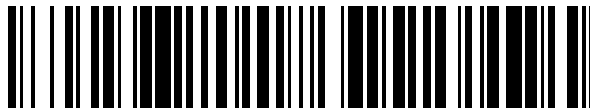


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 650**

51 Int. Cl.:

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2011 E 11784951 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2640389**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina**

30 Prioridad:

17.11.2010 EP 10014713

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

11.02.2015

73 Titular/es:

**HEXAL AG (100.0%)
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen, DE**

72 Inventor/es:

**FLESCHHUT, JENS;
FEINAEUGLE, SUSANNE y
LAUER, KARIN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 528 650 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina

5 La invención trata de un sistema terapéutico transdérmico (TTS, por sus siglas en inglés) que comprende buprenorfina. La invención se refiere además a un método de fabricación de un TTS que comprende buprenorfina. El sistema terapéutico transdérmico se usa para la administración transdérmica de buprenorfina y análogos de la misma. En particular, la invención se refiere al uso de un sistema terapéutico transdérmico (TTS) con propósitos analgésicos.

Notas generales:

10 La buprenorfina es un derivado de tebaína con potente analgesia, de aproximadamente veinticinco a cuarenta veces más potente que la morfina. Su efecto analgésico se debe a la actividad agonista parcial en receptores de μ -opioides. La buprenorfina se administra comúnmente mediante inyección intramuscular, infusión intravenosa, a través de un parche transdérmico, como un comprimido sublingual o una solución oral líquida etanólica. Dependiendo de la forma de aplicación, la buprenorfina está indicada para el tratamiento de dolor crónico de moderado a intenso o para la analgesia perioperatoria. Sin embargo, la buprenorfina como analgésico tiene la desventaja de que no es adecuada para la administración oral, debido al metabolismo de primer paso muy alto. Para el tratamiento del dolor crónico, se prefieren así las formulaciones transdérmicas, que se pueden usar tanto para el dolor canceroso crónico como para el dolor no maligno, tal como dolor musculoesquelético o neuropático, crónico. Para controlar el aporte de buprenorfina y para permitir una liberación constante del fármaco al paciente, se ha mostrado que los sistemas matriciales transdérmicos son particularmente útiles para la administración de buprenorfina.

15 Los sistemas de aporte transdérmico y más específicamente los sistemas terapéuticos transdérmicos que también se denominan en la presente memoria TTS, tales como parches transdérmicos, han resultado ser ventajosos en la administración y el aporte de agentes farmacéuticamente activos, tales como buprenorfina. Una de las razones de esto es que los sistemas de aporte transdérmico evitan la metabolización hepática del agente farmacéuticamente activo, que se observa frecuentemente durante la administración oral de un agente farmacéuticamente activo. Como consecuencia, durante la administración de un agente farmacéuticamente activo a través de un sistema de aporte transdérmico el hígado se alivia y se evitan efectos secundarios gastrointestinales. Adicionalmente, en comparación con la administración no transdérmica, habitualmente se requiere menos agente farmacéuticamente activo para tener el mismo efecto. Por otra parte, los sistemas de aporte transdérmico proporcionan un nivel en sangre más constante del agente farmacéuticamente activo ya que dicho agente es inmediatamente eficaz de modo sistémico al penetrar a través de la piel. Finalmente, los sistemas de aporte transdérmico incrementan la aceptación terapéutica de los pacientes debido a su aplicación fácil y cómoda.

20 Clases disponibles comercialmente de adhesivos piezosensibles (PSA, por sus siglas en inglés) para el uso en aplicaciones de contacto con la piel tales como TTS son polímeros acrílicos, polímeros de poliisobutileno (PIB, por sus siglas en inglés) y polímeros de silicona. Sin embargo, los sistemas de aporte transdérmico comunes tienen la desventaja de que a menudo no proporcionan suficiente poder adhesivo para permanecer unidos a la piel de un paciente durante un período de tiempo necesario para la administración del fármaco, que puede ser de tres a siete días.

25 Además, la buprenorfina tiene la desventaja de que es extremadamente pobre en la absorción percutánea. Así, habitualmente requiere la adición de mejoradores de la penetración, que sin embargo pueden provocar irritación cutánea. Por otra parte, los sistemas transdérmicos disponibles comercialmente para la administración de buprenorfina tienen varias desventajas. Los niveles del fármaco en plasma sanguíneo obtenidos a menudo son bien demasiado bajos para tratar el dolor intenso o crónico o bien no permanecen constantes altos niveles en plasma sanguíneo durante todo el período de uso. Puesto que los parches de buprenorfina para el aporte transdérmico del fármaco se aplican habitualmente para durar 72 horas o más y hasta siete días, se necesitan parches transdérmicos que puedan actuar durante el tiempo requerido para el aporte transdérmico de buprenorfina para hacer innecesaria la administración frecuente de nuevos parches.

30 Un parche transdérmico adecuado para la administración de buprenorfina a lo largo de varios días requiere además que la fuerza adhesiva sea suficiente para permanecer unido a la piel de un paciente durante el período de tiempo requerido sin provocar irritación cutánea. Además, el parche transdérmico debe ser cómodo para el paciente incluso en aplicaciones a largo plazo, así también después de estar unido a la piel durante varios días.

35 Como consecuencia, existe una necesidad de un sistema terapéutico transdérmico para la administración de buprenorfina, que tenga gran fuerza adhesiva, proporcione niveles de fármaco en plasma sanguíneo altos y constantes, que sea cómodo para el usuario sin provocar irritación cutánea y que no tenga las desventajas analizadas anteriormente.

EP 0 792 145 B1 se refiere a la reabsorción transdérmica de sustancias activas tales como buprenorfina desde aplicaciones transdérmicas que comprenden agentes auxiliares que tienen un efecto de incremento de la absorción y que está presente como una masa fundida superenfriada.

5 EP 0 430 019 B1 se refiere a sistemas terapéuticos transdérmicos que comprenden buprenorfina en una capa de depósito adhesiva piezosensible, que comprende un disolvente para buprenorfina que permanece en el sistema en la capa de depósito que es un compuesto que tiene al menos un grupo ácido.

Objetivo de la invención:

10 El objetivo de la presente invención es proporcionar un TTS para la liberación controlada de buprenorfina, que resuelve los susodichos problemas. En particular, un objetivo de la presente invención es proporcionar un TTS que tenga un fuerte poder adhesivo. Un objetivo adicional es proporcionar un TTS para la administración de buprenorfina, que permanezca unido a la piel durante el tiempo de la administración de buprenorfina y sin provocar irritación cutánea. El objetivo es además proporcionar un sistema transdérmico, que tenga una alta liberación de buprenorfina y así sea eficaz para proporcionar un nivel de fármaco constante en el paciente, que sea eficaz para aliviar el dolor durante todo el período de uso.

15 **Descripción de la invención:**

20 Los inventores han encontrado sorprendentemente que un TTS para la administración de buprenorfina que comprenda una capa adhesiva que comprenda un polímero acrílico reticulado y un polímero acrílico no reticulado y que comprenda además un mejorador de la penetración que comprenda un cetoácido resuelve los problemas anteriores. Tal TTS es particularmente útil para proporcionar un nivel constante del ingrediente activo en plasma sanguíneo y un aporte de fármaco continuo durante más de tres días (> 72 h) y preferiblemente más de cuatro días (> 96 h) mientras que al mismo tiempo proporciona un poder adhesivo óptimo y mayor comodidad al paciente durante todo el período de uso.

Los susodichos objetivos se han resuelto así sorprendentemente en la presente invención mediante el suministro de un sistema terapéutico transdérmico que comprende

- 25 1) opcionalmente una capa de soporte,
- 2) al menos una capa adhesiva que contiene fármaco que contiene una composición de aporte transdérmico de fármaco que comprende
- i. de 1 a 20% en peso de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, basado en el peso total de la composición,
- 30 ii. un componente adhesivo, que preferiblemente forma una masa amorfa, que comprende un polímero acrílico reticulado y un polímero acrílico no reticulado en una relación de 10 a 90 partes en peso a 90 a 10 partes en peso,
- y
- iii. de 1 a 50% en peso de un mejorador de la penetración, basado en el peso total de la composición, que comprende un cetoácido,
- 35 3) opcionalmente al menos una capa adhesiva adicional, y
- 4) también opcionalmente, una cubierta de separación.

En realizaciones preferidas, la composición de aporte transdérmico de fármaco comprende además un solubilizador y/o adherente.

40 La presente invención se refiere además a un método para producir un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa de soporte, al menos una capa adhesiva y una cubierta de separación, que comprende las etapas de

- 1) preparar una solución que comprende
- a. buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- b. un polímero acrílico reticulable,

c. un polímero acrílico no reticulable,

d. un mejorador de la penetración, y

e. opcionalmente uno o más de un solubilizador o adherente,

2) revestir la solución sobre la capa de soporte o sobre la cubierta de separación,

5 3) secar el revestimiento para formar la al menos una capa adhesiva, y

revestir la al menos una capa adhesiva con la cubierta de separación o la capa de soporte.

La presente invención se refiere además a un TTS obtenible mediante el método según esta invención.

El sistema terapéutico transdérmico de la presente invención es útil como analgésico, en particular para tratar a un paciente que sufre dolor agudo o crónico.

