

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 802**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2014** **E 14171110 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016** **EP 2810646**

54 Título: **Sistema de administración transdérmica**

30 Prioridad:

**04.06.2013 US 201361830975 P**

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

**03.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HILLE, THOMAS;  
WAUER, GABRIEL;  
SEIBERTZ, FRANK y  
WEINHEIMER, SHU-LUN**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 599 802 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 de administración transdérmica

5 **Campo técnico de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración transdérmica de buprenorfina, y a procesos de fabricación y usos del mismo, y a métodos correspondientes de tratamiento con dicho sistema.

10

**Antecedentes de la invención**

[0002] El ingrediente activo (5R,6R,7R,9R,13S,14S) -17-ciclopropilmetil-7-[(S)-3,3- dimetil-2-hidroxitbutan-2-il]-6-metoxi-4,5- epoxi-6, 14-etanomorfina-3-ol) de buprenorfina es un opiáceo parcialmente sintético con una potencia elevada. Los pacientes con cáncer se pueden tratar con dosis diarias de aproximadamente 1 mg. A pesar de su peso molecular bastante alto de 467,64 daltons, el mismo se usa actualmente para administración transdérmica. El producto comercial de TTS Norspan®, conocido también como BuTrans®, entrega buprenorfina a la piel en modo suficiente para tratar pacientes con dolor durante un periodo de tiempo de 7 días (aproximadamente 168 horas) y permite, por lo tanto, un uso del TTS durante un periodo de tiempo de 7 días y permite, en un régimen de dosificación fijo, un cambio del TTS de una vez por semana. Esto resulta específicamente beneficioso en términos de comodidad y cumplimiento del paciente. Así, se potencia la eficacia global del medicamento contra el dolor. No obstante, los periodos de administración prolongados pueden provocar problemas con irritación cutánea, lo cual, en combinación con el tamaño considerable (es decir, área de liberación) del TTS, puede resultar problemático. Además, la gran cantidad de exceso de fármaco en el TTS necesaria para mantener una fuerza impulsora suficiente con el fin de mantener la administración de fármaco apropiada durante el largo periodo de tiempo, es costosa y presenta el potencial de estar sujeta a un uso ilícito.

15

20

25

[0003] Por lo tanto, es deseable reducir el tamaño total (es decir, área de liberación) del TTS, así como la cantidad total de buprenorfina en el TTS antes de la administración, y también la cantidad que queda en el TTS después de un uso apropiado, es decir la cantidad residual. Así, se reducen tanto la cantidad de fármaco disponible para un uso ilícito (antes y después del uso apropiado) como la cantidad a desechar después del uso apropiado. La solicitud de patente US N° 2010/0119585 describe una cierta reducción del tamaño y de la cantidad de fármaco del TTS en comparación con el producto de TTS comercial Transtec® aprobado para un régimen de administración de hasta 4 días. Por lo tanto, es necesario sustituir el TTS después de 4 días como muy tarde. Se recomienda cambiar el Transtec® dos veces por semana siempre el mismo día en horarios específicos, por ejemplo, los lunes por la mañana y los jueves por la tarde.

30

35

[0004] No obstante, por motivos de comodidad, es deseable mantener el modo de cambio de una vez por semana (régimen de dosificación de 7 días) según proporciona, por ejemplo, el producto comercial Norspan®, en lugar del modo de cambio de cada tres a cuatro días que proporciona, por ejemplo, Transtec®.

40

45

[0005] El mantenimiento de velocidades de liberación suficientes durante un periodo de administración de siete días constituye en particular un reto, ya que el sistema es particularmente sensible a la variabilidad en la liberación del fármaco. La tolerancia para una administración de fármaco más alta en el comienzo del periodo de dosificación (conocida también como "descarga inicial elevada del fármaco" ("*drug burst*")) es muy limitada, ya que la pérdida de fármaco en el inicio conducirá a una pérdida de la fuerza impulsora posteriormente en el periodo de dosificación, en particular después de tres a cuatro días de administración.

[0006] Por lo tanto, es necesario controlar suficientemente la descarga inicial elevada de fármaco en el inicio y la variabilidad de dichos sistemas.

