libre de bupivacaína en recipientes de vidrio que contenían cantidad premedida de *n*-heptano y los recipientes se sellaron. La jarra de vidrio sellada con excipientes se situó en una rueda rotatoria (Glas-Col Rugged Rotator) ajustada a aproximadamente 60 rpm. Todos los excipientes en los recipientes sellados se disolvieron completamente en *n*-heptano a temperatura ambiente después de mezcla constante durante 2-3 días.

Después, se detuvo la acción de mezclado durante aproximadamente 15 minutos, y se retiraron las burbujas de aire de la solución de bupivacaína. La solución se vertió en una capa de depósito de 0,63 mm (25 mil) de grosor en un trozo de revestimiento de liberación usando un aplicador de película motorizado (Elcometer, Inc.). Las películas de solución de bupivacaína húmedas en la sección de revestimiento de liberación se secaron al aire durante aproximadamente 20 minutos a temperatura ambiente y 30 minutos a 70 °C en un horno de convección (Blue M Electric, Horno de Clase A de Serie CSP). Las películas de bupivacaína secadas en horno que recubrían el revestimiento de liberación se enfriaron a temperatura ambiente y se laminó un trozo precortado de la película de refuerzo en el revestimiento de depósito/liberación usando un aplicador de película motorizado modificado (Elcometer, Inc.) para presionar y eliminar bolsillos de aire de los laminados de revestimiento de depósito/liberación.

Se troquelaron con molde parches individuales de estos laminados usando moldes de regla de acero (Apex Die, Inc.) y una punzonadora (Schmidt Press, Modelo 11V) en tamaños de sistema requeridos para generar parches transdérmicos monolíticos que contenían aproximadamente 0,29 mg/cm² de base de bupivacaína.

Tabla 2

	B100 (%p/p)	B12SFN (%p/p)	H100 (%p/p)	SAIB (%p/p)	Bupivacaína (%p/p)	B100/B12 SFN	H100/PIB
Ejemplo 1*	18,1	22,3	56,6	0	3,0	0,81	1,4
Ejemplo 2	17,9	22,1	56,0	1,0	3,0	0,81	1,4
Ejemplo 3	17,7	21,9	55,4	2,0	3,0	0,81	1,4
Ejemplo 4	17,1	21,2	53,7	5,0	3,0	0,81	1,4

* Solamente Ejemplo de Referencia, no una realización de la invención

Ejemplo 5: Parches transdérmicos de bupivacaína con Indopol L14 como un pegamento en la formulación

Se prepararon sistemas de suministro transdérmico de bupivacaína monolíticos generalmente de acuerdo con los métodos como se describen en los Ejemplos 1-4 anteriores y que comprenden Indopol L14 en lugar de H100 como un pegamento. Las recetas de formulación se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

	B100 (%p/p)	B12SFN (%p/p)	L14 (%p/p)	H100 (%p/p)	SAIB (%p/p)	Bupivacaína (%p/p)	B100/B12 SFN	H100/PIB
Ejemplo 5	21,7	26,8	46,0	0,0	2,0	3,5	0,81	0,95

Ejemplo 6-8: Parches transdérmicos de bupivacaína con diferentes concentraciones de bupivacaína en las formulaciones.

Se prepararon sistemas de suministro transdérmico de bupivacaína monolíticos, generalmente de acuerdo con los métodos como se describen en los Ejemplos 1-4 anteriores. Comprendieron respectivamente 1%p, 2%p y 3,5%p de bupivacaína. Las recetas de formulación se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

	B100 (%p/p)	B12SFN (%p/p)	H100 (%p/p)	SAIB (%p/p)	Bupivacaína (%p/p)	B100/B12 SFN	H100/PIB
Ejemplo 6	18,1	22,3	56,6	2,0	1,0	0,81	1,4
Ejemplo 7	17,9	22,1	56,0	2,0	2,0	0,81	1,4
Ejemplo 8	17,6	21,8	55,1	2,0	3,5	0,81	1,4

Ejemplo 9: Flujo de Bupivacaína *In vitro* a Través de Piel Humana.

Se realizaron estudios de permeación de flujo de bupivacaína *in vitro* con piel humana de donantes cadáveres (espesor total dermatomizado) usando parches de bupivacaína monolíticos transdérmicos. Los parches de bupivacaína monolíticos que contenían 0,29 mg/cm² de base libre de bupivacaína para un parche de 1,42 cm² se prepararon en general de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos 1-4 con una receta de 17,1%p de Oppanol® B100, 21,2%p de Oppanol® B12 SFN, 53,7%p de Indopol H100, 5,0%p de SAIB y 3,0%p de bupivacaína. En los experimentos, se usó piel del muslo de nueve donantes diferentes con un mínimo de 5 réplicas de las muestras de piel por donante (total n=57). Antes del experimento de flujo de fármaco a través de la piel *in vitro*, el tejido cutáneo se examinó bajo un cristal de aumento para observar cualquier defecto, tal como picaduras. Excluyendo cualquier área dañada, las áreas de la piel intacta se cortaron en círculos de 2,54 cm. En los ensayos, se puso un sistema de administración transdérmica de bupivacaína en el lado del estrato córneo de una muestra de piel pre-cortada. Después, el conjunto del sistema y la muestra de piel pre-cortada se situaron en el borde superior del lado receptor de una celda de Franz modificada, con el lado dérmico del tejido cutáneo orientado hacia la cámara receptora. El lado donante de la celda de Franz se situó de forma segura sobre el conjunto de piel/sistema, y la cámara receptora se llenó con tampón PBS a pH 7,4 que contenía un 0,01% de azida sódica. La celda de Franz con

el sistema de ensayo se equilibró a 32 °C durante la duración del experimento. A intervalos predeterminados (típicamente 3 horas, 6 horas, 1, 2 y 3 días), se recogió toda la solución receptora de la celda de Franz y se volvió a llenar con el medio receptor nuevo. Las soluciones receptoras se ensayaron para la concentración de bupivacaína usando un método cromatográfico de HPLC. La cantidad de administración acumulativa y el flujo de fármaco a través de la piel se calcularon para cada conjunto de piel/sistema de ensayo. La Figura 4 ilustra el flujo real de bupivacaína a través de la piel durante 3 días a través de muestras de cadáver humano de 9 donantes diferentes, representado con datos *in vivo* del ejemplo 11. El flujo a través de la piel de bupivacaína medio global fue de aproximadamente 1,6 µg/cm²/h, con un coeficiente de variación del 40%.

10 Ejemplo 10: Ensayo de disolución de Bupivacaína *In vitro* en el Sistema de Administración Transdérmica.

Se preparó un sistema de administración transdérmica de bupivacaína que tenía un área superficial de la interfaz de liberación de fármaco de 140 cm², parches de matriz adhesiva monolíticos, usando una mezcla de poliisobutileno (PIB) de alto peso molecular/bajo peso molecular para el adhesivo y que contiene 0,29 mg/cm² de bupivacaína, en general de acuerdo con los métodos como se describen en los Ejemplos 1-4 anteriores con una receta que comprende Oppanol® B100, 17,1%p, Oppanol® B12 SFN 21,2%p, Indopol H100 53,7%p, SAIB 5,0%p y bupivacaína 3,0%p.

En el ensayo, el sistema de administración transdérmica de bupivacaína se mantuvo adhesivamente sobre un cilindro de acero inoxidable, que tenía la superficie de liberación de fármaco del parche orientada hacia y sumergible en el medio de liberación y situada en el centro de un Aparato de Disolución USP II con recipientes de 1 l. A continuación, se pusieron 1000 ml de medio de disolución de fosfato sódico 0,005 N desgasificado con solución de tampón de dodecil sulfato sódico 0,1%, a pH 5,5, en los recipientes y se mantuvieron a 32 °C mientras que la velocidad del cilindro de acero inoxidable se mantenía a 50 rpm durante el experimento de disolución.

