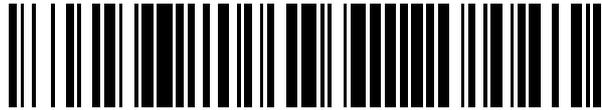


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 977**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2007** **E 14169050 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 2769714**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico para la administración del principio activo buprenorfina**

30 Prioridad:

21.11.2006 DE 102006054731

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

26.08.2015

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)**

**Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**HILLE, THOMAS;
HORSTMANN, MICHAEL y
MÜLLER, WALTER**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 543 977 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 para la administración del principio activo buprenorfina

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico con al menos un ácido carboxílico que determina la solubilidad de la buprenorfina en la capa matriz y es asimismo reabsorbible para la terapia del dolor con un claramente incrementando aprovechamiento del principio activo.
- 10 **[0002]** El principio activo buprenorfina (17-(ciclopropilmetil)- α -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi- α -metil-6,14-etenomorfinan-7-metanol) es un opiato parcialmente sintético cuya ventaja frente a otros compuestos de esta clase de sustancias radica en una más alta eficacia. Esto significa que con dosis diarias de en torno a 1 mg puede lograrse ausencia de dolor en pacientes con cáncer o tumor con diagnóstico infausto en el estadio final. Además la buprenorfina se distingue del opioide sintético fentanilo y sus análogos en que su potencial de adicción es menor que el de estos compuestos. La desventaja consiste en que debido al alto peso molecular de la buprenorfina, que es de 467,64 daltons, resulta difícil llevarla a resorción transdérmica.
- 15 **[0003]** Sin embargo ya son obtenibles en el mercado sistemas transdérmicos con contenido de buprenorfina (como p. ej. el Transtec® o el Norspan®). En la patente alemana DE 39 39 376 C1 está descrita su forma de funcionamiento. El principio activo está disuelto homogéneamente en una matriz de poliacrilato, sirviendo de promotor de la permeación y solubilizante un ácido carboxílico.
- 20 **[0004]** Los sistemas en los que el principio activo está disuelto homogéneamente se distinguen por lo común por un bajo aprovechamiento del principio activo. El motivo de ello es el de que la actividad termodinámica del principio activo, que determina el aporte de principio activo, disminuye durante la aplicación debido al descenso de la carga de principio activo. Un aporte de principio activo uniforme durante todo el tiempo de aplicación se logra tan sólo mediante una carga de principio activo relativamente alta en comparación con la cantidad a aportar. De los datos publicados sobre el producto Transtec® 35 comercializado en Europa puede deducirse p. ej. un aprovechamiento del principio activo de únicamente un 17% a lo largo del espacio de tiempo de aplicación. Puesto que la buprenorfina es un principio activo caro, un más alto aprovechamiento del principio activo sería muy ventajoso desde el punto de vista de los costes.
- 25 **[0005]** Una carga lo menor posible del sistema con la buprenorfina, que pertenece a los anestésicos, y un contenido residual resultante de la misma lo más bajo posible tras el uso en los sistemas usados es además muy deseable desde el punto de vista de la seguridad.
- 30 **[0006]** La finalidad perseguida por la presente invención era por consiguiente la de desarrollar un sistema terapéutico transdérmico que con un claramente incrementado aprovechamiento del principio activo le hiciese al principio activo buprenorfina, del que es difícil lograr la reabsorción, accesible la aplicación transdérmica.
- 35 **[0007]** Esta finalidad es según la invención sorprendentemente alcanzada mediante un sistema terapéutico transdérmico para la administración de buprenorfina a la piel, en donde el sistema terapéutico transdérmico comprende una capa dorsal impermeable al principio activo, al menos una capa de matriz que es autoadhesiva y contiene el principio activo buprenorfina y al menos un ácido carboxílico, y dado el caso una capa protectora susceptible de ser desprendida antes del uso. La capa de matriz está hecha a base de polisiloxanos o poliisobutileno. La buprenorfina está disuelta en el ácido carboxílico o en los ácidos carboxílicos y esta solución está dispersada en forma de gutículas en la capa de matriz. Esto es tanto más asombroso, por cuanto que la buprenorfina, debido a sus conocidas propiedades fisicoquímicas, y en particular debido a su mala solubilidad, a su comparativamente alto punto de fusión de 216°C y a su ya mencionado alto peso molecular, tiende fácilmente a la cristalización. Por este motivo se usa un solvente con al menos un grupo ácido, para impedir la cristalización de la buprenorfina durante el almacenamiento de la forma medicinal. Tanto la propia buprenorfina como los ácidos carboxílicos tienen una extremadamente baja solubilidad en polisiloxanos o poliisobutileno. Debido a ello es posible disolver buprenorfina en un ácido carboxílico y dispersar esta solución en forma de gutículas en una capa de matriz hecha a base de polisiloxanos, preferiblemente de dimetilpolisiloxanos amino-resistentes, con particular preferencia de una mezcla de un dimetilpolisiloxano amino-resistente y un dimetilpolisiloxano no amino-resistente, estando el dimetilpolisiloxano no amino-resistente contenido en hasta un máximo de un 40% en peso, y preferiblemente en un porcentaje de un 2 a un 20% en peso, o de poliisobutileno como polímero base. Además es importante que la mezcla de buprenorfina y ácido carboxílico o ácidos carboxílicos sea líquida.