50 **Objetivos y resumen de la invención**

[0007] Un sistema de microreservorios que incluye depósitos de buprenorfina y un ácido carboxílico dispersado en una capa hidrófoba de adhesivo sensible a la presión proporciona velocidades de liberación globales elevadas durante un periodo de administración de 7 días permitiendo una reducción del tamaño y del contenido del fármaco en comparación con el producto comercial Norspan®. No obstante, la fabricación de varios lotes presenta una alta variabilidad en el rendimiento. Estos sistemas proporcionan un alto rendimiento, pero son bifásicos debido a los depósitos dispersados (1. fase) en el adhesivo (2. fase). Sin pretender limitarse a teoría alguna, se cree que el tamaño y la distribución de tamaños de los depósitos influyen en la administración del fármaco. Los depósitos grandes liberan el fármaco demasiado rápidamente y proporcionan una descarga inicial elevada no deseada en el comienzo del periodo de dosificación y un fallo del sistema después de tres a cuatro días. Por lo tanto, existe una necesidad de controlar suficientemente el tamaño y la distribución de tamaños de los depósitos.

55

60

[0008] Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina), que requiera una

cantidad relativamente pequeña de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina) contenida en el mismo y que proporcione una liberación suficientemente reproducible de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina), en particular que proporcione una liberación reproducible de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina) adecuada para proporcionar alivio del dolor durante aproximadamente 168 horas (correspondientes a 7 días o una semana).

5

**[0009]** Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina) que requiera un área de liberación relativamente pequeña y que proporcione una liberación suficientemente reproducible de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina), en particular que proporcione una liberación reproducible de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina) adecuada para proporcionar alivio del dolor durante aproximadamente 168 horas (correspondientes a 7 días o una semana).

10

**[0010]** Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar procesos de fabricación fiables para los sistemas anteriores.

15

**[0011]** Estos y otros objetivos se alcanzan por medio de la presente invención, que de acuerdo con un aspecto, se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina), que comprende una estructura autoadhesiva de capas contenedora de buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina) que comprende

20

- A) una capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina (por ejemplo, base de buprenorfina), y
- B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, (por ejemplo, base de buprenorfina) sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

25

- a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica basado en polisiloxanos o poliisobutilenos,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

30

- c) una sustancia potenciadora de la viscosidad en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, y
- d) un ácido carboxílico seleccionado del grupo compuesto por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina (por ejemplo base de buprenorfina) se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha sustancia potenciadora de la viscosidad, y en donde la mezcla contenedora de ácido carboxílico, buprenorfina y sustancia potenciadora de la viscosidad forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

35

en donde preferentemente dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel.

40

**[0012]** De acuerdo con un aspecto específico la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de base de buprenorfina, que comprende una estructura autoadhesiva de capas, contenedora de base de buprenorfina, que comprende

45

- A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y
- B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

50

- a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,
- c) polivinilpirrolidona soluble en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, en donde la polivinilpirrolidona tiene un valor de K de por lo menos aproximadamente 80, y
- d) ácido levulínico, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha polivinilpirrolidona, y en donde la mezcla contenedora de ácido levulínico, base de buprenorfina y polivinilpirrolidona forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

55

en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel.

60

**[0013]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes para la administración transdérmica de base de buprenorfina seleccionada de cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, es decir, un primer, un segundo, un tercer, un cuarto y un quinto sistemas

terapéuticos transdérmicos, comprendiendo cada uno de los cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina que comprende

A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y

B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxanos,

b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,

c) polivinilpirrolidona soluble en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, en donde la polivinilpirrolidona tiene un valor de K de por lo menos aproximadamente 80, y

d) ácido levulínico, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha polivinilpirrolidona, y en donde la mezcla contenedora de ácido levulínico, base de buprenorfina y polivinilpirrolidona forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

en donde,

el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,8 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina; el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9,5 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina; y

el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 19 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina; y

el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 28,5 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina; y

el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina,

en donde los cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes tienen áreas de liberación y cantidades de buprenorfina crecientes desde el primer al quinto sistema terapéutico transdérmico para su uso en un método de tratamiento del dolor aplicando uno de dichos sistemas terapéuticos transdérmicos durante aproximadamente 168 horas en la piel de un paciente. El conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes de acuerdo con este párrafo se puede ampliar en uno o más sistema(s) terapéutico(s) transdérmico(s) adicionales que puede(n) proporcionar áreas de liberación y cantidades de buprenorfina menores, mayores o intermedias en comparación con los cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes descritos anteriormente, preferentemente el conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se amplía con un sistema terapéutico transdérmico adicional el cual proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, proporcionando un sistema terapéutico transdérmico intermedio entre el segundo y el tercer sistemas terapéuticos transdérmicos. De forma alternativa, uno de los sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes descritos anteriormente se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico adicional.