A los intervalos de tiempo preestablecidos de 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 30 y 36 horas, se extrajeron porciones de 1 ml del medio de disolución de los recipientes y se dosificaron en viales de HPLC. Se usaron las siguientes condiciones para el ensayo de bupivacaína en las muestras:

Modo:	Isocrático
Fase Móvil:	A-75% (NH ₄) ₂ HPO ₄ a pH 6,7 ± 0,05 B-40% 100% acetonitrilo
Tiempo de Ejecución:	8,0 minutos
Columna	Zorbax Eclipse XDB C8, 4,6x50 mm, 3,5 µm
Temperatura de la Columna:	40 °C
Caudal:	1,0 ml/min
Detección UV:	225 nm
Volumen de inyección:	10 µl
Tiempo de Retención de bupivacaína:	Entre 5-6 minutos

A partir de la concentración de bupivacaína, el volumen total de la solución tampón que seguía quedando en los recipientes y los intervalos de tiempo, se calcularon las cantidades acumuladas de bupivacaína disuelta o liberada de los parches con el tiempo, y se calculó la velocidad de disolución o velocidad de liberación de bupivacaína desde los sistemas de administración transdérmica de muestra.

Los resultados del ensayo de la velocidad de disolución se presentan en la Figura 4, y se proporcionan a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5

Tiempo de toma de muestras (horas)	Cantidad Acumulativa de Bupivacaína Liberada (mg) Recipiente 1	Cantidad Acumulativa de Bupivacaína Liberada (mg) Recipiente 2	Cantidad Acumulativa de Bupivacaína Liberada (mg) Recipiente 3	Cantidad Acumulativa de Bupivacaína Liberada (mg) Recipiente 4	Cantidad Acumulativa de Bupivacaína Liberada (mg) Recipiente 5	Cantidad Acumulativa de Bupivacaína Liberada (mg) Recipiente 6	Media (mg)	DT	% de Tasa de Liberación Acumulativa (n=6)
0,5	7,401	7,650	9,730	7,654	7,117	9,218	8,129	1,1	19 ± 3
1	10,13	10,62	14,35	10,29	9,746	13,59	11,46	1,9	27 ± 5
2	13,60	14,71	19,17	13,53	13,49	19,01	15,58	2,8	37 ± 7
4	18,48	20,66	25,25	18,46	19,25	25,52	21,27	3,3	50 ± 8
8	25,63	28,93	32,84	26,17	27,19	33,08	28,97	3,3	69 ± 8
12	31,17	34,14	36,34	31,13	31,89	37,08	33,63	2,6	80 ± 6
16	35,51	37,70	38,07	34,05	34,93	38,94	36,53	2,0	87 ± 5
24	38,82	39,71	39,13	37,15	37,87	40,64	38,87	1,3	92 ± 3
30	39,68	40,15	39,26	38,34	38,18	40,84	39,41	1,0	94 ± 2
36	39,90	10,35	39,67	38,78	38,76	41,28	39,79	1,0	94 ± 2

Ejemplo 11: Ensayos farmacocinéticos humanos

- Se realizó un estudio farmacocinético en voluntarios sanos (4 mujeres y 4 hombres) para evaluar sistemas de suministro transdérmico de acuerdo con la invención. La terapia de referencia fue una infusión de 2 mg/hora de bupivacaína durante 4 horas y se comparó con los sistemas de suministro transdérmico de la invención para evaluar el rendimiento *in vivo* de este sistema de la invención. El estudio se realizó como sigue. Los sujetos recibieron en primer lugar la terapia de infusión de referencia. Después de un periodo de lavado, cada sujeto recibió un sistema de suministro transdérmico de la invención, preparado de acuerdo con la receta del Ejemplo 4. En la parte 1 del estudio, se aplicaron dos sistemas de suministro transdérmico de 140 cm² de la invención que contenían aproximadamente 40,9 mg de bupivacaína por TDS y después se reemplazaron cada día durante tres días consecutivos. En la Parte 2, después de un periodo de lavado, se aplicó un sistema de suministro transdérmico de 140 cm² de la invención que contenía aproximadamente 40,95 mg de bupivacaína a los sujetos y después se mantuvo en su sitio durante 3 días. 6 pacientes completaron la Parte 2 (3 mujeres y 3 hombres).
- Después de cada tratamiento, se recogieron muestras de sangre en serie para determinación de concentraciones en plasma de bupivacaína en diversos puntos temporales, como se expone en las Tablas 6 y 7.

- Adicionalmente, se observó la condición cutánea en el sitio de aplicación tanto para la Parte 1 como para la Parte 2 del estudio. El acontecimiento adverso relacionado con condición cutánea más común fue dermatitis de contacto en el sitio de aplicación (es decir eritema) tras retirada de los TDS. Se observó eritema leve en 8 de 8 (100%) sujetos en la Parte 1 del estudio y 1 de 6 sujetos (16.7%) en la Parte 2. Estos datos indican que las aplicaciones y retiradas frecuentes de TDS sin periodos de descanso dan como resultado mayor irritación cutánea, mientras que la aplicación continua de TDS durante 3 días produjo una respuesta dérmica menor que la aplicación y retirada diaria de los TDS, manteniendo a la vez las concentraciones en plasma de bupivacaína durante 3 días. Adicionalmente, los datos sugieren que, a pesar del Log P relativamente alto de bupivacaína (en comparación con otros anestésicos locales tales como lidocaína), el suministro transdérmico de bupivacaína se asocia con un nivel aceptable de irritación cutánea.

Tabla 6: Fase de Referencia y Parte 1

Día de Estudio	Fase de Estudio	Muestras de plasma
Día 0	Infusión de Bupivacaína de 4 horas	14 muestras a: -0,5 horas (30 minutos antes del comienzo de la infusión) y a 1, 2, 3, 4, 4,5, 5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12 y 16 horas después del inicio de la infusión de bupivacaína
Día 1	Aplicación de Primer TTS de Bupivacaína	muestras a: 0 horas (para tomar inmediatamente antes de la aplicación del primer TTS de bupivacaína) y a 4, 8, 12 y 16 horas después de la aplicación del primer TTS de Bupivacaína
Día 2	Aplicación de Segundo TTS de Bupivacaína	muestras a 24 horas después de primera aplicación de TTS (para tomar inmediatamente antes de la retirada de primer TTS de Bupivacaína) y a las 4, 8, 12 y 16 horas después de la aplicación del segundo TTS de Bupivacaína. No pasaron más de 30 minutos entre la retirada del TTS de Bupivacaína anterior y la aplicación del siguiente.
Día 3	Aplicación de Tercer TTS de Bupivacaína	6 muestras a 24 horas después de segunda aplicación de TTS (para tomar inmediatamente antes de la retirada del segundo TTS de Bupivacaína) y a las 4, 8, 12 y 16 horas después de la aplicación del tercer TTS de Bupivacaína. No pasarán más de 30 minutos entre la retirada del TTS de Bupivacaína y la aplicación del siguiente.
Día 4	Retirada de Tercer TTS de Bupivacaína	muestras a: 0 horas (para tomar inmediatamente antes de la retirada del tercer TTS de Bupivacaína), y a las 1, 3, 6, 12 y 16 horas después de la retirada del tercer TTS de Bupivacaína
Día 5	Final del estudio	muestras a: 24, 32 y 40 horas después de la retirada del tercer par de TTS de Bupivacaína

Tabla 7: Parte 2

Día del Estudio	Fase del Estudio	Muestras de Plasma
Día 0	Aplicación de TTS de Bupivacaína	muestras a: 0 horas (para tomar inmediatamente antes de la aplicación del primer TTS de Bupivacaína) y a las 4, 8, 12 y 16 horas después de la aplicación de TTS de Bupivacaína
Día 1	Compleción de Primer Día de Uso de TTS de Bupivacaína	muestras a: 24, 30, 36 y 40 horas después de aplicación de TTS de Bupivacaína
Día 2	Compleción de Segundo Día de Uso de TTS de Bupivacaína	muestras a: 48, 54, 60 y 64 horas después de aplicación de TTS de Bupivacaína
Día 3	Retirada de TTS de Bupivacaína	muestras a: 72, 78 y 84 horas después de aplicación de TTS de Bupivacaína
Día 4	Fin del Estudio	muestra a: 96 horas después de la aplicación de TTS de Bupivacaína

Los resultados se muestran en las Tablas 8 y 9 y en las Figuras 5 y 6. La Figura 3 muestra flujo *in vivo* calculado para TDS de la invención, representado frente a datos de flujo *in vitro*. Se muestra $T_{m\acute{a}x}$ en unidades de horas, $C_{m\acute{a}x}$ está en unidades de ng/ml, $AUC_{\acute{u}ltima}$ y AUC_{0-24} están en unidades de ng-h/ml. % a 24 horas y % a 24-48 horas representa el porcentaje de AUC total presente entre 0-24 horas después de dosificación y 24-48 horas después de dosificación, respectivamente. A partir de una aplicación de parche sencilla durante 72 horas, se alcanzó una concentración en plasma máxima media de 19,9 ng/ml a una mediana de 16 horas después de dosificación inicial, y descendiendo gradualmente a -5 ng/ml a las 72 horas sin observarse efectos de sobrecarga o depósito. Las concentraciones en plasma de bupivacaína disminuyen después de retirar el TDS con una semivida terminal de aproximadamente 6 horas.