- 40 **[0008]** Habitualmente los ácidos carboxílicos que se usan son poco solubles en los solventes orgánicos de los adhesivos. Por consiguiente, la mezcla líquida de buprenorfina y ácido carboxílico puede ser dispersada en la solución del adhesivo, manteniéndose la dispersión tras haber sido quitado el solvente. La solubilidad de la buprenorfina depende en una capa de matriz de este tipo prácticamente tan sólo de la cantidad de ácido carboxílico o de ácidos carboxílicos. La cantidad de la solución dispersada puede ser de hasta un 40% en peso, no sobrepasándose preferiblemente un 20% en peso. El propio tamaño de las gutículas no debería preferiblemente sobrepasar las 50 μ m. El tamaño preferido depende además del espesor de la capa de matriz.
- 45 **[0009]** El sistema terapéutico transdérmico para la administración de buprenorfina a la piel, en donde el sistema terapéutico transdérmico comprende una capa dorsal impermeable al principio activo, al menos una capa de matriz que es autoadhesiva y contiene el principio activo buprenorfina y al menos un ácido carboxílico, y dado el caso una capa protectora susceptible de ser desprendida antes del uso, en donde la capa de matriz está hecha a base de polisiloxanos o poliisobutileno, en donde la buprenorfina está disuelta en el ácido carboxílico o en los ácidos carboxílicos y esta solución está dispersada en forma de gutículas en la capa de matriz, en donde esto es tanto más asombroso, por cuanto que la buprenorfina, debido a sus conocidas propiedades fisicoquímicas, y en particular debido a su mala solubilidad, a su comparativamente alto punto de fusión de 216°C y a su ya mencionado alto peso molecular, tiende fácilmente a la cristalización, en donde por este motivo se usa un solvente con al menos un grupo ácido, para impedir la cristalización de la buprenorfina durante el almacenamiento de la forma medicinal, en donde tanto la propia buprenorfina como los ácidos carboxílicos tienen una extremadamente baja solubilidad en polisiloxanos o poliisobutileno, en donde debido a ello es posible disolver buprenorfina en un ácido carboxílico y dispersar esta solución en forma de gutículas en una capa de matriz hecha a base de polisiloxanos, preferiblemente de dimetilpolisiloxanos amino-resistentes, con particular preferencia de una mezcla de un dimetilpolisiloxano amino-resistente y un dimetilpolisiloxano no amino-resistente, estando el dimetilpolisiloxano no amino-resistente contenido en hasta un máximo de un 40% en peso, y preferiblemente en un porcentaje de un 2 a un 20% en peso, o de poliisobutileno como polímero base, en donde además es importante que la mezcla de buprenorfina y ácido carboxílico o ácidos carboxílicos sea líquida, en donde habitualmente los ácidos carboxílicos que se usan son poco solubles en los solventes orgánicos de los adhesivos, en donde por consiguiente, la mezcla líquida de buprenorfina y ácido carboxílico puede ser dispersada en la solución del adhesivo, manteniéndose la dispersión tras haber sido quitado el solvente, en donde la solubilidad de la buprenorfina depende en una capa de matriz de este tipo prácticamente tan sólo de la cantidad de ácido carboxílico o de ácidos carboxílicos, en donde la cantidad de la solución dispersada puede ser de hasta un 40% en peso, no sobrepasándose preferiblemente un 20% en peso, en donde el propio tamaño de las gutículas no debería preferiblemente sobrepasar las 50 μ m, en donde el tamaño preferido depende además del espesor de la capa de matriz.
- 50 **[0010]** El sistema terapéutico transdérmico para la administración de buprenorfina a la piel, en donde el sistema terapéutico transdérmico comprende una capa dorsal impermeable al principio activo, al menos una capa de matriz que es autoadhesiva y contiene el principio activo buprenorfina y al menos un ácido carboxílico, y dado el caso una capa protectora susceptible de ser desprendida antes del uso, en donde la capa de matriz está hecha a base de polisiloxanos o poliisobutileno, en donde la buprenorfina está disuelta en el ácido carboxílico o en los ácidos carboxílicos y esta solución está dispersada en forma de gutículas en la capa de matriz, en donde esto es tanto más asombroso, por cuanto que la buprenorfina, debido a sus conocidas propiedades fisicoquímicas, y en particular debido a su mala solubilidad, a su comparativamente alto punto de fusión de 216°C y a su ya mencionado alto peso molecular, tiende fácilmente a la cristalización, en donde por este motivo se usa un solvente con al menos un grupo ácido, para impedir la cristalización de la buprenorfina durante el almacenamiento de la forma medicinal, en donde tanto la propia buprenorfina como los ácidos carboxílicos tienen una extremadamente baja solubilidad en polisiloxanos o poliisobutileno, en donde debido a ello es posible disolver buprenorfina en un ácido carboxílico y dispersar esta solución en forma de gutículas en una capa de matriz hecha a base de polisiloxanos, preferiblemente de dimetilpolisiloxanos amino-resistentes, con particular preferencia de una mezcla de un dimetilpolisiloxano amino-resistente y un dimetilpolisiloxano no amino-resistente, estando el dimetilpolisiloxano no amino-resistente contenido en hasta un máximo de un 40% en peso, y preferiblemente en un porcentaje de un 2 a un 20% en peso, o de poliisobutileno como polímero base, en donde además es importante que la mezcla de buprenorfina y ácido carboxílico o ácidos carboxílicos sea líquida, en donde habitualmente los ácidos carboxílicos que se usan son poco solubles en los solventes orgánicos de los adhesivos, en donde por consiguiente, la mezcla líquida de buprenorfina y ácido carboxílico puede ser dispersada en la solución del adhesivo, manteniéndose la dispersión tras haber sido quitado el solvente, en donde la solubilidad de la buprenorfina depende en una capa de matriz de este tipo prácticamente tan sólo de la cantidad de ácido carboxílico o de ácidos carboxílicos, en donde la cantidad de la solución dispersada puede ser de hasta un 40% en peso, no sobrepasándose preferiblemente un 20% en peso, en donde el propio tamaño de las gutículas no debería preferiblemente sobrepasar las 50 μ m, en donde el tamaño preferido depende además del espesor de la capa de matriz.