**[0014]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos que incluye por lo menos dos sistemas terapéuticos transdérmicos seleccionados del primer, segundo, tercer, cuarto y quinto sistemas terapéuticos transdérmicos según se ha descrito en los párrafos anteriores. De acuerdo con un aspecto específico, los por lo menos dos sistemas terapéuticos transdérmicos se pueden seleccionar del primer, segundo, tercer, cuarto y quinto sistemas terapéuticos transdérmicos según lo descrito en los párrafos anteriores, y del sistema terapéutico transdérmico adicional el cual proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina.

5 **[0015]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, en donde hay presente buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina según se mide en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada de

10 2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  en las primeras 8 horas,  
 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 8 a la hora 24,  
 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 24 a la hora 32,  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 120  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 32 a la hora 48,  
 40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 150  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 48 a la hora 72,  
 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 300  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 72 a la hora 144, y  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 144 a la hora 168, y

15 que comprende una estructura de capas autoadhesiva contenedora de base de buprenorfina, que comprende

A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y  
 B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

20 a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, basado en polisiloxanos o poliisobutilenos,  
 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,  
 c) una sustancia potenciadora de la viscosidad en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, y  
 25 d) un ácido carboxílico seleccionado del grupo compuesto por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha sustancia potenciadora de la viscosidad, y en donde la mezcla contenedora de ácido carboxílico, base de buprenorfina y sustancia potenciadora de la viscosidad forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

30 en donde preferentemente dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel, en particular para su uso en un método de tratamiento del dolor aplicando el sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

35 **[0016]** La característica de liberación también se puede describir en términos de una velocidad de permeación no acumulativa, media, de la piel, de

40 0,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  a 1,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  en las primeras 8 horas,  
 1,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  a 5,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  desde la hora 8 a la hora 24,  
 2,5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  a 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  desde la hora 24 a la hora 32,  
 1,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  a 5,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  desde la hora 32 a la hora 48,  
 1,6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  a 6,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  desde la hora 48 a la hora 72,  
 1,3  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  a 4,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  desde la hora 72 a la hora 144, y  
 45 1,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  a 4,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  desde la hora 144 a la hora 168.

**[0017]** De acuerdo con un aspecto específico la invención se refiere a un método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina de acuerdo con la invención, que comprende las etapas de

50 1. proporcionar una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina que comprende

a) base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma  
 b) un ácido carboxílico,  
 c) una sustancia potenciadora de la viscosidad,  
 55 d) un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, y  
 e) disolvente

2. almacenar dicha mezcla entre 0 horas y 6 días

60 3. homogeneizar dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina a una homogeneización a, por ejemplo, una velocidad de por lo menos 1.000 rpm;

4. almacenar dicha mezcla homogeneizada entre 0 horas y 6 días

5. aplicar un recubrimiento de dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina sobre una película usando un aparato de recubrimiento por rodillos en una cantidad para proporcionar el peso seco deseado del recubrimiento,

6. secar dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina y aplicada como recubrimiento, para proporcionar una capa adhesiva contenedora de buprenorfina con el peso seco de recubrimiento deseado,

7. laminar dicha capa adhesiva contenedora de buprenorfina con una capa de refuerzo para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina,

8. opcionalmente troquelar los sistemas individuales a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina, con el área de liberación deseada, y

9. opcionalmente adherir a los sistemas individuales una estructura de capas autoadhesiva exenta de agente activo, que comprende también una capa de refuerzo y una capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo, y que es más grande que los sistemas individuales de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina,

preferentemente en donde en la etapa 1 la buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina, el ácido carboxílico es ácido levulínico y la sustancia potenciadora de la viscosidad es polivinilpirrolidona y todos ellos se disuelven en un disolvente apropiado (por ejemplo etanol), y posteriormente se suspenden en un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano en un disolvente apropiado (por ejemplo heptanos) para proporcionar la mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina.

**[0018]** Disolventes útiles para disolver buprenorfina, ácido carboxílico y la sustancia potenciadora de la viscosidad son alcoholes (por ejemplo etanol), acetona y metil etil cetona, prefiriéndose etanol. El adhesivo sensible a la presión de base polimérica se puede disolver en heptanos, hexanos, tolueno, o etilacetato, preferentemente en heptano. El disolvente para la buprenorfina tiene preferentemente una capacidad solo limitada o nula de disolver el adhesivo sensible a la presión de base polimérica, y el disolvente para el adhesivo sensible a la presión de base polimérica tiene preferentemente una capacidad solo limitada o nula de disolver buprenorfina.