10 **Descripción detallada de la invención:**

La presente invención proporciona un TTS para el aporte transdérmico de buprenorfina. Típicamente, el TTS de la invención es un sistema de varias capas que comprende al menos una capa adhesiva que contiene fármaco. La capa adhesiva que contiene fármaco comprende o consiste en una composición de aporte transdérmico de fármaco que comprende como ingrediente activo buprenorfina o un análogo de buprenorfina. La composición de aporte transdérmico de fármaco comprende además un componente adhesivo de un polímero acrílico reticulado y uno no reticulado y un mejorador de la penetración que comprende un cetoácido.

En una realización preferida de la invención el componente adhesivo forma una masa amorfa. El término "amorfo" con respecto al componente adhesivo significa que el componente adhesivo está libre de partículas de polímero acrílico. Así, el componente adhesivo forma típicamente una masa homogénea. El término "partículas de polímero" según la presente invención no se refiere a la esfera formada debido al movimiento de moléculas de polímero, comúnmente denominada radio de giro. Preferiblemente, el componente adhesivo no contiene partículas de polímero de un diámetro mediano de más de 10 µm o preferiblemente más de 1 µm. Más preferiblemente, el componente adhesivo está libre de partículas de polímero de un diámetro mediano de más de 500 nm, aún más preferiblemente, más de 200 nm, lo más preferiblemente 50 nm o más. El tamaño de las partículas de polímero se puede medir mediante microscopio óptico para partículas de polímero que tienen un tamaño de partícula de más de 500 nm y microscopio electrónico de barrido o microscopio electrónico de transmisión para partículas que tienen un tamaño de partícula de 50 nm a 500 nm.

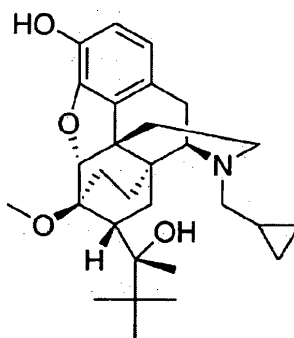
El componente adhesivo amorfo está formado generalmente por una solución de un polímero acrílico reticulable y uno no reticulable. En dicha solución los monómeros acrílicos típicamente están completamente disueltos bajo inspección visual. Así, la solución está libre de partículas de polímero no disueltas. Más preferiblemente, todos los ingredientes de la solución están completamente disueltos, y por lo tanto forman una solución homogénea.

Así, en el método para producir un TTS de la presente invención que se describe con detalle más adelante, la solución que comprende el fármaco forma una capa adhesiva después del revestimiento y el secado. Allí, la capa adhesiva forma preferiblemente una masa amorfa. Entonces, dicha masa amorfa típicamente está libre de partículas de polímero discretas. En contraste con esta invención, cuando se seca una dispersión o emulsión acuosa o no acuosa, tal como se describe en EP 0 819 438 A2, el polímero forma una masa coalescente de partículas de polímero observables.

En una realización preferida adicional, se describe que la capa adhesiva que contiene fármaco forma una masa sólida o semisólida, que tiene preferiblemente propiedades viscoelásticas. La viscoelasticidad, en el contexto de la presente invención, significa que la matriz adhesiva que contiene fármaco tiene la propiedad de materiales que exhiben características tanto viscosas como elásticas cuando sufren deformación. Los materiales viscosos resisten el flujo y el alargamiento por cizallamiento linealmente con el tiempo cuando se aplica un esfuerzo. Los materiales elásticos se alargan instantáneamente cuando se estiran e igual de rápidamente vuelven a su estado original una vez que se retira el esfuerzo. Los materiales viscoelásticos tienen elementos de ambas propiedades y, como tales, exhiben alargamiento dependiente del tiempo. La viscosidad es el resultado de la difusión de átomos o moléculas dentro de un material amorfo.

Buprenorfina:

Buprenorfina se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula:



que tiene la nomenclatura de la IUPAC de (2S)-2-[-(-)-(5R,6R,7R,14S)-9a-ciclopropilmetil-4,5-epoxi-6,14-etano-3-hidroxi-6-metoximorfinan-7-il)-3,3-dimetilbutan-2-ol.

5 El término "buprenorfina", según se usa en esta invención, comprende además análogos de buprenorfina tales como sales de buprenorfina, buprenorfina en su forma básica o en su forma ácida. Preferiblemente, la buprenorfina se usa en su forma básica (base de buprenorfina). Sales de buprenorfina incluyen, pero no se limitan a, sales tales como el hidrocloreuro, sulfato, fosfato o sus diversas sales de ácidos orgánicos tales como maleato, succinato, mesilato y tosilato.

10 El ingrediente activo buprenorfina está contenido en la composición de aporte transdérmico de fármaco en una cantidad de 1 a 20% en peso basado en el peso total de la composición. Una cantidad de menos de 1% no es suficiente para inducir analgesia mientras que una cantidad de más de 20% habitualmente no se puede disolver en la composición e incrementa más el riesgo de toxicomanía debido a la alta concentración del fármaco en la capa adhesiva. Preferiblemente, el ingrediente activo está contenido en la composición de aporte transdérmico de fármaco en una cantidad de 5 a 15% en peso, lo más preferiblemente aproximadamente 10% en peso basado en el peso total de la composición.

Polímero acrílico:

La composición de aporte transdérmico de fármaco de la presente invención comprende además un componente adhesivo. El componente adhesivo comprende un polímero acrílico reticulado y uno no reticulado, que se forman durante la reticulación de un componente adhesivo que comprende un polímero acrílico no reticulado y uno reticulado.

25 El polímero acrílico de la capa adhesiva que contiene fármaco es para proveer al TTS de propiedades adhesivas, permite así la adhesión del TTS a la piel de un paciente. En una realización preferida, un adhesivo piezosensible (PSA) forma la capa adhesiva. Un adhesivo piezosensible es un adhesivo que se adhiere a la mayoría de los sustratos, tales como la piel de un paciente, con la presión y generalmente permanece adherente durante todo el período de uso del PSA.

30 La composición de aporte de fármaco comprende el polímero acrílico reticulado y el polímero acrílico no reticulado en una relación de reticulado : no reticulado de 90 : 10 a 10 : 90 partes en peso, preferiblemente en una relación de 85 : 15 a 50 : 50 partes en peso, algo más preferiblemente en una relación de 80 : 20 a 60 : 40 partes en peso, y más preferiblemente en una relación de 78 : 22 a 65 : 35 partes en peso, aún más preferiblemente entre 76 : 24 y 67 a 33 partes en peso, lo más preferiblemente en una relación de aproximadamente 70 : 30 partes en peso.

35 El componente adhesivo está formado por una composición adhesiva que comprende un polímero acrílico no reticulado y uno reticulado, en la que el copolímero acrílico reticulado se reticula mediante un procedimiento como el descrito más adelante. En los métodos para preparar la capa adhesiva del TTS según esta invención, se prefiere que el polímero acrílico reticulado se reticule completamente. Por consiguiente, se considera que la susodicha relación de polímero acrílico reticulado : no reticulado presente en el componente adhesivo formado durante la reticulación en la presente invención es igual a la relación de polímero acrílico reticulado : no reticulado antes de la reticulación.

40 Disolventes adecuados para preparar una solución/dispersión de los polímeros acrílicos incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos tales como etanol, acetato de etilo, 2-propanol, heptano, hexano, metanol, tolueno, 2,4-pentanodiona y mezclas de los mismos.

Polímero acrílico reticulado:

El polímero acrílico reticulado se obtiene reticulando un polímero acrílico reticulado. En una realización preferida, el