- 55 **[0011]** El sistema terapéutico transdérmico para la administración de buprenorfina a la piel, en donde el sistema terapéutico transdérmico comprende una capa dorsal impermeable al principio activo, al menos una capa de matriz que es autoadhesiva y contiene el principio activo buprenorfina y al menos un ácido carboxílico, y dado el caso una capa protectora susceptible de ser desprendida antes del uso, en donde la capa de matriz está hecha a base de polisiloxanos o poliisobutileno, en donde la buprenorfina está disuelta en el ácido carboxílico o en los ácidos carboxílicos y esta solución está dispersada en forma de gutículas en la capa de matriz, en donde esto es tanto más asombroso, por cuanto que la buprenorfina, debido a sus conocidas propiedades fisicoquímicas, y en particular debido a su mala solubilidad, a su comparativamente alto punto de fusión de 216°C y a su ya mencionado alto peso molecular, tiende fácilmente a la cristalización, en donde por este motivo se usa un solvente con al menos un grupo ácido, para impedir la cristalización de la buprenorfina durante el almacenamiento de la forma medicinal, en donde tanto la propia buprenorfina como los ácidos carboxílicos tienen una extremadamente baja solubilidad en polisiloxanos o poliisobutileno, en donde debido a ello es posible disolver buprenorfina en un ácido carboxílico y dispersar esta solución en forma de gutículas en una capa de matriz hecha a base de polisiloxanos, preferiblemente de dimetilpolisiloxanos amino-resistentes, con particular preferencia de una mezcla de un dimetilpolisiloxano amino-resistente y un dimetilpolisiloxano no amino-resistente, estando el dimetilpolisiloxano no amino-resistente contenido en hasta un máximo de un 40% en peso, y preferiblemente en un porcentaje de un 2 a un 20% en peso, o de poliisobutileno como polímero base, en donde además es importante que la mezcla de buprenorfina y ácido carboxílico o ácidos carboxílicos sea líquida, en donde habitualmente los ácidos carboxílicos que se usan son poco solubles en los solventes orgánicos de los adhesivos, en donde por consiguiente, la mezcla líquida de buprenorfina y ácido carboxílico puede ser dispersada en la solución del adhesivo, manteniéndose la dispersión tras haber sido quitado el solvente, en donde la solubilidad de la buprenorfina depende en una capa de matriz de este tipo prácticamente tan sólo de la cantidad de ácido carboxílico o de ácidos carboxílicos, en donde la cantidad de la solución dispersada puede ser de hasta un 40% en peso, no sobrepasándose preferiblemente un 20% en peso, en donde el propio tamaño de las gutículas no debería preferiblemente sobrepasar las 50 μ m, en donde el tamaño preferido depende además del espesor de la capa de matriz.
- 60 **[0012]** El sistema terapéutico transdérmico para la administración de buprenorfina a la piel, en donde el sistema terapéutico transdérmico comprende una capa dorsal impermeable al principio activo, al menos una capa de matriz que es autoadhesiva y contiene el principio activo buprenorfina y al menos un ácido carboxílico, y dado el caso una capa protectora susceptible de ser desprendida antes del uso, en donde la capa de matriz está hecha a base de polisiloxanos o poliisobutileno, en donde la buprenorfina está disuelta en el ácido carboxílico o en los ácidos carboxílicos y esta solución está dispersada en forma de gutículas en la capa de matriz, en donde esto es tanto más asombroso, por cuanto que la buprenorfina, debido a sus conocidas propiedades fisicoquímicas, y en particular debido a su mala solubilidad, a su comparativamente alto punto de fusión de 216°C y a su ya mencionado alto peso molecular, tiende fácilmente a la cristalización, en donde por este motivo se usa un solvente con al menos un grupo ácido, para impedir la cristalización de la buprenorfina durante el almacenamiento de la forma medicinal, en donde tanto la propia buprenorfina como los ácidos carboxílicos tienen una extremadamente baja solubilidad en polisiloxanos o poliisobutileno, en donde debido a ello es posible disolver buprenorfina en un ácido carboxílico y dispersar esta solución en forma de gutículas en una capa de matriz hecha a base de polisiloxanos, preferiblemente de dimetilpolisiloxanos amino-resistentes, con particular preferencia de una mezcla de un dimetilpolisiloxano amino-resistente y un dimetilpolisiloxano no amino-resistente, estando el dimetilpolisiloxano no amino-resistente contenido en hasta un máximo de un 40% en peso, y preferiblemente en un porcentaje de un 2 a un 20% en peso, o de poliisobutileno como polímero base, en donde además es importante que la mezcla de buprenorfina y ácido carboxílico o ácidos carboxílicos sea líquida, en donde habitualmente los ácidos carboxílicos que se usan son poco solubles en los solventes orgánicos de los adhesivos, en donde por consiguiente, la mezcla líquida de buprenorfina y ácido carboxílico puede ser dispersada en la solución del adhesivo, manteniéndose la dispersión tras haber sido quitado el solvente, en donde la solubilidad de la buprenorfina depende en una capa de matriz de este tipo prácticamente tan sólo de la cantidad de ácido carboxílico o de ácidos carboxílicos, en donde la cantidad de la solución dispersada puede ser de hasta un 40% en peso, no sobrepasándose preferiblemente un 20% en peso, en donde el propio tamaño de las gutículas no debería preferiblemente sobrepasar las 50 μ m, en donde el tamaño preferido depende además del espesor de la capa de matriz.