**[0019]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al uso de polivinilpirrolidona en la fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, incluyendo dicho sistema depósitos de una mezcla que incluye base de buprenorfina y un ácido carboxílico dispersado en un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano para controlar el tamaño de los depósitos durante la fabricación.

**[0020]** En el sentido de la presente invención, la expresión "sistema terapéutico transdérmico" (o TTS) se refiere a la unidad individual completa que se aplica a la piel de un paciente, y que comprende la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina y opcionalmente una estructura adicional de capas, autoadhesiva, exenta de activo, más grande, encima de la estructura autoadhesiva de capas contenedora de base de buprenorfina, proporcionando dicho TTS la administración percutánea de la buprenorfina activa al paciente. Durante el almacenamiento, dicho TTS está situado normalmente sobre una capa protectora re-separable de la cual se retira inmediatamente antes de la aplicación a la superficie de la piel del paciente. Un TTS protegido de esta manera se puede almacenar en un blíster o en una bolsa sellada lateralmente.

**[0021]** En el sentido de la presente invención, la expresión "estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina" se refiere a la estructura contenedora de agente activo y que proporciona el área de liberación del agente activo.

**[0022]** En el sentido de la presente invención, "adhesivo sensible a la presión de base polimérica" se refiere a un adhesivo sensible a la presión que contiene de un 75% a un 100% de dicho polímero sobre la base del peso seco del adhesivo sensible a la presión, por ejemplo, de un 75% a un 100% de polisiloxano. De acuerdo con ciertas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión contiene de un 80% a un 100%, o de un 85% a un 100%, o de un 90% a un 100%, o de un 95% a un 100% del polímero (por ejemplo, polisiloxano) sobre la base del peso seco del adhesivo sensible a la presión. Un adhesivo sensible a la presión es en particular un material que se adhiere con la presión de los dedos, es pegajoso permanentemente, ejerce una gran fuerza de sujeción y debería ser extraíble con respecto a una superficie lisa sin dejar residuos. Ejemplos de adhesivos sensibles a la presión útiles, basados en polisiloxano, que están disponibles comercialmente incluyen la serie convencional Bio-PSA (series 7-4400, 7-4500 y 7-4600 series), la serie amino-compatible (*endcapped*) Bio-PSA (series 7-4100, 7-4200 y 7-4300) y la serie de Adhesivos Suaves para la Piel (7-9800) fabricadas por Dow Corning. Son adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxano, preferidos, adhesivos sensibles a la presión solvatados en heptano que incluyen BIO- PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4301 y BIO-PSA 7-4501.

**[0023]** En el sentido de la presente invención, la expresión "estructura adicional de capas autoadhesiva, exenta de agente activo, más grande" se refiere a una estructura de capas autoadhesiva que está exenta de agente activo y presenta un área mayor que la estructura contenedora de agente activo, y que proporciona un área adicional que se adhiere a la piel, pero ninguna área de liberación del agente activo, y que potencia de esta manera las propiedades adhesivas generales del TTS.

**[0024]** En el sentido de la presente invención, los términos "capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina" y "capa matricial" tienen el mismo significado y se refieren a la capa que contiene el agente activo (la

buprenorfina) en una estructura de tipo matriz de activo en el adhesivo. La cantidad porcentual de ingredientes se refiere al contenido de sólidos.

5 **[0025]** En el sentido de la presente invención, la expresión "capa en contacto con la piel" se refiere a la parte del TTS que está en contacto directo con la piel del paciente durante la administración y está situada en / es concurrente con la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina. Los tamaños de la "capa en contacto con la piel" y la estructura autoadhesiva de capas contenedora de buprenorfina son concurrentes y se corresponden con el área de liberación.

10 **[0026]** En el sentido de la presente invención, el término "depósito" tal como se usa en referencia a "depósitos dispersados" se refiere a áreas distinguibles, por ejemplo, visualmente distinguibles, dentro del adhesivo sensible a la presión. Dichos depósitos son, por ejemplo, gotitas. Los depósitos que son visualmente distinguibles se pueden identificar utilizando un microscopio.

15 **[0027]** En el sentido de la presente invención, la expresión "sustancia potenciadora de la viscosidad" se refiere a una sustancia que cuando se adiciona a la mezcla de buprenorfina y ácido carboxílico incrementa la viscosidad de la mezcla.