- polímero acrílico reticulable es un polímero acrílico autorreticulable, comúnmente también denominado polímero acrílico autocurable. El polímero acrílico reticulable contiene grupos reactivos tales como grupos ácidos reactivos, que toman parte en una reacción de reticulación para reticular el polímero acrílico reticulable (curable). Según esto, el polímero acrílico reticulable podría contener monómeros funcionales y, adicionalmente, monómeros no funcionales. En caso de que el polímero reticulable se prepare a partir de monómeros no funcionales, se requiere copolimerizar los monómeros no funcionales con uno o más monómeros que contienen un grupo funcional (monómeros funcionales), lo que permite que el polímero acrílico tome parte en una reacción de reticulación.
- Un monómero funcional en el contexto de la presente invención se refiere habitualmente a un monómero polimerizable que contiene un grupo funcional. Un grupo funcional puede ser un grupo reactivo, que permite que el monómero tome parte en una reacción de reticulación. En la reacción de reticulación, el grupo funcional reacciona con otro grupo funcional para formar un enlace químico. Un grupo funcional incluye, pero no se limita a, un grupo carboxi, un grupo epoxi y un grupo hidroxilo.
- El polímero acrílico reticulado es preferiblemente un copolímero acrílico reticulado, que incluye, pero no se limita a, copolímeros aleatorios, lineales o ramificados.
- El polímero acrílico reticulado que se va a usar en la capa adhesiva que contiene fármaco de la presente invención se puede obtener, por ejemplo, usando un éster alquílico de ácido (met)acrílico, que se usa comúnmente en adhesivos de polímero acrílico, como el componente monomérico principal y copolimerizándolo con un monómero funcional. Generalmente, dentro de esta solicitud el término ácido (met)acrílico se refiere a ácido acrílico o ácido metacrílico.
- Ejemplos del éster alquílico de ácido (met)acrílico incluyen ésteres alquílicos de ácido (met)acrílico que tienen grupos alquilo C₄₋₁₃ lineales o de cadena ramificada tales como butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y tridecilo, y se pueden usar uno o más ésteres alquílicos de ácido (met)acrílico.
- Además, el éster alquílico de ácido (met)acrílico no está particularmente limitado a los ejemplos anteriores, y un éster alquílico de ácido (met)acrílico que tiene un grupo alquilo lineal o de cadena ramificada de 1 a 13 átomos de carbono o un éster alquílico de ácido (met)acrílico que tiene un grupo alquilo lineal o de cadena ramificada de 14 o más átomos de carbono se puede usar en combinación con un éster alquílico de ácido (met)acrílico que tiene un grupo alquilo lineal o de cadena ramificada de 4 a 13 átomos de carbono. Ejemplos del monómero copolimerizable adicional con estos ésteres alquílicos de ácido (met)acrílico incluyen monómeros funcionales y monómeros vinílicos.
- Ejemplos de los monómeros funcionales copolimerizables incluyen un monómero que contiene grupos carboxilo tal como ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico y ácido crotónico, un monómero que contiene grupos sulfoxilo tal como ácido estirenosulfónico, ácido alilsulfónico, (met)acrilato de (met)sulfopropilo, ácido (met)acriloiloxinaftalenosulfónico y ácido acrilamidometilpropanosulfónico, un monómero que contiene grupos hidroxilo tal como éster hidroxietílico de ácido (met)acrílico y éster hidroxipropílico de ácido (met)acrílico, un éster alcoxialquílico de ácido (met)acrílico tal como éster metoxietílico de ácido (met)acrílico y éster etoxietílico de ácido (met)acrílico, un éster de ácido (met)acrílico que contiene grupos alcoxi (u óxido que se liga a la cadena lateral) tal como éster tetrahidrofurfurílico de ácido (met)acrílico, éster metoxietilenglicólico de ácido (met)acrílico, éster metoxidietilenglicólico de ácido (met)acrílico y éster metoxipolietilenglicólico de ácido (met)acrílico, y (met)acrilonitrilo. Estos monómeros se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más para efectuar la copolimerización.
- Ejemplos del monómero vinílico incluyen un éster vinílico tal como acetato de vinilo y propionato de vinilo, y un monómero vinílico que tiene un heteroanillo que contiene átomos de nitrógeno tal como N-vinil-2-pirrolidona, metilvinilpirrolidona, vinilpiridina, vinilpiperidona, vinilpirimidina, vinilpiperacina, vinilpiracina, vinilpirrol, vinilimidazol, vinilcaprolactama y viniloxazol. Estos monómeros también se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más para efectuar la copolimerización.
- Un tipo o dos o más tipos de los monómeros funcionales y monómeros vinílico se pueden copolimerizar con el éster alquílico de ácido (met)acrílico, y es deseable usar un monómero que contiene grupos carboxilo, un monómero que contiene grupos hidroxilo, un éster alcoxialquílico de ácido (met)acrílico o un éster (met)acrílico que contiene grupos alcoxi (u óxido que se liga a la cadena lateral) como el componente de copolimerización en la polimerización, debido a que tienen grupos funcionales que se convierten en puntos de reticulación en el momento del tratamiento de reticulación. Preferiblemente, el monómero funcional es un monómero que contiene grupos carboxilo o un monómero que contiene grupos hidroxilo. Por otra parte, el componente de copolimerización puede mejorar la fuerza cohesiva incrementando la temperatura de transición vítrea del polímero acrílico. Además, cuando se tiene en cuenta la mejora de la fuerza cohesiva y la solubilidad del fármaco, es deseable usar en la copolimerización ésteres vinílicos o monómeros vinílicos que tengan un heteroanillo que contiene átomos de nitrógeno.
- En una realización preferida, el polímero acrílico reticulado se obtiene a partir de uno o más monómeros que

comprenden un éster alquílico de ácido (met)acrílico, un monómero funcional que comprende un grupo carboxi, un grupo epoxi y/o un grupo hidroxilo, opcionalmente un éster vinílico, o mezclas de los mismos.

El éster alquílico de ácido (met)acrílico se selecciona preferiblemente de acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo y/o metacrilato de metilo.

- 5 El monómero funcional se selecciona preferiblemente de ácido acrílico, ácido metacrílico, éster hidroxialquílico de ácido (met)acrílico, acrilato de 2-hidroxietilo y/o metacrilato de glicidilo.

El éster vinílico se selecciona preferiblemente de n-vinilpirrolidona y/o acetato de vinilo.

- 10 El polímero acrílico reticulado se obtiene lo más preferiblemente a partir de monómeros seleccionados de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de glicidilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, n-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o mezclas de los mismos. En caso de que el polímero acrílico reticulado se obtenga a partir de los monómeros no funcionales preferidos listados anteriormente, se requiere que estos monómeros se copolimericen con uno o más de un monómero funcional, preferiblemente ácido acrílico y/o acetato de vinilo.

- 15 En una realización preferida de la invención, el polímero acrílico reticulado está presente en la composición de aporte transdérmico de fármaco en una cantidad de 5 a 60, preferiblemente de 20 a 50, más preferiblemente de 30 a 40% en p., preferiblemente menos de 40% en p., basado en el peso total de la capa adhesiva de fármaco.

- 20 En una realización preferida, el polímero acrílico reticulado consiste en de 1 a 15% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 5% en p., de ácido acrílico, de 5 a 25% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 15% en p., de acrilato de butilo, de 60 a 90% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 75% en p., de acrilato de 2-etilhexilo y de 1 a 15% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 5% en p., de acetato de vinilo, basado en el peso total de los monómeros.

- 25 En otra realización preferida, el polímero acrílico reticulado consiste en de 50 a 75% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 68% en p., de acrilato de 2-etilhexilo, menos de 5% en p., lo más preferiblemente menos de 1% en p., de metacrilato de glicidilo, de 1 a 15% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 5% en p., de acrilato de 2-hidroxietilo y de 15 a 40% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 27% en p., de acetato de vinilo, basado en el peso total de los monómeros.

- 30 En otra realización preferida, el polímero acrílico reticulado consiste en de 0,1 a 10% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 3% en p., de ácido acrílico, de 65 a 90% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 79% en p., de acrilato de 2-etilhexilo y de 10 a 30% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 19% en p., de acetato de vinilo, basado en el peso total de los monómeros.

Reticulación

La reacción de reticulación para la preparación de un polímero acrílico reticulado a partir de un polímero reticulable se puede efectuar llevando a cabo un tratamiento de reticulación físico y/o químico.

- 35 En el tratamiento físico, preferiblemente se aplica irradiación, radiación que puede ser calor, rayos ultravioleta o un haz de electrones. En el tratamiento de reticulación químico preferiblemente se usa un agente de reticulación. El agente de reticulación se puede seleccionar de un isocianato trifuncional, un alcoholato metálico comprendido por titanio o aluminio o un compuesto de quelato metálico. Agentes de reticulación preferidos incluyen acetilacetato de aluminio y poli(titanato de butilo), lo más preferiblemente poli(titanato de butilo). La cantidad del agente de reticulación, que se puede usar en la reacción de reticulación química, es preferiblemente de 0,01 a 2,0 partes en peso basado en 100 partes en peso del polímero acrílico reticulable.

- 45 Lo más preferiblemente, la reticulación se consigue usando un polímero acrílico autorreticulable, que se puede reticular al secar la solución adhesiva que comprende el polímero acrílico reticulable y el no reticulable. El término secado se refiere generalmente a un procedimiento en el que la solución de polímero acrílico se expone a temperatura ambiente o temperatura elevada para retirar los disolventes. Con respecto a los polímeros acrílicos más preferidos tales como los polímeros DURO-TAK® (National Starch and Chemical), estos polímeros se describen habitualmente como autorreticulables o autocurables. Cuando se usan estos polímeros, la reticulación se produce preferiblemente como resultado del procedimiento de secado, así mediante la retirada del disolvente. Además, cuando la solución de polímero se seca a temperatura elevada, la reticulación no se podría completar inmediatamente después del procedimiento de secado debido a la presencia de disolvente residual. En tal caso, la reticulación puede continuar hasta que el disolvente se haya retirado completamente. Cuando se expone el adhesivo de acrilato a temperatura ambiente, la reticulación puede continuar así durante unos pocos días, tal como hasta de 3 a 7 días, hasta que se complete la reticulación.

5 En el caso preferido en el que la reticulación se realiza secando el polímero acrílico, la temperatura de secado es habitualmente de 20°C a 150°C, más preferiblemente de 25°C a 125°C, lo más preferiblemente de 30°C a 110°C. El secado se realiza generalmente hasta que el disolvente se retira completamente, típicamente durante de 1 a 180 min., preferiblemente durante de 5 a 150 min., lo más preferiblemente durante de 10 a 120 min. En realizaciones preferidas adicionales, el secado se consigue a una temperatura de 30°C a 100°C durante de 30 a 120 min. o a una temperatura de 100°C a 130°C durante de 5 a 30 min.