[0009] La Figura 1 muestra una representación esquemática de un sistema autoadhesivo unicapa de este tipo. En la Figura 2 está representado un sistema con capa de contacto con la piel, y la Figura 3 muestra un sistema multicapa con sobreparche. Ahí los distintos números de referencia significan lo siguiente:

- 5 1 Capa dorsal
- 2 Capa de matriz a base de polisiloxanos con gutículas dispersadas de una solución de buprenorfina en ácido carboxílico
- 3 Capa protectora a retirar antes del uso
- 4 Capa de contacto con la piel hecha a base de un adhesivo de poliacrilato
- 10 5 Capa autoadhesiva sin buprenorfina
- 6 Capa dorsal (p. ej. de color piel)

[0010] Puesto que los ácidos carboxílicos pueden ser asimismo reabsorbidos a través de la piel, se reduce durante el tiempo de aplicación su cantidad en el sistema y con la misma también la solubilidad a saturación de la buprenorfina. Gracias a ello se compensa la disminución de la actividad termodinámica de la buprenorfina, ocasionada por la liberación. La selección del ácido carboxílico se rige por la reabsorción a través de la piel, la cual, en comparación con la buprenorfina, es exactamente igual de rápida, y preferiblemente más rápida. Preferiblemente se usan ácidos carboxílicos líquidos a la temperatura de la piel. El ácido carboxílico o los ácidos carboxílicos se selecciona(n) de entre los miembros del grupo que consta de ácido oleico, ácido levulínico, ácido linólico y ácido linolénico. Con una adecuada realización se logra alcanzar estados sobresaturados durante el tiempo de aplicación. En los sistemas sobresaturados está incrementada la actividad termodinámica del principio activo y con la misma también la tasa de permeación por unidad de superficie en correspondencia con el factor de sobresaturación. Ventajosamente gracias a ello puede minimizarse la superficie de liberación y también la superficie del sistema. Durante el almacenamiento tanto la buprenorfina como el ácido permanecen en la matriz polímera, con lo cual el sistema está saturado al máximo durante este tiempo y queda excluida una recristalización del principio activo.