20 **[0028]** En el sentido de la presente invención, el valor de K se refiere a un valor calculado a partir de la viscosidad relativa de polivinilpirrolidona en agua de acuerdo con las monografías para "Povidona" de la Ph.Eur. y la USP.

25 **[0029]** En el sentido de la presente invención, la expresión "polivinilpirrolidona soluble" se refiere a polivinilpirrolidona que es soluble con más del 10% en por lo menos etanol, preferentemente también en agua, dietilen glicol, metanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, cloroformo, cloruro de metileno, 2-pirrolidona, macrogol 400, 1,2 propilen glicol, 1,4 butanodiol, glicerol, trietanolamina, ácido propiónico y ácido acético. Dicha polivinilpirrolidona soluble es suministrada por BASF como Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25, Kollidon 30 y Kollidon 90 F. Kollidon 90 F se usa en todos los ejemplos.

30 **[0030]** En el sentido de la presente invención, el tamaño de los depósitos se refiere al diámetro de los depósitos según se mide usando una imagen microscópica de la estructura de capas.

35 **[0031]** En el sentido de la presente invención, la expresión "aparato de recubrimiento por rodillos" se refiere a un aparato de recubrimiento que proporciona un recubrimiento por el cual el flujo de fluido en un estrechamiento entre un par de rodillos rotatorios, controla tanto el grosor como la uniformidad de la película recubierta.

40 **[0032]** En el sentido de la presente invención la "disolución in-vitro" se determina usando un aparato de cilindro rotatorio de la Ph Eur/USP que utiliza 600 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% desgasificada a 32° C y que se hace girar a 50 rpm. A las 0,5; 2; 8 (ó 5) y 24 horas, se extrajeron muestras de 4 ml y las mismas se analizaron con un método de HPLC de fase reversa usando una fase móvil de 55:45% v/v acetonitrilo:dihidrógeno fosfato de potasio 0,05 M (ajustado a pH 3,5) y detección UV a 220 nm.

45 **[0033]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "velocidad de permeación de la piel, acumulativa, media" se proporciona en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  y se calcula a partir de la liberación acumulativa según se mide con experimentos in vitro llevados a cabo con la célula de difusión de Franz sobre el periodo de tiempo total de liberación, por ejemplo, 168 horas, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  divididos por las horas correspondientes a dicho periodo de tiempo total de liberación, por ejemplo, 168 horas, teniendo en cuenta un periodo de latencia de 24 horas.

50 **[0034]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, media" se proporciona en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  y se calcula a partir de la liberación no acumulativa de un cierto intervalo de muestreo según se mide en una célula de difusión de Franz en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  divididos por las horas de dicho intervalo de muestreo.

55 **[0035]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "liberación acumulativa" se proporciona en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  y se refiere a la cantidad total liberada durante el periodo de tiempo total de liberación, por ejemplo, 168 horas, según se mide en una célula de difusión de Franz. El valor es un valor medio de por lo menos 3 experimentos.

60 **[0036]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "liberación no acumulativa" se proporciona en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  y se refiere a la cantidad liberada en un intervalo de muestreo en un cierto tiempo transcurrido dentro del periodo de tiempo total de liberación, por ejemplo, hora 16 de liberación se corresponde con un intervalo de muestreo de 8 horas desde la hora 8 a la hora 16 de liberación dentro de las 168 horas del periodo de tiempo de liberación total, según se mide en una célula de difusión de Franz. El valor es un valor medio de por lo menos 3 experimentos.

**[0037]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "velocidad de liberación media" se refiere a la velocidad de liberación media en  $\mu\text{g}/\text{h}$  durante el periodo de administración (por ejemplo, 7 días) por el cual el agente activo permea a

través de la piel humana al sistema sanguíneo y se basa en la AUC obtenida durante dicho periodo de administración en un estudio clínico.