10 En una realización preferida adicional de la invención, el secado se realiza con temperatura creciente. Por ejemplo, el secado se puede realizar incrementando la temperatura por etapas, preferiblemente en dos o tres etapas, tal como secando inicialmente a de 20°C a 50°C, a continuación incrementando la temperatura hasta aproximadamente de 50°C a 90°C y finalmente hasta de 80°C a 120°C. Generalmente, el secado se puede conseguir en un canal de secado, preferiblemente exponiendo la solución adhesiva a una corriente de aire caliente, teniendo el aire las temperaturas que se describen anteriormente.

En la presente invención, una combinación de dos o más de los susodichos métodos de reticulación se pueden usar simultáneamente o posteriormente.

15 Polímero acrílico no reticulado:

El polímero acrílico no reticulado es preferiblemente un copolímero acrílico no reticulado e incluye, pero no se limita a, copolímeros aleatorios, lineales o ramificados. El polímero acrílico no reticulado no comprende grupos funcionales que tomen parte en una reacción de reticulación y así se puede describir como un polímero acrílico no reactivo o un polímero que no se cura.

20 En el contexto de la presente invención el término polímero acrílico "no reticuable" y "no reticulado" se puede usar de forma intercambiable. El término "polímero acrílico no reticuable" se usa generalmente para un polímero acrílico que no tomará parte en una reacción de reticulación, incluso en presencia de un iniciador de la reticulación o cuando se apliquen condiciones de reticulación apropiadas. El término "polímero acrílico no reticulado" se usa generalmente en la presente invención para un polímero acrílico que está incluido en una mezcla de polímeros en la que se ha producido una reacción de reticulación, sin afectar al acrilato no reticulado.

25 El polímero acrílico no reticulado que se va a usar en la capa adhesiva que contiene fármaco de la presente invención se puede obtener, por ejemplo, usando un éster alquílico de ácido (met)acrílico, que se usa comúnmente en adhesivos de polímero acrílico, como el componente monomérico principal y copolimerizándolo con un monómero o monómeros no funcionales adicionales como los listados bajo polímeros reticulados.

30 En una realización preferida, el polímero acrílico no reticulado se obtiene a partir de monómeros que comprenden un éster alquílico de ácido (met)acrílico, opcionalmente una n-alquilacrilamida, preferiblemente una n-alquil(lineal o ramificado)-acrilamida que tiene de 1 a 12 átomos de carbono tal como dimetil(met)acrilamida, terc-octilacrilamida o n-butilacrilamida, y además opcionalmente un éster vinílico, o mezclas de los mismos.

35 Lo más preferiblemente, el polímero acrílico no reticulado se obtiene polimerizando monómeros seleccionados de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, acrilato de vinilo, acrilato de metilo, t-octilacrilamida, metacrilato de metilo o mezclas de los mismos.

Típicamente, el polímero acrílico no reticulado está presente en la composición de aporte de fármaco en una cantidad de 1 a 40, preferiblemente de 5 a 25, más preferiblemente de 10 a 20% en p., basado en la cantidad total de la composición de aporte de fármaco.

40 En una realización preferida adicional, el polímero acrílico no reticulado es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, t-octilacrilamida y metacrilato de metilo.

45 Preferiblemente, el polímero acrílico no reticulado es un copolímero aleatorio que consiste en de 20 a 45% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 32% en p., de acrilato de 2-etilhexilo, de 20 a 45% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 32% en p., de acrilato de butilo, de 10 a 35% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 20% en p., de t-octilacrilamida y de 5 a 25% en p., lo más preferiblemente aproximadamente 15% en p., de metacrilato de metilo, todos los porcentajes en peso basados en el peso total de los monómeros.

La reacción polimérica para producir el polímero acrílico no reticulado se inicia preferiblemente mediante azobisisobutironitrilo. Los monómeros residuales se pueden eliminar mediante peroxipivalato de t-amilo.

50 Niveles residuales de monómeros de partida en el producto de polímero acrílico no reticulado son preferiblemente 1.000 ppm o menos por monómero.

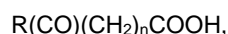
Mejorador de la penetración:

5 La composición de aporte transdérmico de fármaco de esta invención comprende además uno o más de un mejorador de la penetración. Puesto que la piel presenta una barrera sustancial para la entrada al cuerpo de sustancias extrañas, la técnica ha encontrado que la barrera para el aporte transdérmico de un ingrediente activo a través de la piel se puede vencer o reducir incorporando excipientes al vehículo que mejoran la velocidad a la que el ingrediente activo, es decir, el fármaco, pasa, es decir, penetra, a través de la piel. El término "mejora" o "mejora de la penetración" significa un incremento en la permeabilidad de una membrana biológica, tal como la piel, a un fármaco, a fin de incrementar la velocidad a la que el fármaco atraviesa la membrana y acelerar el aporte de fármaco.

10 Una cantidad eficaz de mejorador de la penetración proporciona una permeabilidad incrementada a través de la membrana, tal como una permeabilidad incrementada a través de la piel, y así proporciona una velocidad de administración y una cantidad de fármaco aportado a través de la piel incrementadas. El término "mejorador de la penetración" se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias.

15 Se encontró sorprendentemente en la presente invención que un mejorador de la penetración que comprende un cetoácido tal como ácido 4-oxopentanoico o ácido 5-oxohexanoico es particularmente adecuado para mejorar la permeabilidad a través de la piel y, al mismo tiempo, retiene la adherencia de la composición adhesiva para asegurar la adhesión del TTS a lo largo de todo el período de uso. Por lo tanto, la combinación de la composición adhesiva que contiene el mejorador de la penetración según esta invención proporciona una liberación de fármaco mejorada sin reducir significativamente la adherencia de la composición adhesiva.

20 El mejorador de la penetración de la presente invención comprende al menos un cetoácido. Preferiblemente, el cetoácido está representado por la fórmula general



en la que R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal, lo más preferiblemente metilo, y n es de 1 a 6, preferiblemente 2 o 3.

25 Cetoácidos particularmente preferidos se seleccionan de ácido 4-oxopentanoico (ácido levulínico) y/o ácido 5-oxohexanoico. En la realización más preferida, el mejorador de la penetración es ácido 4-oxopentanoico.

30 En una realización preferida adicional, la composición de aporte transdérmico de fármaco de esta invención comprende una mezcla de dos o más mejoradores de la penetración, en la que al menos uno de los mejoradores de la penetración es un cetoácido como el descrito anteriormente. El uno o más mejoradores de la penetración adicionales no están particularmente limitados pero se seleccionan preferiblemente de alquilmetilsulfóxidos, preferiblemente decilmetilsulfóxido, dimetilsulfóxido; ácidos grasos saturados tales como ácido adipínico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, y ésteres alquílicos de los mismos tales como éster monoetílico de ácido adipínico; ácidos grasos insaturados tales como ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmitoleico, y ésteres alquílicos de los mismos, preferiblemente oleato de oleílo; alcoholes grasos saturados tales como alcohol mirístico, alcohol laurílico, alcohol estearílico, alcohol palmítico y alcohol cetílico; alcoholes grasos insaturados tales como alcohol oleílico, alcohol palmitoleílico, alcohol elaidílico, alcohol linoleílico y alcohol linolenílico; azociclo-alcan-2-onas, preferiblemente 1-dodecilazocicloheptan-2-ona; pirrolidonas tales como 2-pirrolidona, alquil-2-pirrolidona y N-metilpirrolidona; glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicoles, glicerol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, dietilenglicol y trietilenglicol; alcoholes, preferiblemente etanol, alcohol isopropílico, ciclohexanol; dietiltoluidina; alcohol tetrahidrofurfurílico; dimetilformamida; dimetilacetamida; 2,2,2-tricloroetanol; 2,2,2-trifluoroetanol; urea; ácido salicílico; éter monometílico de etilenglicol; N,N-dialquilhidroxilamina; 1,2-isopropilidenglicerol; N,N-dialquilnicotinamida; alquilaminoóxido; hialuronidasa; miristato de isopropilo; monooleato de sacarosa; lecitinas; tensioactivos no iónicos; ácido cólico; y derivados de los mismos.

45 Mejoradores de la penetración preferidos son diácidos tales como ácido adipínico o ácido glutárico, sus ésteres monoetílicos tales como éster monoetílico de ácido adipínico o éster monometílico de ácido glutárico. Mejoradores de la penetración preferidos adicionales son ésteres alquílicos de ácido graso de ácidos grasos saturados y/o insaturados, que contiene cada uno de 8-18 átomos de carbono, tales como palmitato de isopropilo, oleato de oleílo (Cetiol®) o miristato de isopropilo. En una realización preferida adicional, el mejorador de la penetración es una mezcla de ácido levulínico y oleato de oleílo.

50 El mejorador de la penetración está contenido en la composición de aporte transdérmico de fármaco en una cantidad de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 15 a 35% en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida de esta invención, la composición de aporte transdérmico de fármaco contiene de 1 a

20% en p., más preferiblemente de 5 a 15% en p., de ácido levulínico y de 5 a 30% en p., más preferiblemente de 10 a 20% en p., de oleato de oleilo.