[0011] Otro aspecto de la invención concierne al efecto de que el aumento de la actividad termodinámica en tales sistemas con una liberación demasiado rápida del ácido puede conducir a que aumente excesivamente la tasa de permeación tras la aplicación. La consecuencia es la de que el sistema terapéutico transdérmico se agota prematuramente debido a una liberación del principio activo demasiado rápida. Se ha descubierto ahora que un efecto de este tipo se evita mediante la adición de otra capa hecha a base de poliacrilatos. Esta capa se encuentra preferiblemente entre la capa de matriz polímera con contenido de principio activo y la piel o bien entre la capa de matriz y la capa dorsal. Esta capa adicional se realiza preferiblemente como capa autoadhesiva de contacto con la piel

[0012] La solubilidad de la buprenorfina en poliacrilatos es claramente más alta que en polisiloxanos o poliisobutileno y alcanza, en dependencia de la composición exacta, hasta un porcentaje de aproximadamente un 10 por ciento en peso. Puesto que todo el sistema tiene debido a ello una más alta solubilidad a saturación para la buprenorfina, se ve reducido el grado de sobresaturación debido a la redistribución de la buprenorfina de la capa de matriz a la capa de poliacrilato que es ocasionado por la liberación del ácido. La liberación de principio activo resulta gracias a ello más uniforme y se evita un prematuro agotamiento del sistema. Se ha comprobado que en una forma de realización preferida para una carga de la capa de matriz con aproximadamente 0,4 mg de buprenorfina y usando el ácido carboxílico que es el ácido levulínico, por cm^2 una capa de contacto con la piel con un peso del recubrimiento de 15 – 30 g/m^2 es suficiente para lograr el efecto deseado.

[0013] Con respecto a los monómeros que se usen para la fabricación del adhesivo de poliacrilato no hay fundamentalmente limitaciones. Partiendo de consideraciones teóricas en efecto son preferibles adhesivos sin grupos carboxilo libres, puesto que éstos no pueden inmovilizar la buprenorfina básica mediante formación de sal.

[0014] La Figura 2 muestra una representación esquemática de un sistema de este tipo; estando la representación descrita en el Ejemplo 1. El espesor de la capa de matriz y de la capa de contacto con la piel debe optimizarse respectivamente en dependencia de la elegida concentración de principio activo en la capa de matriz, o sea de la cantidad de principio activo por unidad de superficie. La cantidad o la concentración del ácido en la capa de matriz depende de su poder de solubilidad para la buprenorfina. Para el preferido uso del ácido levulínico la buprenorfina y el ácido se usan en iguales proporciones en peso. La elegida concentración de ambas sustancias de un 7 a un 9% en peso ha resultado ser adecuada, si bien puede seleccionarse también una distinta tomándolo debidamente en consideración al elegir el peso del recubrimiento sin repercusión en el rendimiento del sistema terapéutico transdérmico.

[0015] Sistemas terapéuticos transdérmicos según el Ejemplo 1 fueron en un estudio farmacocinético con humanos comparados con sistemas terapéuticos transdérmicos ya comercializados como sistema de referencia. Se puso de manifiesto que un sistema de un tamaño de 17 cm^2 según el Ejemplo 1 con un contenido de buprenorfina de 6,3 mg corresponde a un sistema terapéutico transdérmico de referencia de un tamaño de 25 cm^2 con un contenido de principio activo de 20 mg. Tomando en consideración la liberación declarada del producto de referencia de 35 $\mu\text{g/h}$ en el sistema terapéutico transdérmico resulta con ello para el producto de referencia un aprovechamiento del principio activo de un 17% y para un sistema terapéutico transdérmico según el Ejemplo 1 un aprovechamiento del principio activo de un 53%.

Esto demuestra claramente que con sistemas transdérmicos según el Ejemplo 1 se alcanzó el objetivo de un considerablemente mejorado aprovechamiento del principio activo. Con el sistema terapéutico transdérmico según la invención con buprenorfina como principio activo pueden alcanzarse con ello in vivo aprovechamientos del principio activo de al menos un 30%, preferiblemente de al menos un 40%, y con particular preferencia de al menos un 50%. Además se da la ventaja de que debido a la más alta tasa de permeación estos sistemas pueden usarse con un tamaño superficial aproximadamente un 30% más pequeño que el de los sistemas de referencia.

[0016] Es particularmente ventajoso el hecho de que gracias a este mejorado aprovechamiento del principio activo puede reducirse adicionalmente la carga del sistema con la buprenorfina, que pertenece al grupo de los analgésicos, y con ello se ve adicionalmente minimizado el contenido residual de buprenorfina que tras el uso queda en los sistemas usados.