5 **[0038]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "velocidad de liberación media nominal" se refiere a una  
velocidad de liberación media asignada, determinada por comparación con el producto de referencia comercial  
BuTrans® que se aplica durante 7 días a la piel de los sujetos y cuyas velocidades de liberación medias están  
disponibles públicamente en el prospecto del envase. La velocidad de liberación media nominal conocida  
10 correspondiente del área de liberación de 25 cm<sup>2</sup> del TTS de referencia BuTrans® que contiene 20 mg de buprenorfina  
es 20 µg/h. La velocidad de liberación media es proporcional al tamaño del área de liberación de un TTS y se puede  
usar para distinguir TTSs por la potencia de dosificación. El TTS BuTrans® con la mitad de tamaño (es decir 12,5 cm<sup>2</sup>  
de área de liberación) y que contiene 10 mg de buprenorfina, proporciona la velocidad de liberación media nominal  
conocida de 10 µg/h. El TTS BuTrans® con un tamaño de área de liberación de 6,25 cm<sup>2</sup> y que contiene 5 mg de  
15 buprenorfina proporciona la velocidad de liberación media nominal conocida de 5 µg/h. Por consiguiente, se puede  
considerar que un TTS correspondiente con un tamaño de área de liberación de 50 cm<sup>2</sup> y que contiene 40 mg de  
buprenorfina proporciona una velocidad de liberación media nominal de 40 µg/h, y un TTS correspondiente con un  
tamaño de área de liberación de 37,5 cm<sup>2</sup> y que contiene 30 mg de buprenorfina proporciona una velocidad de  
20 liberación media nominal de 30 µg/h, y un TTS correspondiente con un tamaño de área de liberación de 18,75 cm<sup>2</sup> y que  
contiene 15 mg de buprenorfina proporciona una velocidad de liberación media nominal de 15 µg/h. Las velocidades de  
liberación medias nominales se asignan a los TTS de acuerdo con la invención comparando las velocidades de  
permeación de la piel del TTS de referencia BuTrans® en células de difusión de Franz con las velocidades de  
permeación de la piel de los TTS's de acuerdo con la invención en células de difusión de Franz.

25 **[0039]** En el sentido de la presente invención, el significado de "aplicando a la piel del dicho paciente durante  
aproximadamente 168 horas" se corresponde con "aplicando a la piel de dicho paciente durante aproximadamente 7  
días o durante una semana" y se refiere a una modalidad de cambio o régimen de dosificación de una vez a la semana.  
Asimismo, aproximadamente 96 horas se corresponde con 4 días, aproximadamente 120 horas se corresponde con 5  
días y aproximadamente 144 horas se corresponde con 6 días. La expresión "aplicación a la piel de un paciente durante  
un cierto periodo de tiempo" tiene el mismo significado que "administración durante un cierto periodo de tiempo".

30 **[0040]** En el sentido de la presente invención, el término "paciente" se refiere a un sujeto que ha presentado una  
manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que es tratado de  
forma preventiva o profiláctica por una afección, o al que se la ha diagnosticado una afección a tratar.

35 **[0041]** Si no se indica lo contrario, "%" se refiere a % en peso.

**[0042]** En el sentido de la presente invención, el término "activo", "agente activo", y similares, así como el término  
"buprenorfina" se refiere a base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. A no ser que se  
indique lo contrario, las cantidades de buprenorfina en el TTS se refieren a la cantidad de buprenorfina antes de la  
administración del TTS. A las cantidades de buprenorfina en el TTS después de la administración se les hace referencia  
40 como cantidades residuales.

**[0043]** En el sentido de la presente invención, los valores e intervalos que especifican el tamaño del área de liberación y  
la cantidad de buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico son valores medios de por lo menos 3  
mediciones.

45 **[0044]** En el sentido de la presente invención la expresión "parámetros farmacocinéticos" se refiere a parámetros que  
describen la curva de plasma sanguíneo, por ejemplo, C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub> y AUC<sub>INF</sub>, obtenida en un estudio clínico, por  
ejemplo por una administración monodosis del TTS del agente activo, por ejemplo el TTS de base de buprenorfina a  
sujetos humanos sanos. El rendimiento farmacocinético de los TTSs de acuerdo con la invención se puede deducir a  
partir del rendimiento de los sistemas de microreservorios que contienen buprenorfina dados a conocer en la solicitud  
50 internacional PCT/IB2012/002973, publicada como WO 2013/088254 (véanse, por ejemplo, las páginas 69 a 100 del  
documento PCT/IB2012/002973). Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos individuales se resumen en el  
documento PCT/IB2012/002973, publicado como WO 2013/088254, usando medias aritméticas y geométricas, por  
ejemplo una C<sub>max</sub> media, una AUC<sub>t</sub> media y una AUC<sub>INF</sub> media, y estadísticos adicionales, tales como las  
desviaciones típicas y errores típicos respectivos, el valor mínimo, el valor máximo, y el valor central cuando la lista de  
55 valores está ordenada (Mediana). En el contexto de la presente invención, parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, la  
C<sub>max</sub> media, la AUC<sub>t</sub> media y la AUC<sub>INF</sub> media se refieren a valores medios geométricos si no se indica lo contrario.  
No se puede excluir que los valores medios absolutos obtenidos para un cierto TTS en un estudio clínico varíen a un  
cierto nivel de un estudio a otro. Para permitir una comparación de valores medios absolutos entre estudios, una  
formulación de referencia, por ejemplo el producto de referencia comercial BuTrans® o, en el futuro, cualquier producto  
60 basado en la invención, se puede usar como patrón interno. Se puede usar una comparación de la AUC por área de  
liberación, por ejemplo, la AUC<sub>t</sub> media por área de liberación del producto de referencia respectivo en los estudios  
primero y posterior, para obtener un factor de corrección con el fin de tener en cuenta diferencias de un estudio a otro.  
En el estudio clínico descrito en el documento PCT/IB2012/002973, publicado como WO 2013/088254, el producto de