Adherente:

- 5 La composición de aporte transdérmico de fármaco puede comprender opcionalmente uno o más adherentes. Tales adherentes incrementan la adhesividad de la capa adhesiva. Adherentes que se pueden usar en el agente de aporte transdérmico según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, adherentes seleccionados de polibutenos; aceites minerales; polisiloxanos; resinas elastoméricas y poliméricas; resinas basadas en terpeno tales como las procedentes de β -pinas; resinas aromáticas, alifáticas y alquilaromáticas; resinas de melamina-formaldehído; resinas fenólicas; alcohol hidroabietílico; resinas de madera, preferiblemente resinas de colofonia; o mezclas de los mismos.
- 10 El adherente más preferido es un éster de resina de madera tal como éster de colofonia, que puede estar hidrogenado. La resina de colofonia hidrogenada está disponible comercialmente bajo la marca comercial Foral®.

El adherente está contenido preferiblemente en la composición de aporte transdérmico de fármaco en una cantidad de 1 a 30% en peso, preferiblemente de 5 a 20% en peso, basado en el peso total de la composición.

Solubilizador y aditivos:

- 15 La composición de aporte transdérmico de fármaco puede comprender ingredientes adicionales tales como solubilizadores, excipientes, diluyentes, emolientes, plastificantes, antiirritantes, opacificadores, cargas, así como otros componentes o aditivos que se formulan comúnmente como una composición de aporte transdérmico de fármaco.

- 20 La composición de aporte transdérmico de fármaco puede comprender así constituyentes tales como solubilizadores. Típicamente, la función del solubilizador es tal que actúa como un inhibidor de la cristalización y/o que incrementa la estabilidad mecánica del sistema terapéutico transdérmico. Tales solubilizadores incrementan adicionalmente la solubilidad del agente farmacéuticamente activo en la composición de aporte transdérmico de fármaco.

- 25 En una realización preferida de la invención, el solubilizador está presente en la composición de aporte transdérmico de fármaco en una cantidad de 1 a 30% en peso, preferiblemente de 5 a 15% en peso, basado en el peso total de la composición.

- 30 Solubilizadores que se pueden usar en la composición de aporte transdérmico de fármaco del sistema terapéutico transdérmico según la presente invención incluyen pero no se limitan a polivinilpirrolidonas solubles como las disponibles comercialmente bajo la marca comercial Kollidon®. Una polivinilpirrolidona soluble se obtiene generalmente mediante polimerización por radicales de N-vinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona soluble también se conoce como povidona, povidonum, polividona, poli(1-vinil-2-pirrolidona) y PVP.

Preferiblemente, el solubilizador es una polivinilpirrolidona (preferiblemente no reticulada) que tiene un peso molecular medio en peso M_w de 1.000 a 3.000.000, más preferiblemente de 100.000 a 2.000.000, lo más preferiblemente de 1.000.000 a 1.500.000 según se mide mediante dispersión de luz.

- 35 El peso molecular de la polivinilpirrolidona (povidona) se expresa habitualmente como el valor K. La polivinilpirrolidona de la presente invención tiene preferiblemente un valor K de 10 a 100, lo más preferiblemente de 80 a 95.

- 40 Ejemplos adicionales de tales solubilizadores incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina tales como ciclodextrinas sustituidas; 2-(2-etoxietoxi)etanol, urea, 2-metilprop-2-enoato de metilo, neohesperidina, alcoholes y polioles tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, octildecanol, octildodecanol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico); hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa; éteres de polietilenglicoles (PEG) que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6.000, tales como alcohol tetrahidrofurfurílico-PEG-éter (glicofuro) o metoxi-PEG; amidas tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres, tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de acetil-trietilo, citrato de acetil-tributilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, γ -butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizadores conocidos en la técnica, tales como Eudragit® E100, dimetilacetamida, dimetilisorbida, N-metilpirrolidonas, monoctanoína, éter monoetílico de dietilenglicol, y agua. Las mezclas de solubilizadores también están dentro del alcance de la invención.
- 50

5 Solubilizadores preferidos incluyen triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxiethylpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, glicofurol, éter monoetilico de dietilenglicol, propilenglicol, dimetilisorbida y polivinilpirrolidona. Solubilizadores particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, polietilenglicol, glicofurol, propilenglicol y polivinilpirrolidona, lo más preferiblemente polivinilpirrolidona.

10 La composición de aporte que contiene fármaco también puede comprender cargas. Cargas que se pueden usar en la composición de aporte transdérmico de fármaco según la presente invención incluyen pero no se limitan a dióxido de silicio, óxidos metálicos tales como dióxido de titanio o dióxido de cinc, talco, silicatos tales como silicato magnésico o silicato de aluminio, estearatos tales como estearato de cinc, polietileno, poliestireno y mezclas de los mismos.

Las cargas pueden estar contenidas en la composición de aporte que contiene fármaco en una cantidad de 0 a 30% en p., preferiblemente de 5 a 20% en peso, basado en el peso total de la composición.

Sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS):

15 Un sistema terapéutico transdérmico según la presente invención comprende típicamente una capa de soporte, una capa adhesiva que contiene fármaco y una cubierta de separación. La capa adhesiva que contiene fármaco comprende o consiste en una composición de aporte transdérmico de fármaco. En una realización preferida, la capa adhesiva que contiene fármaco consiste en la composición de aporte transdérmico de fármaco. La capa o las capas que contienen fármaco habitualmente son autoadhesivas y pueden estar revestidas adicionalmente con una o más capa o capas adhesivas adicionales. Los sistemas terapéuticos transdérmicos de la presente invención se denominan a menudo sistemas terapéuticos transdérmicos controlados por matriz o TTS de matriz.

20 El TTS de la presente invención comprende típicamente una capa de soporte, que habitualmente es impermeable para el agente farmacéuticamente activo. El TTS de la presente invención puede comprender además una o más capas adhesivas que contienen fármaco adicionales. El TTS puede comprender además una o más capas adhesivas adicionales, que no contienen un ingrediente activo. La capa o las capas adhesivas pueden formar así una o más capas separadas o ser parte de la capa o las capas que contienen fármaco. Sobre la cara que es opuesta a la capa de soporte el TTS comprende generalmente una cubierta de separación tal como una cubierta de separación despegable.

Preferiblemente, la capa adhesiva que contiene fármaco, por una cara, está fijada a la capa de soporte, y, por otra cara, a la cubierta de separación proporcionando así un diseño de varias capas.

30 Capa de soporte:

La capa de soporte típicamente es impermeable al fármaco u otros excipientes. Así, la capa de soporte está hecha generalmente de un material que es impermeable al agente farmacéuticamente activo y otros excipientes de la capa de matriz. La capa de soporte sirve como una cobertura protectora para la capa de matriz y proporciona una función de apoyo. La capa de soporte puede estar formada de modo que sea esencialmente del mismo tamaño que la capa de matriz que contiene el agente farmacéuticamente activo. La capa de soporte puede ser de cualquier grosor apropiado que proporcione las funciones protectora y de apoyo deseadas. Un grosor adecuado es de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 300 µm. Más específicamente, el grosor es menor de aproximadamente 150 µm, todavía más específicamente, es menor de aproximadamente 100 µm, y lo más específicamente, el grosor es menor de aproximadamente 50 µm. El grosor también es preferiblemente mayor de 5 µm, más preferiblemente mayor de 10 µm.

45 Ejemplos de materiales adecuados para elaborar la capa de soporte son películas de acrilato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, copolímero de acrilonitrilo-(metacrilato de metilo), copolímero de acrilonitrilo, etileno-acrilato de etilo, etileno-acrilato de metilo, etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo, polímero de etileno-alcohol vinílico, ionómeros, nailon (poliamida), copolímero de nailon (poliamida), polibutileno, policarbonato, poliéster, poli(tereftalato de etileno), copolímero de poliéster termoplástico, copolímero de polietileno (alta densidad), polietileno (alto peso molecular, alta densidad), polietileno (peso molecular intermedio, alta densidad), polietileno (lineal, baja densidad), polietileno (baja densidad), polietileno (densidad media), poli(óxido de etileno), poliimida, polipropileno, polipropileno (revestido), polipropileno (orientado), poliestireno, poliuretano, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno) y/o estireno-acrilonitrilo. Está dentro de la presente invención que tales películas puedan estar metalizadas o pigmentadas. Materiales preferidos para la fabricación de la capa de soporte son poliuretano, polímero de etileno-alcohol vinílico y poliéster.

Cubierta de separación:

La cubierta de separación, que preferiblemente es una cubierta de separación despegable, es para proteger el

adhesivo, que media en la unión del sistema terapéutico transdérmico al sujeto al que se aplica el TTS. Así, la cubierta de separación se retira del sistema de aporte transdérmico antes de la aplicación al sujeto.

5 Las cubiertas de separación pueden estar formadas de poliéster, polietileno, polipropileno, polisiloxano, p. ej. con un revestimiento fluorosiliconizado, poliacrilato, etileno-acetato de vinilo, poliuretano, poliisobuteno o papel. Preferiblemente, el papel está revestido con silicona y/o polietileno. En una realización, se usa una lámina que consiste en poli(tereftalato de etileno), en donde, preferiblemente, una cara de tal lámina está siliconizada. Típicamente, el grosor de tal cubierta de separación es de 50 a 100 μm , preferiblemente de 60 a 80 μm . Además, se puede usar una combinación de cualquiera de los materiales anteriores en la preparación de la cubierta de separación. La cubierta de separación preferiblemente también comprende un adhesivo, que puede ser uno como los definidos en la presente memoria.