[0017] Los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención pueden prepararse con distintos perfiles de liberación y en distintas intensidades de dosis. Como ya se ha descrito anteriormente, p. ej. mediante una correspondiente variación del espesor de capa de la matriz con contenido de principio activo y/o de la capa de contacto con la piel o bien mediante una modificación de la concentración de principio activo en la matriz puede influenciarse el perfil de liberación del principio activo. La intensidad de dosis del sistema terapéutico transdérmico según la invención puede p. ej. adaptarse a base de variar la superficie de la matriz con contenido de principio activo con igual composición y espesor de capa de la matriz y de la capa de contacto con la piel, para así llegar a distintas intensidades de dosis. Preferiblemente pueden así lograrse sistemas terapéuticos transdérmicos que presenten propiedades equiparables a las de los sistemas terapéuticos transdérmicos que ya se encuentran en el mercado.

[0018] Mediante la preparación de sistemas terapéuticos transdérmicos con distintas intensidades de dosis es posible ajustar a un paciente individualmente a la cantidad de principio activa necesaria para él. Además es posible ajustar la liberación de principio activo al paciente de forma tal que de manera en principio conocida él pueda ser mediante un correspondiente esquema de dosificación titrado a la cantidad de principio activo necesaria para él. La cantidad de principio activo administrada al paciente se aumenta además por ejemplo mediante una administración secuencial de sistemas terapéuticos transdérmicos con distinta intensidad de dosis. Mediante el aumento secuencial de la dosis de principio activo pueden reducirse adicionalmente los efectos secundarios conocidos para el principio activo buprenorfina, que pueden surgir dado el caso al realizarse su administración. P. ej., en las solicitudes de patente WO 2006/030030 A2 y EP 1 572 167 están descritos ejemplos de la adaptación secuencial del aporte de principio activo a un paciente mediante correspondientes esquemas de dosificación. Con ello, la presente invención comprende también sistemas, como p. ej. kits, que comprenden varios sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención con distintas intensidades de dosis.

[0019] Los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención pueden estar hechos de forma tal que permitan una subdivisión de los sistemas terapéuticos transdérmicos en distintas subunidades. Gracias al hecho de ser subdivisibles de tal manera, permiten asimismo una adicional adaptación del sistema terapéutico transdérmico a la demanda de principio activo individual de un paciente, así como el uso del sistema terapéutico transdérmico para la implementación de un correspondiente esquema de dosificación. Ventajosamente, en el sistema terapéutico transdérmico subdivisible hay una pluralidad de zonas de matriz polímera que están separadas espacialmente por zonas exentas de principio activo. La división del sistema terapéutico transdérmico puede entonces hacerse a lo largo de las zonas exentas de principio activo, por ejemplo mediante corte, siendo así separadas del resto del sistema terapéutico transdérmico una o varias zonas de matriz polímera. P. ej. en las solicitudes de patente WO 2003/079962 A2 y WO 02/41878 A2 están descritos ejemplos de la estructuración de variantes de sistemas terapéuticos transdérmicos.

[0020] Los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención pueden ser usados o adaptados para distintos espacios de tiempo de aplicación. Los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención pueden aplicarse por ejemplo respectivamente para al menos 12 h o 24 h. Preferiblemente, los distintos sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención pueden sin embargo ser también usados durante un respectivo espacio de tiempo de aplicación de al menos 72 h, 84 h o 96 h. Son sin embargo también posibles espacios de tiempo de aplicación más largos, como por ejemplo de 120 h, 144 h o 168 h.

[0021] Se aclara a continuación más detalladamente la invención mediante los ejemplos siguientes, sin sin embargo limitar el alcance de la invención:

Ejemplo 1

[0022]

A) En un recipiente de acero fino se ponen 3,65 kg de buprenorfina en suspensión en 3,65 kg de ácido levulínico y 2,6 kg de etanol. Bajo agitación se añaden 60,6 kg de un adhesivo de polisiloxano en forma de solución en n-heptano con un contenido de sólidos de un 74% en peso y 9,72 kg de heptano. Se efectúa agitación hasta la completa disolución de la base de buprenorfina y se obtienen 80,22 kg de una solución de adhesivo con contenido de buprenorfina con un 4,55% de buprenorfina para un contenido de sólidos de un 64,8% (solución de adhesivo 1).

B) Para la capa de contacto con la piel se usa un adhesivo de poliacrilato hecho a base de acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo y acrilato de 2-hidroxiethyl. A 31,87 kg de una solución de este adhesivo con un contenido de sólidos de un 51% en peso se añaden 6,5 kg de acetato de etilo y 1,91 kg de ácido oleico en forma pura o bien en forma de mezcla con otros ácidos carboxílicos, y se obtienen tras homogeneización aproximadamente 40 kg de solución de poliacrilato exenta de principio activo (solución de adhesivo 2).