Tabla 8

Parte 1 - Datos PK (2 parches cada 24 horas)							
Sujeto	$T_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{a}x}$	$AUC_{\acute{u}ltima}$	AUC_{0-24}	$AUC_{(24-48)}$	% 24 h	% 24-48 h
101	16	58,7	2619,19	718,07	859,45	27,42	32,81
102	12	30,9	1928,01	472,71	610,22	24,52	31,65
103	12	31,2	2178,14	543,61	629,77	24,96	28,91
104	16	32,7	2629,35	554,11	768,5	21,07	29,23
201	24	18,6	2068,51	214,79	674,44	10,38	32,61
202	16	34,5	2199,76	411,88	731,18	18,72	33,24
203	16	36,4	1964,47	393,84	662,45	20,05	33,72
204	16	50,4	3262,16	738,88	1067,1	22,65	32,71
Media	16,00	36,68	2356,20	505,99	750,39	21,22	31,86
DT	3,70	12,44	453,60	173,32	151,47	5,21	1,82
% CV	23,15	33,93	19,25	34,25	20,19	24,57	5,72
Min.	12,00	18,60	1928,01	214,79	610,22	10,38	28,91
Máx.,	24,00	58,70	3262,16	738,88	1067,10	27,42	33,72
* $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ derivados de 0-24 horas							

15

Tabla 9: Parte 2 (Un parche durante 72 horas)

Sujeto	$T_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{a}x}$	$AUC_{\acute{u}ltima}$	AUC_{inf}	$AUC_{(0-24)}$	$AUC_{(24-48)}$	% 24 h	% 24-48
101	16,00	18,20	572,88	581,20	230,48	186,59	40,23	32,57
102	8,00	19,90	637,68	646,41	270,52	199,25	42,42	31,25
103	12,00	21,70	730,12	746,04	313,13	218,13	42,89	29,88
201	64,00	13,90	641,08	663,27	45,62	218,75	7,12	34,12
203	24,00	12,70	487,85	541,47	151,52	183,04	31,06	37,52
204	16,00	33,10	1007,01	NA	505,65	293,54	50,21	29,15
Media	23,33	19,92	679,44	635,68	252,82	216,55	35,65	32,41
DT	20,62	7,32	179,53	78,90	155,93	40,63	15,27	3,08
% CV	88,36	36,77	26,42	12,41	61,68	18,76	42,84	9,51
Mín.	8,00	12,70	487,85	541,47	45,62	183,04	7,12	29,15
Máx.	64,00	33,10	1007,01	746,04	505,65	293,54	50,21	37,52

Ejemplo 12: Comparación de fuerza de separación

Se prepararon dos formulaciones, usando métodos generalmente de acuerdo con los Ejemplos 1-4, de acuerdo con la siguiente receta en la Tabla 10:

20

Tabla 10

Formulación	0% SAIB*	5% SAIB
Oppanol B100 poli iso-butileno	18,1	17,1
poli iso-butileno poli iso-butileno Oppanol B12 poli iso-butileno	22,3	21,2
Indopol H100 polibutileno	56,6	53,7
Acetato Isobutirato de Sacarosa	0,0	5,0
base de Bupivacaína	3,0	3,0
* Formulación solamente de referencia, no una realización de la presente invención		

Los porcentajes en peso se basan en el peso total de la formulación como se enumera.

- 5 Las formulaciones se ensayaron después con respecto a fuerza de adhesión a 90° con una placa de acero. Para medir la fuerza de adhesión a 90° con una placa de acero, se cortaron laminados de ensayo de las dos formulaciones anteriores en tiras de 2,54 cm de ancho y 15,24 cm de largo. A continuación se retiró el revestimiento de liberación. El lado adhesivo de los laminados de ensayo se situó en una placa de acero limpia y se presionó firmemente mediante un rodillo varias veces. Un extremo de la película de refuerzo del laminado de ensayo se sujetó con un portador de muestras y se desprendió a 90° de la placa de acero a diversas velocidades usando un probador de desprendimiento/deslizamiento Imass (Modelo SP-2000). Los valores de fuerza de adhesión observados se promediaron durante 5-20 segundos dependiendo de la velocidad, con un retardo específico (después de que se iniciara el desprendimiento pero antes de que comenzara la recogida de datos).
- 10
- 15 Las condiciones de ensayo fueron como sigue:
1. velocidad de 0,76 cm/minuto: tiempo de retardo de 4 segundos y tiempo de promedio de 50 segundos.
 2. velocidad de 7,6 cm/minuto: tiempo de retardo de 4 segundos y tiempo de promedio de 20 segundos.
 3. velocidad de 228,60 cm/minuto: tiempo de retardo de 0,1 segundos y tiempo de promedio de 5 segundos.
 4. velocidad de 322,58 cm/minuto: tiempo de retardo de 0,1 segundos y tiempo de promedio de 5 segundos.
- 20

Los resultados se muestran en la Tabla 11, y en la figura 7.

Tabla 11. Fuerza de adhesión a acero 90 de laminados de Bupivacaína

	0% SAIB	5% SAIB
0,76 cm/min	128 ± 4 (g)	25 ± 6(g)
7,6 cm/min	284± 6(g)	164 ± 7(g)
228,60 cm/min	762 ± 62 (g)	572 ± 13(g)
322,58 cm/min	820 ± 17(g)	644 ±19(g)

25

Ejemplo 13: Ensayo clínico (Análisis provisional)

Se realizó un ensayo multicentro, de doble ciego, controlado por placebo, de cruce de dos ramas en pacientes con dolor neuropático debido a neuralgia postherpética (PHN) en la región torácica o lumbar. Los sujetos debían recibir dos tratamientos en una secuencia asignada de forma aleatoria: un tratamiento con tres parches de TTS de Bupivacaína y uno con tres parches con TTS de Bupivacaína Placebo. Cada periodo de tratamiento debía durar 3 días con un periodo de lavado de aproximadamente 3-14 días entre periodos de tratamiento para permitir que la intensidad de dolor del sujeto volviera al nivel de línea basal antes de la aplicación del segundo conjunto de parches. Los sujetos cuya intensidad de dolor no volvió al nivel de línea basal a los 14 días no continuaron en el ensayo.

30

35

Los TDS activos fueron TDS de bupivacaína de acuerdo con la invención con base de bupivacaína 3% en peso y un tamaño de TDS de 140 cm². Se aplicaron tres TDS al área de máximo dolor. Los TDS de placebo fueron de la misma área (140 cm²) que los TDS activos. Se aplicaron tres parches de placebo al área de máximo dolor, con el mismo ciclo de tratamiento que las ramas activas.

40

Se incluyeron un total de 36 sujetos en un análisis provisional del ensayo. El fin del análisis provisional era describir la seguridad y actividad del fármaco. No se siguieron estadísticas de inferencia puesto que este era un estudio exploratorio y el análisis provisional comprendía un tamaño de muestra pequeño. En su lugar, el análisis provisional se dirigió a identificar posibles tendencias en los datos.