Fabricación:

15 El TTS según la presente invención se puede fabricar preparando una solución de los ingredientes que se describen anteriormente, revistiendo la solución sobre la cubierta de separación, secando el revestimiento para formar la capa adhesiva, y a continuación opcionalmente revistiendo la capa adhesiva con una capa de soporte. Las características que se describen anteriormente para el sistema terapéutico transdérmico y la composición de aporte que contiene fármaco también se aplican a la fabricación de un TTS según la presente invención

20 En el método de fabricación según la presente invención, la composición de aporte transdérmico de fármaco que forma la capa adhesiva que contiene fármaco se prepara generalmente en una primera etapa mezclando un polímero acrílico no reticulable, un polímero acrílico reticulable, buprenorfina y opcionalmente uno o más de un solubilizador, un mejorador de la penetración, un adherente o un aditivo adicional en un disolvente apropiado. A continuación, los ingredientes se mezclan, por ejemplo agitando mecánicamente la mezcla. La agitación se lleva a cabo preferiblemente hasta que los polímeros acrílicos están completamente disueltos bajo inspección visual. En una realización preferida adicional todos los ingredientes están completamente disueltos bajo inspección visual. Así, la solución de los ingredientes se puede denominar una solución homogénea.

25 Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos tales como etanol, acetato de etilo, 2-propanol, heptano, hexano, alcohol isopropílico, metanol, tolueno, 2,4-pentanodiona y mezclas de los mismos. La solución/suspensión que contiene fármaco típicamente se homogeneiza a una temperatura entre 20°C y 25°C. La homogeneización se puede llevar a cabo usando un agitador tal como un agitador magnético.

30 En una realización adicional el fármaco y excipientes opcionales se añaden a un disolvente adecuado y se mezclan para formar una primera solución/suspensión. Una segunda solución/suspensión que comprende el adhesivo acrílico se añade a continuación a la primera solución/suspensión. A continuación, la mezcla así obtenida de las soluciones/suspensiones primeras y segundas se homogeneiza adicionalmente hasta que el polímero acrílico y preferiblemente todos los ingredientes se disuelven completamente para formar una solución.

35 A continuación, la solución se reviste preferiblemente sobre una cubierta de separación. Preferiblemente, la solución se aplica a una cara siliconizada de una cubierta de separación. Tal cubierta de separación consiste en los presentes casos en una lámina transparente tal como una lámina de PET. El revestimiento se seca para retirar el disolvente y para formar la capa adhesiva que contiene fármaco.

40 Típicamente, el polímero acrílico reticulable se reticula durante el secado para formar un polímero reticulado, en donde la reticulación y el secado se realizan como se describe anteriormente. Así, el término polímero acrílico reticulable se refiere a un polímero acrílico que tiene la función de tomar parte en una reacción de reticulación. Después de la reticulación el polímero acrílico reticulable forma un polímero acrílico reticulado. Puesto que la capa adhesiva que contiene fármaco se forma preferiblemente a partir de una solución en la que el polímero acrílico y, más preferiblemente, todos los ingredientes están completamente disueltos, la capa adhesiva forma una masa amorfa según se describe anteriormente. En el método para producir un sistema terapéutico transdérmico según esta invención, el revestimiento se seca hasta que el disolvente se retire completamente y por lo tanto la reacción de reticulación se complete, es decir el polímero acrílico reticulable forme el polímero acrílico reticulado.

45 En una realización adicional, la cubierta de separación se reviste en primer lugar con una o más capas adhesivas, que no contienen un ingrediente activo, en donde la una o más capas adhesivas se revisten a continuación con la capa adhesiva que contiene fármaco de la invención.

50 La capa o las capas adhesivas secadas se proveen a continuación de una capa de soporte sobre la cara que es opuesta a la cubierta de separación.

Alternativamente, la solución homogénea que contiene fármaco se aplica a una película, que actúa como una capa de soporte, p. ej. una película de PET tal como Hostaphan® RN 19 se usa como la capa de soporte, preferiblemente

una capa de soporte impermeable al fármaco. A continuación, la capa de soporte así revestida por una cara se seca habitualmente según se describe anteriormente. Durante el secado, se forma la capa de matriz que contiene la composición de aporte transdérmico de fármaco. A continuación, la capa adhesiva secada se provee de una cubierta de separación. Posteriormente, los parches transdérmicos se troquelan del producto estratificado así obtenido.

5 La invención se refiere así además al sistema terapéutico transdérmico obtenible mediante los métodos de fabricación descritos anteriormente. Todas las realizaciones y características preferidas que se describen anteriormente para el sistema terapéutico transdérmico de la presente invención también se aplican así a los métodos de fabricación del TTS que se describen en la presente memoria y el TTS obtenible mediante estos métodos.

10 El peso del revestimiento de la capa adhesiva que contiene fármaco por unidad de área está típicamente entre 40 y 150 g/m², preferiblemente entre 60 y 100 g/m², lo más preferiblemente aproximadamente 80 g/m².

15 El sistema terapéutico transdérmico de la invención proporciona el aporte de buprenorfina a un paciente que necesite el ingrediente activo. Así, el TTS libera percutáneamente el ingrediente activo en una cantidad que es suficiente para inducir analgesia. Preferiblemente, el TTS de la presente invención libera buprenorfina en una cantidad suficiente para obtener un nivel en plasma sanguíneo constante de al menos 100 pg/ml, preferiblemente de al menos 200 pg/ml y hasta un máximo de 600 pg/ml, preferiblemente hasta 1.000 pg/ml. Preferiblemente, la buprenorfina se libera al paciente para alcanzar un nivel en plasma sanguíneo constante durante todo el período de administración, que generalmente es más de 24 horas, preferiblemente más de 72 h. El TTS de la invención se puede usar para alcanzar un nivel constante de buprenorfina en plasma sanguíneo hasta 4 días, preferiblemente hasta 7 días.

20 El sistema terapéutico transdérmico se usa para tratar la analgesia en un paciente. En particular, el sistema terapéutico transdérmico se usa para tratar a un paciente que sufre dolor agudo o crónico.

Descripción de las Figuras

La invención se ilustra adicionalmente en las Figuras 1 y 2.

25 La Figura 1 muestra la concentración de buprenorfina en plasma sanguíneo en muestras de sangre de pacientes que utilizan parches que contienen composiciones de buprenorfina de la invención y comparativas.

La Figura 2 muestra una comparación de la penetración en la piel de buprenorfina in vitro a través de piel humana dermatomizada de composiciones de la invención y comparativas.

30 La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que se incluyen con propósitos de ilustrar la invención y no están destinados, de ningún modo, a ser limitativos del alcance de la invención.

EJEMPLOS

1) Fabricación de un sistema terapéutico transdérmico

Ejemplo 1:

35 Se homogeneizaron 48,125 g de una solución de poliacrilato autorreticulable que tenía un contenido de sólidos de 48% en p. y obtenida a partir de una mezcla de monómeros que comprendía acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo y ácido acrílico en acetato de etilo, 2-propanol, heptano, toluol y 2,4-pentanodiona como disolventes, 23,571 g de una solución de poliacrilato no reticulable que tenía un contenido de sólidos de 42% en p. y obtenida a partir de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, t-octilacrilamida y metacrilato de metilo disueltos en acetato de etilo, 6 g de ácido levulínico, 9 g de oleato de oleilo, 6 g de polivinilpirrolidona, 19,95 g de 2-propanol, 39,98 g de acetato de etilo y 6 g de base de buprenorfina. Se agitó durante aproximadamente 2 h y se controló visualmente si todos los sólidos estaban disueltos. A continuación, la solución homogénea se revistió sobre una lámina de poliéster transparente de una anchura de 280 mm, dando como resultado un peso de revestimiento por unidad de área de aproximadamente 80 g/m². La capa de poliéster siliconizada servía como una capa de soporte o como una cubierta de separación. Los disolventes se retiraron secando con aire calentado, que se hizo correr sobre el revestimiento húmedo. A continuación, el revestimiento adhesivo se cubrió con una lámina de poliéster de un grosor de 15 µm. A continuación, se cortó un área de 10 cm² mediante herramientas de corte apropiadas. Los bordes entre distintos sistemas se retiraron.