referencia comercial BuTrans® proporciona una AUCt por área de liberación de 1.624,53 pg.h/ml-cm<sup>2</sup>. Se mostró en el mismo estudio que los sistemas de microreservorios que incluyen depósitos de buprenorfina y un ácido carboxílico dispersado en una capa de adhesivo sensible a la presión, hidrófoba, proporciona un mejor rendimiento en términos de la AUCt por área de liberación en comparación con el producto comercial BuTrans®, es decir, los Ejemplos 1 y 2 del documento PCT/IB2012/002973, publicado como WO 2013/088254, proporcionan una AUCt por área de liberación de 2.690,49 pg.h/ml-cm<sup>2</sup> y 2.746,86 pg.h/ml-cm<sup>2</sup>, respectivamente. Los sistemas de microreservorios proporcionan así un rendimiento aproximadamente 1,7 veces mejor que el producto comercial BuTrans® en el mismo estudio.

**[0045]** Los estudios clínicos según la presente invención se refieren a estudios realizados en total conformidad con la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y todas las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y regulaciones locales.

**[0046]** En el sentido de la presente invención, la expresión "sujeto humano sano" se refiere a un sujeto hombre o mujer con un peso corporal que va de 55 kg a 100 kg y un índice de masa corporal (BMI) que va de 18 a 29, y parámetros fisiológicos normales, tales como, presión sanguínea, etc. Los sujetos humanos sanos a efectos de la presente invención se seleccionan según criterios de inclusión y exclusión que se basan en y están de acuerdo con las recomendaciones de la ICH.

**[0047]** En el sentido de la presente invención, la expresión "población de sujetos" se refiere a por lo menos diez sujetos humanos sanos individuales.

**[0048]** En el sentido de la presente invención, la expresión "media geométrica" se refiere a la media de los datos transformados logarítmicamente y retrotransformados a la escala original.

**[0049]** En el sentido de la presente invención, la expresión "media aritmética" se refiere a la suma de todos los valores de observación dividida por el número total de observaciones.

**[0050]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "AUC" se corresponde con el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. El valor de AUC es proporcional a la cantidad de agente activo absorbido en la circulación sanguínea en total, y es por tanto una medición de la biodisponibilidad.

**[0051]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "AUCt" se proporciona en pg.h/ml y se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde la hora 0 hasta la última concentración plasmática medible, y se calcula por el método trapezoidal lineal.

**[0052]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "AUCt media por área de liberación" se proporciona en pg.h/ml-cm<sup>2</sup> y se calcula a partir de la media geométrica de la AUCt según se determina para un cierto TTS en pg.h/ml, dividida por el área de liberación de dicho TTS.

**[0053]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "AUCINF" se proporciona en pg.h/ml y se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada al infinito, y se calcula usando la fórmula:

$$\text{AUCINF} = \text{AUCt} + \frac{\text{CLast}}{\text{LambdaZ}}$$

donde CLast es la última concentración plasmática medible y LambdaZ es la constante de velocidad aparente de la fase terminal.

**[0054]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "Cmax" se proporciona en pg/ml y se refiere a la máxima concentración plasmática en sangre, observada, del agente activo.

**[0055]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "tmax" se proporciona en h y se refiere al instante de tiempo en el cual se alcanza el valor de Cmax. En otras palabras, tmax es el instante de tiempo de la concentración plasmática observada máxima.

**[0056]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "LambdaZ" se proporciona en 1/h y se refiere a la constante de velocidad aparente de la fase terminal, donde LambdaZ es la magnitud de la pendiente de la regresión lineal del perfil del logaritmo de la concentración con respecto al tiempo durante la fase terminal.