5 Se midieron y analizaron los siguientes criterios de valoración relacionados con la eficacia (de acuerdo con el protocolo previo a la memoria descriptiva) como parte del análisis provisional: (1) Intensidad de dolor diario media, medida por una Escala de Clasificación Numérica de 11 puntos (PI-NRS) (DC Turk *et al.*, *Neglected topics in chronic pain treatment outcome studies: determination of success*, *Pain*. 53(1): 3-16 (abril de 1993)) como una
10 media de mediciones por la mañana, tarde y noche; (2) Impresión global de cambio del sujeto (SGIC), una escala categórica de 7 puntos; (3) Proporción de sujetos que consiguen al menos un 20% de mejora (en relación con línea basal) con respecto a intensidad de dolor diario media como se mide por PI-NRS; y (4) Uso de medicaciones de rescate. Tanto la PI-NRS como la PGIC se han usado en ensayos clínicos para PHN para establecer una diferencia clínicamente importante en intensidad de dolor. JT Farrar *et al.*, *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale*, *Pain*. 94(2): 149-58 (noviembre de 2001). El
15 protocolo de ensayo requería sujetos que hubieran tenido una puntuación de PI-NRS inicial de 4-9 para incluirse en el ensayo. Adicionalmente se analizaron ciertas señales de seguridad como parte del análisis provisional, particularmente trastornos tisulares cutáneos y subcutáneos (indicados como acontecimientos adversos).

20 Se pusieron a disposición de los sujetos medicaciones de rescate en caso de dolor intercurrente. Se suponía que la intensidad de dolor era mayor de 5 en la PI-NRS para cualquier terapia de rescate.

Los resultados de PI-NRS se proporcionan en la Tabla 12. Los datos de los resultados de PI-NRS se representan en las Figuras 8-10, la Figura 9 muestra la intensidad de dolor cruzado usando los datos de PI-NRS, representado
25 por periodo. Aunque los datos del Periodo 1 muestran que los sujetos en la rama activa padecen menos dolor que los sujetos en la rama de placebo, los datos del Periodo 2 sin embargo no parecen confirmar esta tendencia. La diferencia entre los resultados del Periodo 1 y el Periodo 2 puede ser característica de estudios de eficacia y de diseño de cruce, tales como este estudio. Véase en general, S. Senn, *Cross-over Trials in Clinical Research*, John Wiley & Sons (2002); y J. Whitehead *The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials*, John Wiley & Sons
30 (1997). Cuando se analizaron los datos de PI-NRS de acuerdo con el método de análisis preespecificado (a nivel de estudio, independientemente de periodo, y por secuencia de tratamiento), como se muestra en la Figura 8, los resultados muestran una tendencia beneficiosa a favor de sujetos en la rama activa que tienen puntuaciones de PI-NRS de dolor más bajas que sujetos con placebo. La Figura 10 muestra la mediana de las puntuaciones de intensidad de dolor (PI-NRS) por grupo de tratamiento.

35

Tabla 12: Resultados de PI-NRS

Rama de Estudio	Periodo	Día	N	Media	Mediana	Error Típico
Activo/Placebo	1	0	16	5,663194	5,638889	0,31862
Activo/Placebo	1	1	16	4,8125	4,5	0,335022
Activo/Placebo	1	2	16	4,375	4,5	0,404689
Activo/Placebo	1	3	16	4,46875	4,333333	0,46528
Activo/Placebo	1	4	16	4,71875	4,5	0,46986
Activo/Placebo	2	0	14	5,727778	5,75	0,361722
Activo/Placebo	2	1	14	5	5,75	0,459933
Activo/Placebo	2	2	14	4,583333	4,333333	0,47294
Activo/Placebo	2	3	14	4,52381	4,5	0,464837
Activo/Placebo	2	4	14	4,3928574		0,540092
Placebo/Activo	1	0	19	6,200877	5,944444	0,293796
Placebo/Activo	1	1	19	5,8947376		0,325745
Placebo/Activo	1	2	19	5,5964915,6	66667	0,323017
Placebo/Activo	1	3	19	5,473684	5,333333	0,389361
Placebo/Activo	1	4	19	5,561404	5,5	0,39638
Placebo/Activo	2	0	18	5,887654	5,988889	0,307759
Placebo/Activo	2	1	18	5,666667	5,75	0,396059
Placebo/Activo	2	2	18	5,425926	5,333333	0,481921
Placebo/Activo	2	3	18	5,0555564,5		0,490468
Placebo/Activo	2	4	18	5,0740744,75		0,472025

Los resultados de evaluaciones de la SGIC se proporcionan en la Figura 11. Estos datos sugieren una tendencia a que los sujetos en la rama activa tengan una impresión global un punto mejor que los pacientes con placebo. Esto
40 sugiere que los sujetos con la rama activa se sintieron mejor y sintieron que su dolor estaba mejor controlado.

La proporción de sujetos que consiguieron al menos un 20% de mejora (en relación con la línea basal) con respecto a intensidad de dolor diario media se muestra en la Tabla 13 a continuación. La diferencia entre la proporción de sujetos que consiguen al menos un 20% de mejora fue 51,5% para placebo y 62,9% para activo. La proporción de
45 sujetos que consiguieron al menos un 20% de mejora fue mayor para sujetos con la rama de tratamiento activo

(casi dos tercios de los sujetos) que para placebo.

Tabla 13: Reducción del dolor (mejora del 20% o más)

Sujetos con Mejora de Intensidad del Dolor	Placebo (n=33)	TDS de la invención (n=35)
< 20%	16 (48,5%)	12 (34,3%)
>= 20%	17(51,5%)	22 (62,9%)

- 5 Solo tres sujetos requirieron medicación de rescate. Los tres sujetos estaban en la rama de tratamiento activo en el momento en que tomaron la medicación de rescate, aunque un paciente tomó la medicación de rescate durante las ramas de tratamiento tanto de placebo como activa. Estos resultados no fueron significativos para apoyar o contradecir la eficacia del TDS de la invención.
- 10 Los resultados de la evaluación de trastornos tisulares cutáneos y subcutáneos se muestran en la Tabla 14. Como puede verse, la tasa de acontecimientos adversos en trastornos tisulares subcutáneos y cutáneos fue aproximadamente tres veces más alta para placebo que para el TDS de la invención.

Tabla 14: Trastorno Tisular Cutáneo y Subcutáneo

Grupo de Tratamiento	Placebo (en %)	TDS de la invención (en %)
Erupción	6,1	0
Sudor Frio	0	2,9
Dermatitis de Contacto	3	0
Eritema	3	0
Total	9,1	2,9

15

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro transdérmico (2) que comprende:

- 5 - una capa de refuerzo (4);
 - un depósito (6) que contiene bupivacaína; y
 - un revestimiento de liberación (8);

en el que:

- 10 - dicho depósito (6) es una matriz de tipo adhesiva que comprende una mezcla de: (i) un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio en viscosidad de 450.000 a 2.100.000; y (ii) un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio en viscosidad de 1.000 a 450.000;
 15 - dicho depósito (6) comprende adicionalmente uno o más agentes modificadores de energía de superficie y reología seleccionados de acetato isobutirato de sacarosa, 1,6-hexanodiol lactato glicolato, 1,6-hexanodiol lactato caproato, glicerol lactato caproato, glicerol lactato glicolato, glicerol lactato glicolato con anhídrido succínico, lactato glicolato de ácido glicólico o lactato glicolato de ácido láctico; y
 - dicho depósito (6) comprende adicionalmente un plastificante.

20 2. El sistema de suministro transdérmico (2) de la reivindicación 1 en el que en dicha mezcla la relación de poliisobutileno de alto peso molecular:poliisobutileno de bajo peso molecular es de 20:80 a 70:30 en peso.

25 3. El sistema de suministro transdérmico (2) de la reivindicación 2 en el que en dicha mezcla la relación de poliisobutileno de alto peso molecular:poliisobutileno de bajo peso molecular es de 40:60 a 50:50 en peso.