Ejemplo 2:

Se homogeneizaron 55 g de una solución de poliacrilato autorreticulable que tenía un contenido de sólidos de 48% en p. y obtenida a partir de una mezcla de monómeros que comprendía acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo y ácido acrílico como monómeros en acetato de etilo, 2-propanol, heptano, toluol y 2,4-pentanodiona como disolvente, 15,741 g de una solución de poliacrilato no reticulable que tenía un contenido de sólidos de 42% en p. y obtenida a partir de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, t-octilacrilamida y metacrilato de metilo disueltos en acetato de etilo, 6 g de ácido levulínico, 9 g de oleato de oleílo, 6 g de polivinilpirrolidona, 19,95 g de 2-propanol, 39,98 g de acetato de etilo y 6 g de base de buprenorfina. Se agitó durante aproximadamente 2 h y se controló visualmente si todos los sólidos estaban disueltos. A continuación, la solución homogénea se revistió sobre una lámina de poliéster transparente de una anchura de 280 mm, dando como resultado un peso de revestimiento por unidad de área de aproximadamente 80 g/m². La capa de poliéster siliconizada servía como una capa de soporte o como una cubierta de separación. Los disolventes se retiraron secando con aire calentado, que se hizo correr sobre el revestimiento húmedo. A continuación, el revestimiento adhesivo se cubrió con una lámina de poliéster de un grosor de 15 µm. A continuación, se cortó un área de 10 cm² mediante herramientas de corte apropiadas. Los bordes entre distintos sistemas se retiraron.

Ejemplo 3:

Se homogeneizaron 48,125 g de una solución de poliacrilato autorreticulable que tenía un contenido de sólidos de 48% en p. y obtenida a partir de una mezcla de monómeros que comprendía acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo y ácido acrílico en acetato de etilo, 2-propanol, heptano, toluol y 2,4-pentanodiona como disolventes, 23,571 g de una solución de poliacrilato no reticulable que tenía un contenido de sólidos de 42% en p. y obtenida a partir de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, t-octilacrilamida y metacrilato de metilo disueltos en acetato de etilo, 6 g de ácido 5-oxohexanoico, 9 g de oleato de oleílo, 6 g de polivinilpirrolidona, 19,95 g de 2-propanol, 39,98 g de acetato de etilo y 6 g de base de buprenorfina. Se agitó durante aproximadamente 2 h y se controló visualmente si todos los sólidos estaban disueltos. A continuación, la solución homogénea se revistió sobre una lámina de poliéster transparente de una anchura de 280 mm, dando como resultado un peso de revestimiento por unidad de área de aproximadamente 80 g/m². La capa de poliéster siliconizada servía como una capa de soporte o como una cubierta de separación. Los disolventes se retiraron secando con aire calentado, que se hizo correr sobre el revestimiento húmedo. A continuación, el revestimiento adhesivo se cubrió con una lámina de poliéster de un grosor de 15 µm. A continuación, se cortó un área de 10 cm² mediante herramientas de corte apropiadas. Los bordes entre distintos sistemas se retiraron.

2) Evaluación de la liberación de buprenorfina de parches de TTS y evaluación de la fuerza adhesiva

Los siguientes compuestos disponibles comercialmente se han usado en los siguientes Ejemplos:

Kollidon 90 F®: una polivinilpirrolidona no reticulada disponible de BASF.

Cetiol PH®: oleato de oleílo disponible de Cognis Europe.

El polímero acrílico reticulado se obtuvo a partir de una mezcla de monómeros que comprendía ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexal y acetato de vinilo, suministrada en una mezcla de disolventes de acetato de etilo, heptano, alcohol isopropílico, tolueno y 2,4-pentanodiona que contenía 0,4% de acetilacetato de aluminio como reticulador.

El polímero acrílico no reticulado se obtuvo a partir de una mezcla de monómeros que comprendía acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, t-octilacrilamida y metacrilato de metilo, suministrada en acetato de etilo como disolvente.

Se prepararon sistemas terapéuticos transdérmicos de buprenorfina (también denominados en lo siguiente "parches") según el método de fabricación que se describe para el ejemplo 1 (todos los porcentajes se basan en peso).

Las Composiciones 1 y 2 eran según esta invención, así, el componente adhesivo de la composición de aporte transdérmico de fármaco que formaba la capa adhesiva que contiene fármaco incluía una mezcla de un polímero acrílico reticulado y uno no reticulado. Por otra parte, el componente adhesivo formaba una masa amorfa.

Las composiciones resultantes eran como se describe en la Tabla 1:

Tabla 1:

	Composición 1	Composición 2	Composición de Referencia 1	Composición de Referencia 2	Composición de Referencia 3	Composición de Referencia 4
Buprenorfina	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Mejorador 1	10% de ácido levulínico	10% de ácido levulínico	10% de ácido levulínico	10% de AMEE ¹	12,5% de monoglicérido de ácido caprílico	20% de monoglicérido de ácido caprílico
Mejorador 2	15% de Cetiol® PH	15% de miristato de isopropilo	15% de Cetiol® PH	15% de Cetiol® PH	12,5% de miristato de isopropilo	20% de miristato de isopropilo
Solubilizador	10% de Kollidon® 90F	10% de Kollidon® 90F	10% de Kollidon®90F	10% de Kollidon® 90F	10% de Kollidon® 90F	5% de silicato
polímero acrílico adhesivo	55 % de reticulado/no reticulado ²	55 % de reticulado/no reticulado ²	55 % de reticulado	55 % de reticulado	55 % de reticulado/no reticulado ²	55 % de reticulado/no reticulado ²

¹Éster monoetilico de ácido adipínico

²la relación polímero acrílico reticulado : no reticulado era 70 : 30 basado en el peso

2.1 Estudios in vivo para la evaluación de concentraciones de buprenorfina en plasma sanguíneo

- Se usaron muestras de parches de la Composición 1 y las Composiciones de Referencia 1 y 2 en un estudio con grupos cruzados unicéntrico, aleatorizado, de una sola dosis, de cuatro tratamientos, de cuatro períodos. Sujetos adultos sanos fueron asignados aleatoriamente a una de 4 secuencias de tratamiento. Había un período de reposo de 14 días entre los grupos de tratamiento. El sistema se retiraba 168 horas después de la aplicación. Se tomaron muestras de sangre (1x5 ml) en tubos de recogida de sangre que contenían heparina sódica antes de la aplicación del parche y en los siguientes momentos posteriormente: 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156, 168 (después de la retirada del parche), 172, 180, 192 y 204 horas. Las muestras de sangre se analizaron con respecto a los niveles de concentración de buprenorfina y se muestran en la Figura 1.
- Se puede observar mediante la Figura 1 que el TTS según la invención (Composición 1) conduce a concentraciones del ingrediente activo en plasma sanguíneo incrementadas en comparación con los TTS comparativos (Composiciones de Referencia 1 y 2). En particular, el TTS de la invención libera buprenorfina en una cantidad suficiente para obtener un nivel en plasma sanguíneo de al menos 100 pg/ml a lo largo de un período de más de 144 h y un nivel en plasma sanguíneo de al menos 200 pg/ml a lo largo de un período de más de 96 h. La Composición de Referencia 1 que comprende sólo polímero acrílico reticulado como único componente adhesivo y ácido levulínico como mejorador muestra concentraciones en plasma sanguíneo significativamente reducidas. Así, los inventores encontraron sorprendentemente que la combinación de un polímero acrílico reticulado y uno no reticulado en la capa adhesiva de fármaco conduce a niveles en plasma sanguíneo del ingrediente activo mejorados. Por otra parte, la Composición de Referencia 2 que tiene AMEE en lugar de mejorador de ácido levulínico meramente alcanza una concentración de buprenorfina en plasma sanguíneo máxima de 200 pg/ml, que es muy inferior que en la Composición de Referencia 1 o la Composición 1 de la invención. Además, la concentración en plasma sanguíneo máxima disminuye rápidamente después de solo 50 h de adhesión a la piel. Así, no era posible alcanzar una concentración de buprenorfina en plasma sanguíneo constante con la Composición de Referencia 2.
- Así, se podría mostrar sorprendentemente mediante la presente invención que los TTS de esta invención conducen a niveles de buprenorfina en plasma superiores en el plasma sanguíneo de pacientes que permanece constante a lo largo del período de tiempo requerido de 3 o 4 a 7 días y que es suficiente para inducir analgesia en un paciente.

2.2 Evaluación in vitro de la penetración de buprenorfina en la piel

- La penetración en la piel se evaluó usando las Composiciones 1 y 2 y las Composiciones de Referencia 3 y 4 que se muestran en la Tabla 1. Las medidas de penetración en la piel se realizaron según "ECD Guidelines for the Testing of Chemicals/Section 4: Health Effects, Test No. 428: Skin Absorption: in vitro method; OECD; publicado por: OECD Publishing, 2004". La preparación de las celdillas para penetración en la piel era como sigue:

Celdilla	Celdilla de difusión vertical
Medio	Tampón de PBS, pH 5,6
Área de penetración	1 cm ²
Volumen del aceptor	40 ml
Volumen de muestra/sustitución	1 ml/automáticamente
Muestreo	Después de 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 120, 144 y 168 h
Membrana	Piel humana dermatomizada
Temperatura del baño de agua	32°C

Las muestras se analizaron con respecto a la buprenorfina usando métodos de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) convencionales.

Columna	Hypersil® BDS C8, 250 x 4,0 mm, 5 µm
Fase móvil	58% de KH ₂ PO ₄ 10 mM, pH 3,0/42% de acetonitrilo
Caudal	1 ml/min

Detector detector UV, longitud de onda 210 mm

La cantidad acumulativa de buprenorfina que penetra a través de la piel se calculó y se representó como mg/cm^2 . Los resultados de las medidas se muestran en la Figura 2 como valores promedio. Se midieron cuatro muestras de cada lote de Composiciones 1 y 2 y Composiciones de Referencia 3 y 4. Sin embargo, solamente se podían considerar tres de las cuatro medidas para la Composición de Referencia 3.