C) Con medios auxiliares conocidos para el experto en la materia se recubre una lámina a la que se ha hecho inadhesiva para el adhesivo elegido con la solución de adhesivo 1 con contenido de buprenorfina. El espesor del recubrimiento se elige de forma tal que tras la eliminación de los solventes resulte un peso de recubrimiento de la capa de matriz de 55 g/m². La concentración de buprenorfina y ácido levulínico en esta capa es de un 7 a un 9% en peso. Sobre la capa de matriz "secada" se lamina luego la capa dorsal del posterior sistema.

La solución de adhesivo 2 es asimismo aplicada como recubrimiento a una lámina hecha inadhesiva (lámina protectora a retirar posteriormente antes del uso de los sistemas) y se eliminan los solventes orgánicos. El espesor del recubrimiento de la capa de contacto con la piel resultante debe ser tras la eliminación de los solventes de aprox. 20 g/m². De la capa de matriz hecha primeramente se quita entonces la lámina hecha inadhesiva, y la capa de matriz se lamina sobre la capa de contacto con la piel. A partir del laminado total resultante pueden entonces troquelarse los distintos sistemas.

[0023] En formas de realización específicas un sistema terapéutico transdérmico como el anteriormente descrito puede dotarse de un sobreparque de mayor extensión superficial y preferiblemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa de matriz autoadhesiva exenta de principio activo con capa dorsal preferiblemente de color piel. Esto es ventajoso cuando debido a sus propiedades físicas la capa de contacto con la piel no se adhiere de por sí sola suficientemente a la piel, y/o cuando para evitar el desperdicio la capa de matriz con contenido de buprenorfina presenta esquinas marcadas (como es p. ej. el caso de las formas cuadradas o rectangulares).

25 Ejemplo 2 – 5

[0024] La fabricación se hace de manera análoga al Ejemplo 1, habiéndose únicamente variado las concentraciones y el espesor de capa de la capa de matriz según la Tabla 1.

30 Ejemplo 6

[0025] Se usó como Ejemplo 6 el producto comercial Transtec® de la Grünenthal GmbH.

Tabla 1: Composición del sistema terapéutico transdérmico con contenido de buprenorfina referida a la matriz con contenido de principio activo

Ejemplo	Peso por unidad de superficie de la capa de matriz [g/m ²]	Contenido de buprenorfina en la capa de matriz [% en peso]	Contenido de buprenorfina [mg/cm ²]	Contenido de ácido levulínico Laminado 1 [% en peso]
1	55	7	0,385	7
2	60	7	0,42	7
3	65	8,4	0,546	8,4
4	80	7	0,56	7

[0026] Con estos sistemas terapéuticos transdérmicos se realizaron ensayos in vitro con la célula de difusión de Franz, que es conocida para el experto en la materia, usando epidermis de piel entera humana. Para ello se troquelaron a partir de laminados respectivamente troquelados con una superficie de 2,54 cm², y los mismos se sometieron a ensayo en comparación con troquelados del producto comercial Transtec®. El producto Transtec® es obtenible en el comercio en tres distintas intensidades de dosis; si bien las mismas son proporcionales a la superficie. Se midieron las concentraciones de buprenorfina en el medio aceptor de la célula de Franz (Tabla 2). Adicionalmente los sistemas terapéuticos transdérmicos fueron analizados tras el experimento para determinar su contenido de buprenorfina y ácido levulínico. Los resultados de los análisis del Ejemplo 1 están representados tabular y gráficamente junto a los de los otros ejemplos.

Tabla 2: Cantidades acumuladas medias de buprenorfina en microgramos/hora que fueron liberadas desde los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención en la célula Franz

Ejemplo	2 h	4 h	8 h	24 h	32 h	48 h	56 h	72 h
1	<NG	0,015	0,118	1,79	3,40	7,56	13,6	21,1
2	<NG	0,007	0,062	0,87	1,72	5,3	9,63	19,3
3	0,013	0,027	0,076	0,689	1,36	4,7	9,15	21,5
4	0,035	0,071	0,184	1,64	3,27	8,86	12,9	25,9
Transtec®	n.b.	0,061	0,167	2,35	n.b.	11,4	n.b.	25,4

[0027] Si se comparan entre sí las tasas de flujo acumuladas de la Tabla 2, queda de manifiesto que todas las tasas de permeación de los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención quedan situadas en el orden de magnitud del preparado comercial Transtec®. Aunque la célula de Franz no sirve de sustituto de las pruebas clínicas, sino que se

5 utiliza para discriminar entre distintas formulaciones de sistemas terapéuticos transdérmicos, los resultados que se indican en la Tabla 2 pueden ser evaluados en el sentido de que bajo condiciones in vitro el sistema terapéutico transdérmico según el Ejemplo 1 aporta tanta buprenorfina como el Transtec®. Como ya se ha descrito anteriormente, un sistema terapéutico transdérmico según el Ejemplo 1 fue en un estudio farmacocinético en el ser humano comparado con este sistema terapéutico transdérmico ya comercializado como sistema de referencia, y quedó demostrado para el producto de referencia un aprovechamiento del principio activo de un 17%, frente a un aprovechamiento del principio activo de un 53% de un sistema terapéutico transdérmico según el Ejemplo 1.