30 4. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicho poliisobutileno de alto peso molecular tiene un peso molecular medio en viscosidad de aproximadamente 1.100.100 y dicho poliisobutileno de bajo peso molecular tiene un peso molecular medio en viscosidad de aproximadamente 50.000-55.000.

35 5. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicho uno o más agentes modificadores de energía de superficie y reología es acetato isobutirato de sacarosa.

40 6. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la cantidad de dichos uno o más agentes modificadores de energía de superficie y reología en dicho sistema de suministro transdérmico es de 0,01 a 25% en peso.

45 7. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicho plastificante se selecciona de polibuteno, aceite mineral, aceite de linaza, octil palmitato, escualeno, aceite de silicona, isobutil estearato, aceite de oliva, isopropil miristato, alcohol isoestearílico y alcohol oleílico.

8. El sistema de suministro transdérmico (2) de la reivindicación 7, en el que dicho plastificante es polibuteno.

50 9. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha capa de refuerzo (4) es un material transpirable que comprende tela tejida o no tejida.

10. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha capa de refuerzo (4) comprende una tela de poliéster no tejida.

55 11. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sistema de suministro transdérmico es estéril.

12. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la bupivacaína comprende base libre de bupivacaína.

60 13. El sistema de suministro transdérmico (2) de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el depósito (6) tiene un grosor de 0,0254 a 0,254 mm.

14. El sistema de suministro transdérmico (2) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

15. El sistema de suministro transdérmico (2) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método para tratar dolor localizado.