- 5 Basándose en los resultados anteriores que se muestran en la Fig. 2, se podía calcular el flujo de buprenorfina. El flujo de buprenorfina corresponde a la cantidad de buprenorfina que penetra en la piel dermatomizada por hora presentada en $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, según se muestra en la Tabla 2:

	Composición 1	Composición 2	Composición de Referencia 3	Composición de Referencia 4
Flujo [$\text{mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]	2,25	2,52	1,71	0,66

10 2.3 Medidas de la fuerza adhesiva

La fuerza adhesiva se determinó usando las Composiciones 1 y 2 y las Composiciones de Referencia 3 y 4 según se muestra en la Tabla 1. Las medidas de la fuerza adhesiva se realizaron según el método de A.F.E.R.A. 4001 en el que se llevó a cabo una prueba de despegue con un despegue de 90° usando acero inoxidable. Los resultados eran como se muestra en la Tabla 3:

	Composición 1	Composición 2	Composición de Referencia 3	Composición de Referencia 4
Fuerza adhesiva [N]	0,8	1,3	2,2	(-)*
*no se podía determinar debido a que la composición adhesiva permanecía parcialmente sobre la cubierta de separación durante el despegue				

- 15 La Figura 2 muestra sorprendentemente que la penetración en la piel era significativamente superior para las Composiciones 1 y 2 en comparación con las Composiciones de Referencia 3 y 4. Estos resultados se podían confirmar mediante los valores de flujo correspondientes, que también eran significativamente superiores para las Composiciones 1 y 2 en comparación con las Composiciones de Referencia 3 y 4. Ambas Composiciones 1 y 2 muestran una fuerza adhesiva satisfactoria que es suficientemente fuerte para proporcionar adherencia a lo largo de todo el período de uso y que se puede retirar fácilmente de la piel del paciente. En particular, la Composición 2 tiene las ventajas de proporcionar gran adherencia y una alta liberación de buprenorfina.

- 20 En contraste, la fuerza adhesiva para la Composición de Referencia 4 no se podía determinar ya que la composición adhesiva era demasiado blanda y permanecía parcialmente sobre la cubierta de separación durante el despegue. Así, no se podían obtener resultados significativos. Por otra parte, aunque la Composición de Referencia 3 muestra una gran fuerza adhesiva, los resultados de la liberación de buprenorfina y los valores de flujo eran muy inferiores en comparación con las composiciones de la invención.

- 25 Por lo tanto, solo las Composiciones 1 y 2 proporcionan un equilibrio satisfactorio entre liberación de buprenorfina, flujo y fuerza adhesiva, haciendo los parches particularmente adecuados para proporcionar una liberación de buprenorfina alta y constante a lo largo de un período de más de tres días, y preferiblemente cuatro días.

- 30 Además, la combinación de la composición adhesiva que comprende un polímero de ácido acrílico reticulado y uno no reticulado y que contiene el mejorador de la penetración según esta invención proporciona una liberación de fármaco mejorada mientras que al mismo tiempo asegura suficiente adherencia de la composición adhesiva para proporcionar una fuerte adhesión pero también un uso cómodo del TTS.

- 35 En resumen, la invención proporciona un sistema transdérmico que tiene una o más de las ventajas de

ES 2 528 650 T3

- (1) una liberación prolongada (más de tres días, preferiblemente más de cuatro días) y continua de ingrediente activo,
- (2) buena tolerancia por la piel a lo largo de todo el período de uso,
- (3) eficacia fiable,
- 5 (4) prevenir el abuso del fármaco contenido en el sistema transdérmico,
- (5) buena comodidad incluso después de todo el período de uso,
- (6) producción económica con una calidad altamente reproducible,
- (7) la dosificación se puede ajustar simplemente variando el tamaño de área de contacto con la piel,
- (8) gran estabilidad durante el almacenamiento, y
- 10 (9) gran estabilidad mecánica debido a la estructura homogénea del sistema.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema terapéutico transdérmico que comprende

1) una capa de soporte,

2) al menos una capa adhesiva que contiene fármaco que contiene una composición de aporte transdérmico de fármaco que comprende

i. de 1 a 20% en peso de buprenorfina, basado en el peso total de la composición,

ii. un componente adhesivo, que preferiblemente forma una masa amorfa, que comprende un polímero acrílico reticulado y un polímero acrílico no reticulado en una relación de 10 a 90 partes en peso a 90 a 10 partes en peso,

iii. y de 1 a 50% en peso de un mejorador de la penetración, basado en el peso total de la composición, que comprende un cetoácido, y

3) opcionalmente al menos una capa adhesiva adicional, y

4) también opcionalmente, una cubierta de separación.

2. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero acrílico reticulado se obtiene a partir de uno o más monómeros que comprenden un éster alquílico de ácido (met)acrílico, un monómero funcional que comprende un grupo carboxi, un grupo epoxi y/o un grupo hidroxí, opcionalmente un éster vinílico, o mezclas de los mismos.

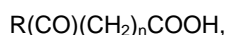
3. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 2, caracterizado porque el éster alquílico de ácido (met)acrílico se selecciona de acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo y/o metacrilato de metilo, el monómero funcional se selecciona de ácido acrílico, ácido metacrílico, éster hidroxialquílico de ácido (met)acrílico, acrilato de 2-hidroxietilo y/o metacrilato de glicidilo y el éster vinílico se selecciona de n-vinilpirrolidona y/o acetato de vinilo.

4. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero acrílico no reticulado se obtiene a partir de monómeros que comprenden uno o más de un éster alquílico de ácido (met)acrílico, opcionalmente uno o más de una n-alquilacrilamida, y además opcionalmente uno o más de un éster vinílico, o mezclas de los mismos.

5. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 4, caracterizado porque el éster alquílico de ácido (met)acrílico se selecciona de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, acrilato de metilo y metacrilato de metilo, la n-alquilacrilamida es t-octilacrilamida y el éster vinílico es acrilato de vinilo.

6. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque el polímero acrílico reticulado y el polímero acrílico no reticulado están presentes en una relación de reticulado : no reticulado de 90 : 10 a 10 : 90 partes en peso, preferiblemente en una relación de 85 : 15 a 50 : 50 partes en peso, algo más preferiblemente en una relación de 80 : 20 a 60 : 40 partes en peso, más preferiblemente en una relación de 78 : 22 a 65 : 35 partes en peso, aún más preferiblemente en una relación de 76 : 24 a 67 a 33 partes en peso, y lo más preferiblemente en una relación de aproximadamente 70 : 30 partes en peso.

7. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque el cetoácido está representado por la fórmula general



en la que

R es alquilo C₁-C₁₈, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, preferiblemente alquilo C₁-C₃ lineal, lo más preferiblemente metilo, y

n es de 1 a 6, preferiblemente 2 o 3,

seleccionado preferiblemente de ácido 4-oxopentanoico y/o ácido 5-oxohexanoico, lo más preferiblemente es ácido 4-oxopentanoico.

8. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la composición de aporte transdérmico de fármaco comprende al menos un mejorador de la penetración adicional, seleccionándose preferiblemente de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, diácidos y/o ésteres monometílicos de diácidos.
- 5 9. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la composición de aporte transdérmico de fármaco comprende de 1 a 20% en p., preferiblemente de 5 a 15% en p., de ácido levulínico y de 5 a 30% en p., más preferiblemente de 10 a 20% en p., de oleato de oleílo.
- 10 10. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque la composición de aporte transdérmico de fármaco comprende además un solubilizador, preferiblemente polivinilpirrolidona.
11. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 10, caracterizado porque el solubilizador está presente en la composición de aporte transdérmico de fármaco en una cantidad de 1 a 30% en peso, preferiblemente de 5 a 15% en peso, basado en el peso total de la composición de aporte transdérmico de fármaco.
- 15 12. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que la composición de aporte transdérmico de fármaco consiste en de 5 a 15% en peso de buprenorfina, de 20 a 50% en peso de un polímero acrílico reticulado, de 5 a 25% en peso de polímero acrílico no reticulado, de 5 a 15% en peso de ácido levulínico, de 10 a 20% en peso de oleato de oleílo y de 5 a 15% en peso de polivinilpirrolidona.
13. Un método para producir un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa de soporte, al menos una capa adhesiva y una cubierta de separación, que comprende las etapas de
- 20 1) preparar una solución que comprende
- a. buprenorfina,
- b. un polímero acrílico reticulado,
- c. un polímero acrílico no reticulado, y
- d. un mejorador de la penetración que comprende un cetoácido, y
- 25 e. opcionalmente uno o más de un solubilizador o adherente,
- 2) revestir la solución sobre la capa de soporte o sobre la cubierta de separación,
- 3) secar el revestimiento para formar la al menos una capa adhesiva, y
- 4) revestir la al menos una capa adhesiva con la cubierta de separación o la capa de soporte.
- 30 14. El método según la reivindicación 13, en el que la reticulación del polímero acrílico reticulado se produce cuando se seca la solución.
15. Un sistema terapéutico transdérmico obtenible mediante el método de la reivindicación 13 o 14.

Figura 1