10 **[0028]** Tras los estudios de permeación se determinaron para todos los sistemas terapéuticos transdérmicos de los ejemplos según la invención sus contenidos residuales de ácido levulínico. Están reproducidas en la Tabla 3 las cantidades residuales y las cantidades relativamente liberadas de ácido levulínico calculadas a partir de las mismas.

Tabla 3: Liberación de ácido levulínico

Ejemplo	Contenido de ácido levulínico [mg/cm ²]	Residuo de ácido levulínico en el sistema terapéutico transdérmico [mg/cm ²]	Ácido levulínico liberado [%]
1	0,385	0,025	93,5
2	0,42	0,026	93,8
3	0,546	0,033	94
4	0,56	0,039	93

15 **[0029]** La Tabla 3 aclara que según la enseñanza de la invención los sistemas terapéuticos transdérmicos se empobrecen durante el uso en ácido levulínico y con ello suponen sorprendentemente un alto aprovechamiento del principio activo buprenorfina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración de buprenorfina a la piel, que comprende una capa dorsal impermeable al principio activo, al menos una capa de matriz autoadhesiva que contiene el principio activo buprenorfina y al menos un ácido carboxílico y dado el caso una capa protectora que es susceptible de ser quitada antes del uso, **caracterizado por el hecho de que** la capa de matriz está hecha a base de polisiloxanos o poliisobutileno, la buprenorfina está disuelta en el ácido carboxílico o en los ácidos carboxílicos, y esta solución está dispersada en forma de gutículas en la capa de matriz.
- 10 2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** el polisiloxano es un dimetilpolisiloxano amino-resistente.
- 15 3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** el polisiloxano es una mezcla de un dimetilpolisiloxano amino-resistente y un dimetilpolisiloxano no amino-resistente, en donde el dimetilpolisiloxano no amino-resistente está contenido en un porcentaje de hasta un 40% en peso.
- 20 4. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** el ácido carboxílico se difunde en la piel más rápidamente que el principio activo buprenorfina.
- 25 5. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** la cantidad de la solución dispersada es de hasta un 40% en peso, y preferiblemente de hasta un 20% en peso.
- 30 6. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** el ácido carboxílico es líquido a la temperatura de la piel.
- 35 7. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 6, **caracterizado por el hecho de que** el ácido carboxílico es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ácido oleico, ácido levulínico, ácido linólico y ácido linolénico.
- 40 8. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 6 o 7, **caracterizado por el hecho de que** la buprenorfina y el ácido levulínico están en la misma relación en peso.
9. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** se alcanza un aprovechamiento del principio activo bajo condiciones in vivo de al menos un 30%, preferiblemente de al menos un 40%, y con particular preferencia de al menos un 50%.
10. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones precedentes para su uso en la terapia del dolor.

Fig 1

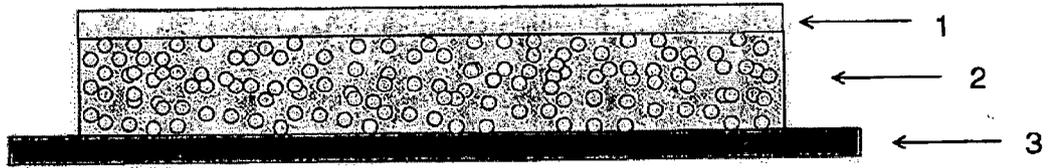


Fig 2

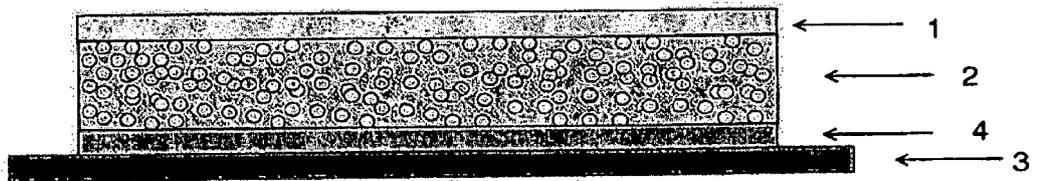


Fig 3