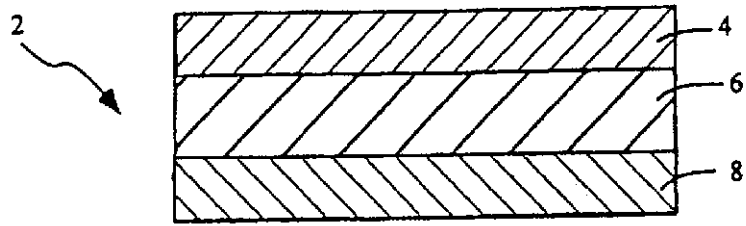


FIGURA 1

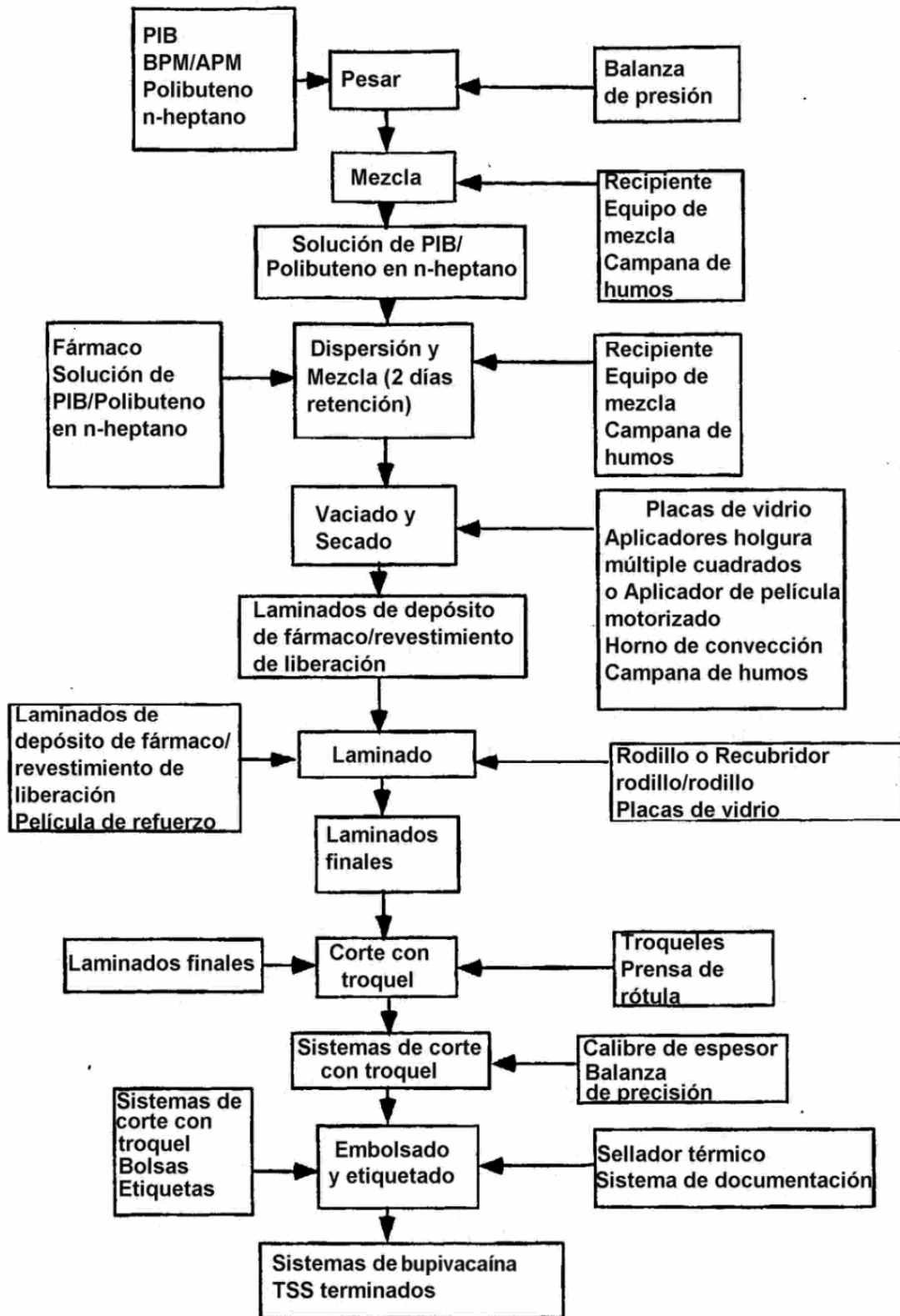


FIGURA 2

Figura 3

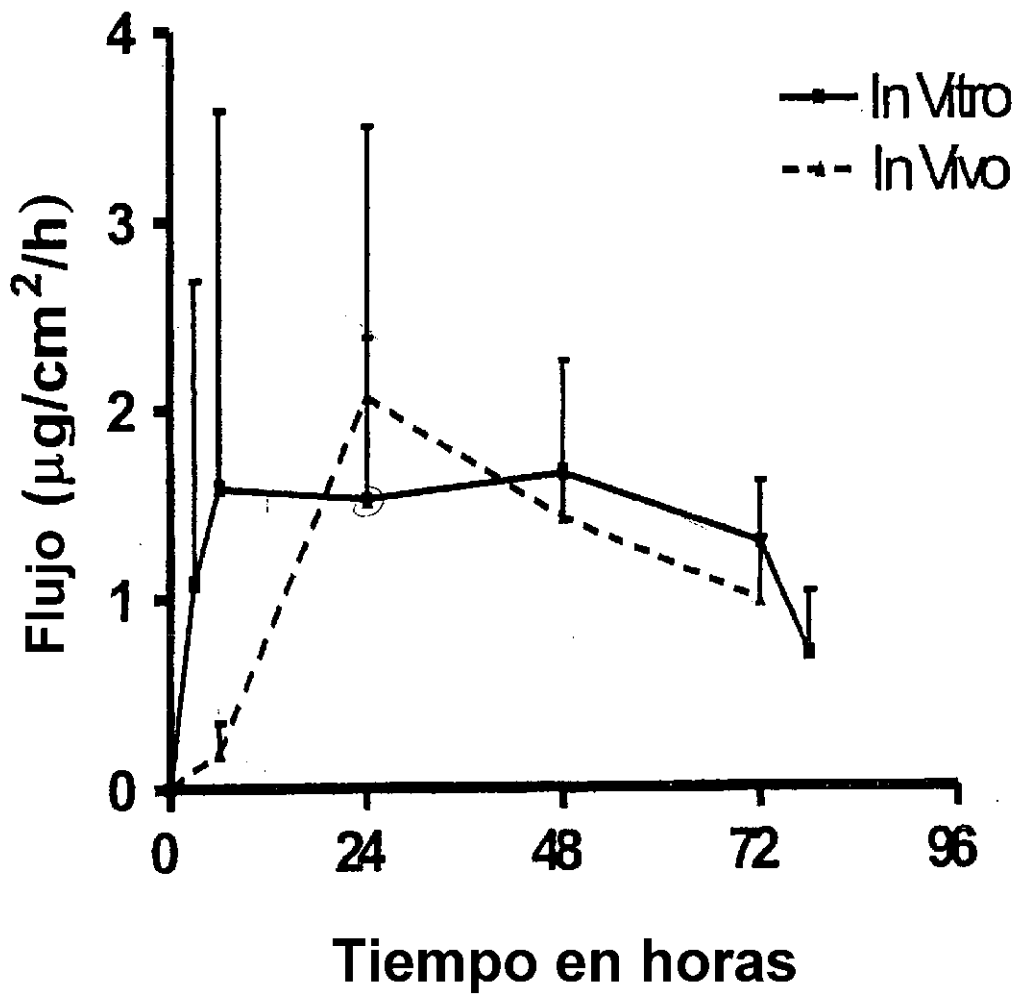


Figura 4

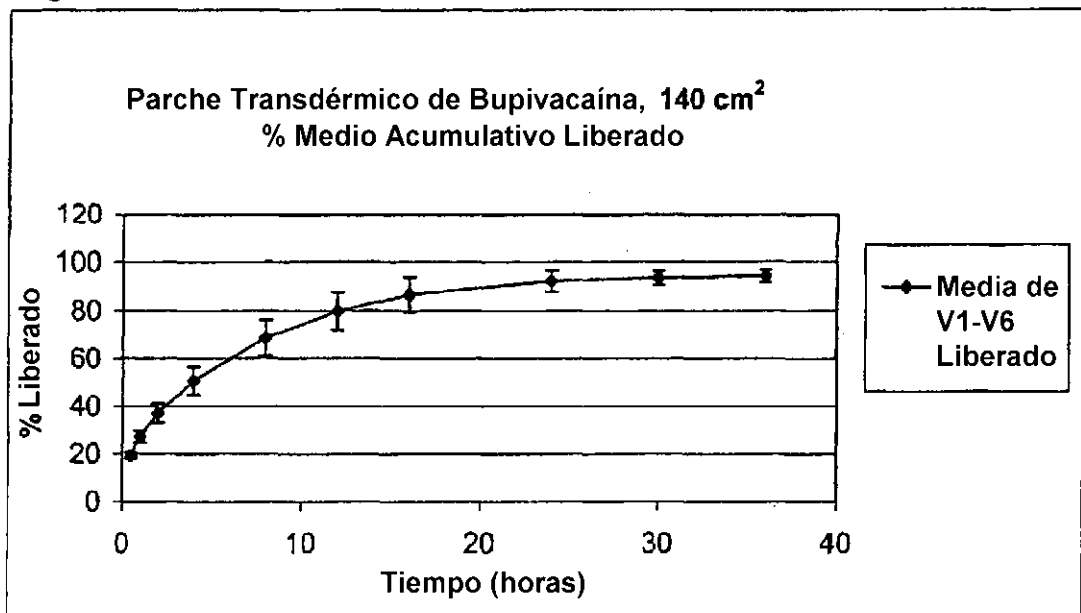


Figura 5

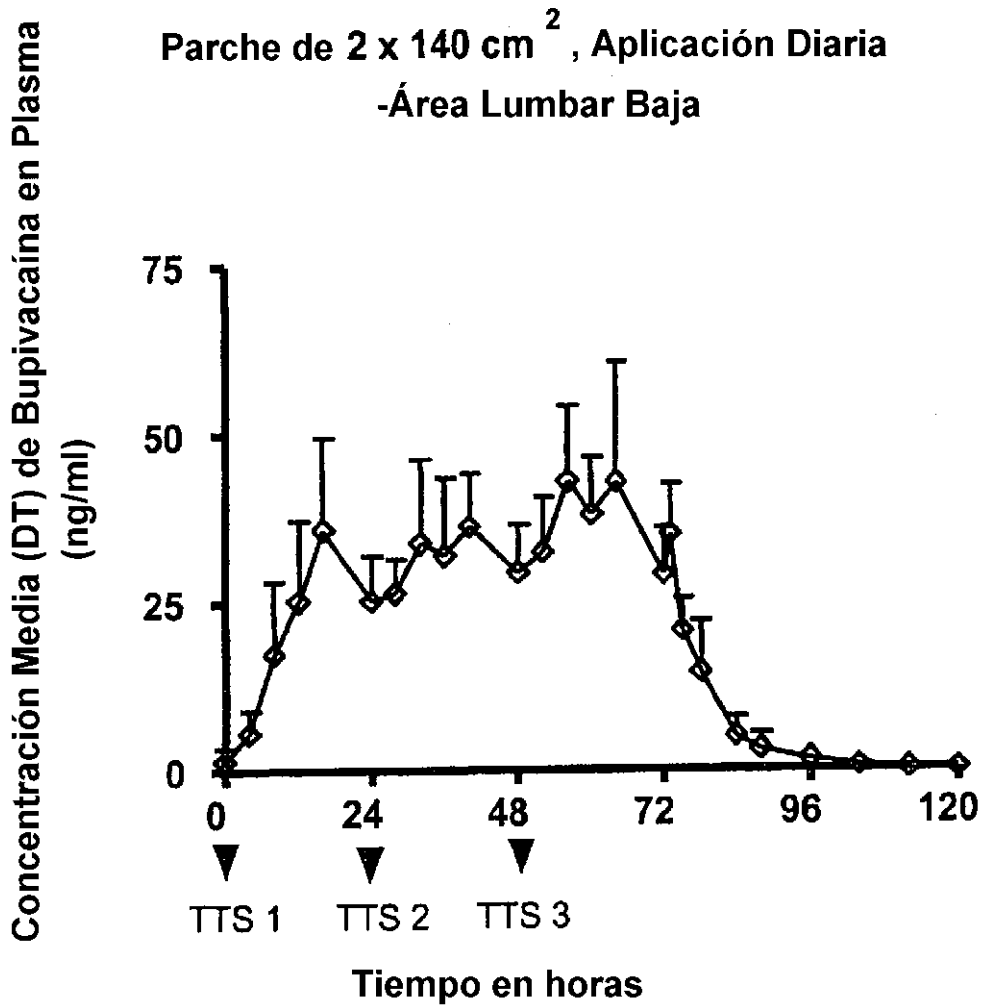


Figura 6

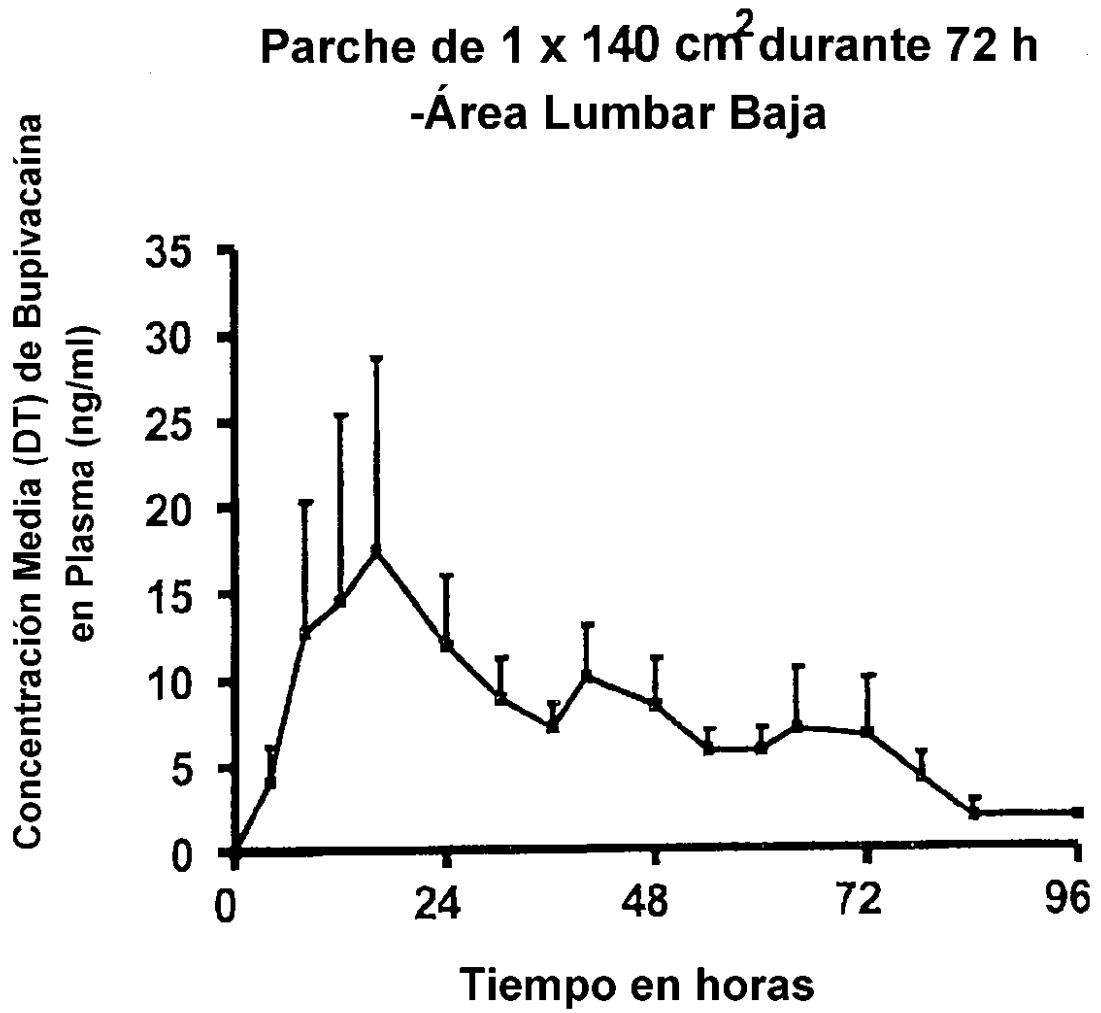
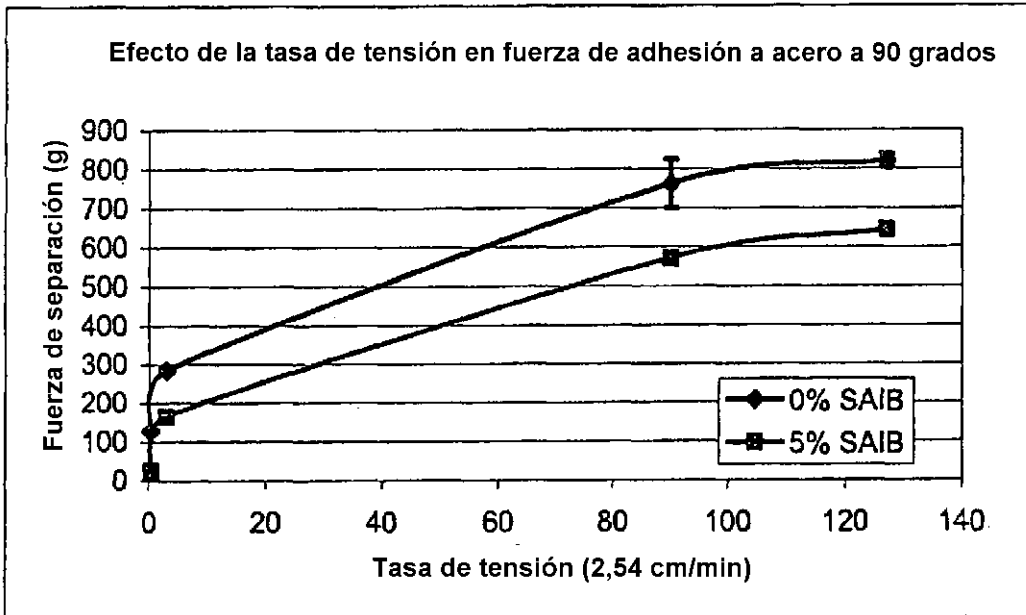


Figura 7



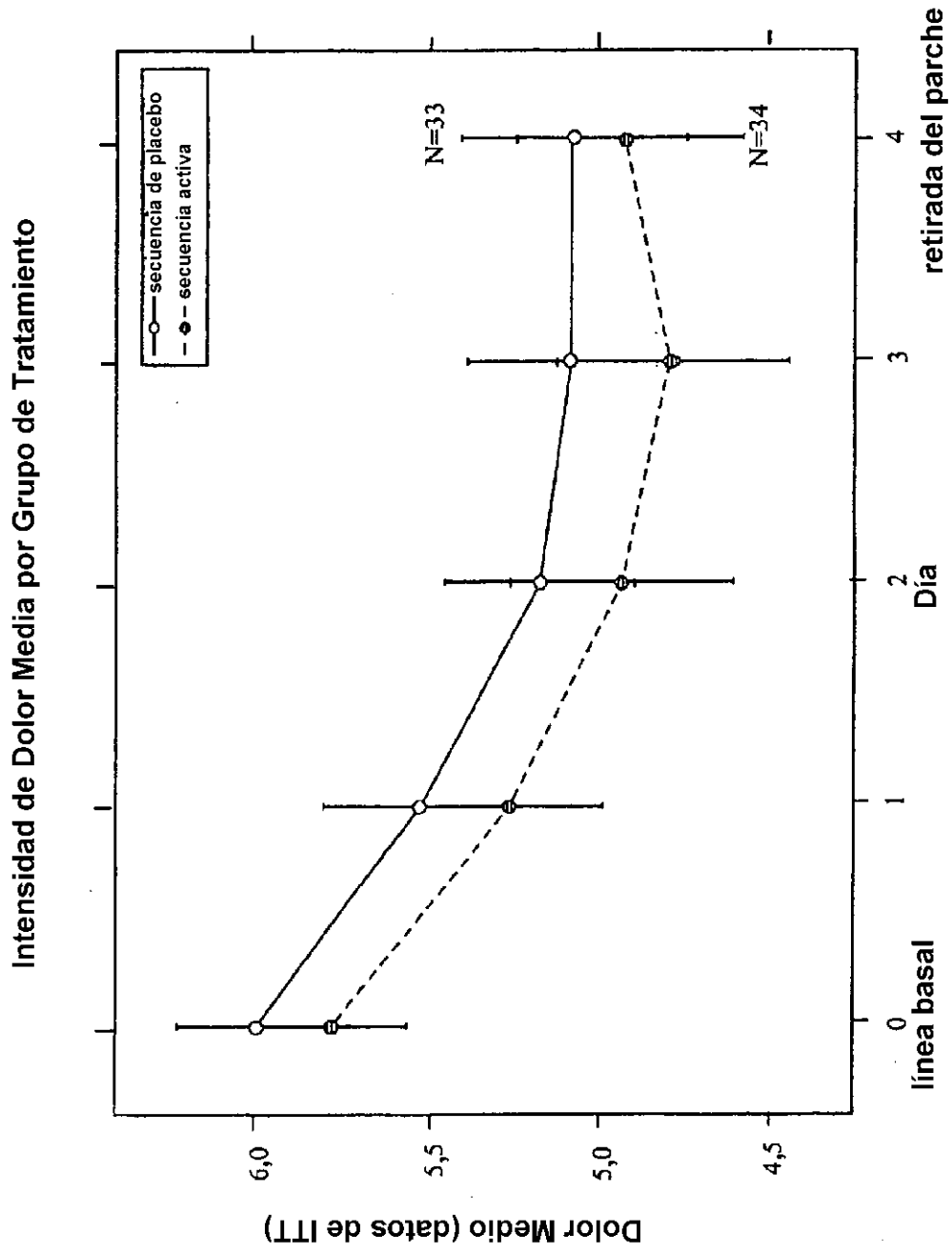


Fig. 8

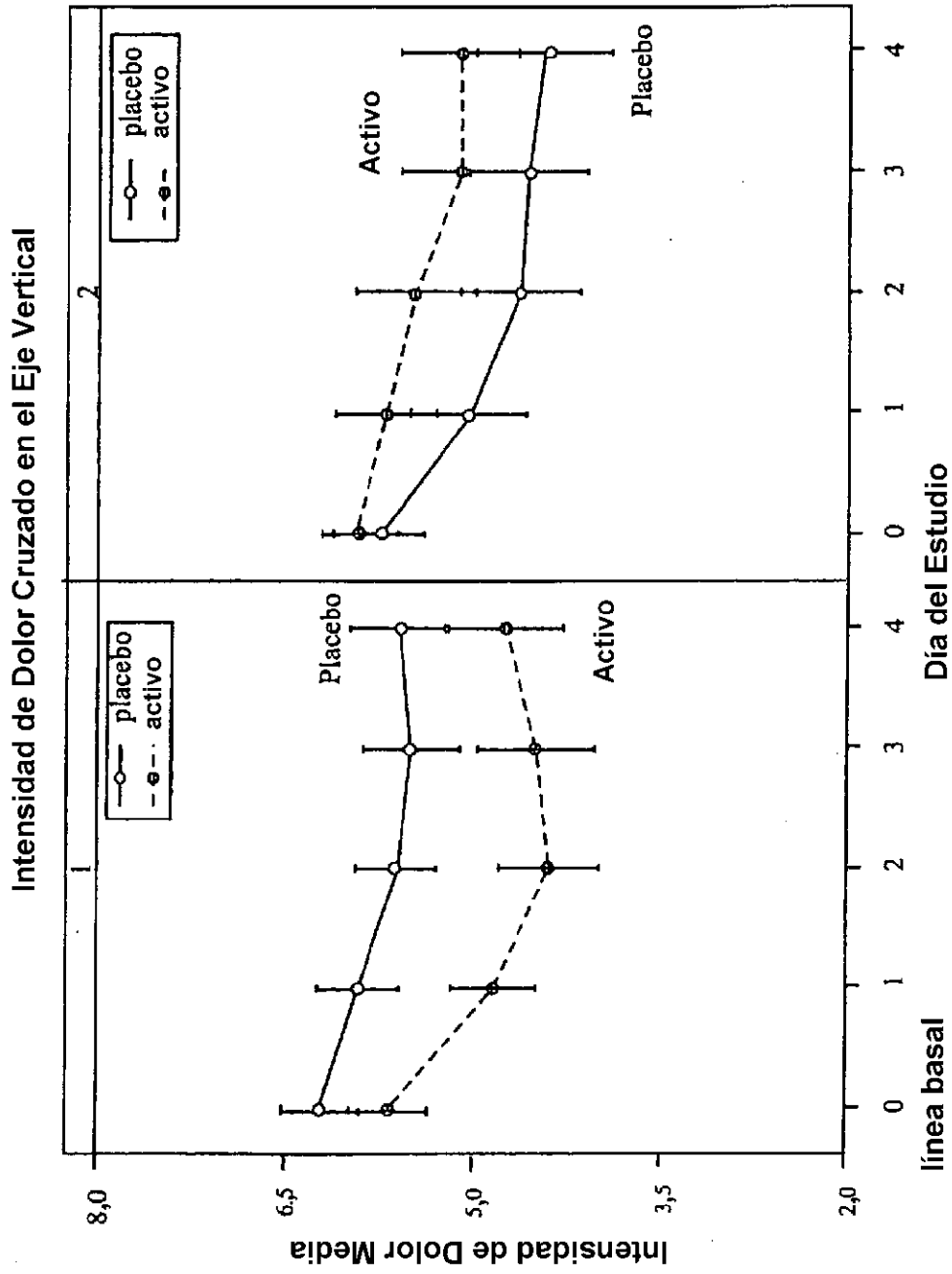


Fig. 9

**Intensidad de Dolor por Grupo de Tratamiento (Estudio Completo)
(Casos Observados, Medianas)**

FIGURA 10

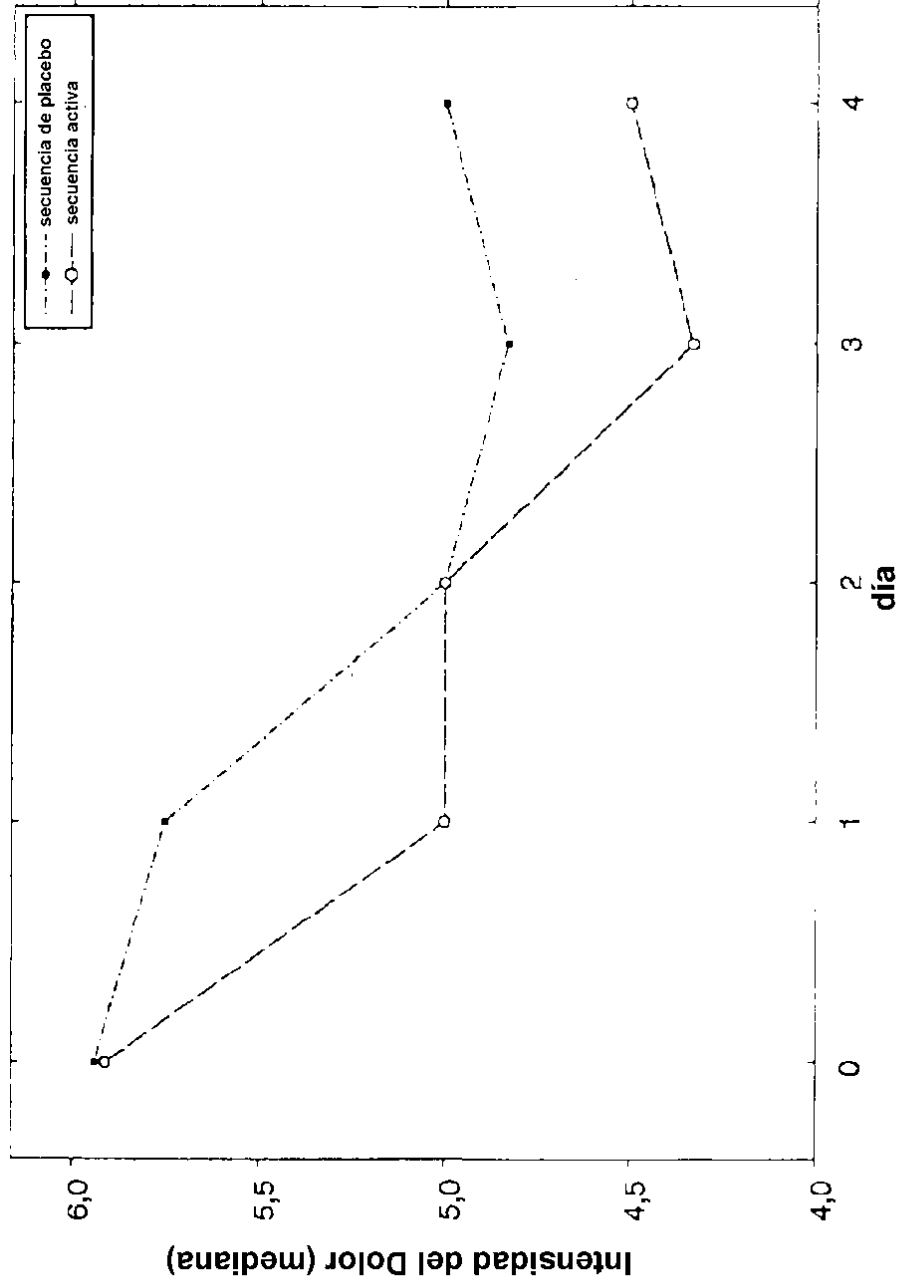


FIGURA 11