**[0057]** En el sentido de la presente invención, el parámetro "t1/2Z" se proporciona en h y se refiere a la vida media aparente de la fase terminal y se determina comúnmente como  $t_{1/2Z} = (\ln 2)/\text{LambdaZ}$ .

**[0058]** En el sentido de la presente invención, la expresión "concentración plasmática media" se proporciona en pg/ml y es una media de las concentraciones plasmáticas individuales de agente activo, por ejemplo base de buprenorfina, en cada instante de tiempo.

5 **[0059]** En el sentido de la presente invención, el término "bioequivalente" se define de manera que se refiere a un TTS que proporciona valores de media geométrica de  $C_{max}$ , AUC<sub>t</sub>, y AUC<sub>INF</sub> para buprenorfina, en donde los intervalos de confianza del 90% estimados para la relación prueba/referencia se sitúan dentro del rango del 80,00% al 125,00%.

### Breve descripción de los dibujos

#### **[0060]**

La Fig. 1 representa una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo Comparativo 1.

La Fig. 2A representa una imagen microscópica de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina del Ejemplo Comparativo 2.

La Fig. 2B representa una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo Comparativo 2.

La Fig. 3A representa una imagen microscópica de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina del Ejemplo 3.

La Fig. 3B representa una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo 3.

La Fig. 4A representa una imagen microscópica de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina del Ejemplo 4.

La Fig. 4B representa una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo 4.

La Fig. 5 representa la disolución in-vitro media del Ejemplo Comparativo 1.

La Fig. 6 representa la disolución in-vitro media del Ejemplo Comparativo 2.

La Fig. 7 representa la disolución in-vitro media del Ejemplo 3.

La Fig. 8 representa la disolución in-vitro media del Ejemplo 4.

La Fig. 9 representa las velocidades medias de permeación de la piel, no acumulativa, para los Ejemplos Comparativos 1 y 2 y Norspan®.

La Fig. 10 representa las velocidades medias de permeación de la piel no acumulativa para los Ejemplos 6, 7.1, 8 y BuTrans®.

La Fig. 11 representa las velocidades medias de permeación de la piel no acumulativa para los Ejemplos 7.1, 7.2 y BuTrans®.

La Fig. 12 representa las velocidades medias de permeación de la piel no acumulativa para los Ejemplos 7.2, 5.2 y BuTrans®.

La Fig. 13 representa la velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, media, de los sistemas terapéuticos transdérmicos. El área de liberación del sistema terapéutico transdérmico según el Ejemplo 5.2 es 14 cm<sup>2</sup> y el área de liberación para BuTrans® es 25 cm<sup>2</sup>. La cantidad de base de buprenorfina para el Ejemplo 5.2 es 12,6 mg y la cantidad de base de buprenorfina para BuTrans® es 20 mg.

### Descripción detallada

**[0061]** Un sistema de microreservorios que incluye depósitos de buprenorfina y un ácido carboxílico dispersado en una capa hidrófoba de adhesivo sensible a la presión proporciona velocidades de liberación generales elevadas durante un periodo de administración de siete días, permitiendo de esta forma una reducción del tamaño y contenido de fármaco del TTS en comparación con el producto comercial Norspan®. Dichos sistemas se describen en la solicitud de patente paralela PCT/US2012/069242, que se corresponde con la PCT/IB2012/002973, publicada como WO 2013/088254, que se incorpora a la presente a título de referencia. En particular, se hace referencia a los Ejemplos 1 a 4 del documento PCT/US2012/069242, correspondiente al PCT/IB2012/002973, publicado como WO 2013/088254. No obstante, la fabricación de varios lotes presenta una alta variabilidad en el rendimiento. Estos sistemas proporcionan un alto rendimiento, pero son bifásicos debido a los depósitos dispersados (1. fase) en el adhesivo (2. fase). Sin pretender limitarse a teoría alguna, se cree que el tamaño y la distribución de tamaños de los depósitos influyen en la administración del fármaco. Los depósitos grandes liberan el fármaco demasiado rápidamente y proporcionan una descarga inicial elevada no deseada en el comienzo del periodo de dosificación y un fallo del sistema después de tres a cuatro días. Existe, por lo tanto, una necesidad de controlar de forma suficiente el tamaño y la distribución de tamaños de los depósitos.

**[0062]** La producción de un producto transdérmico comercial, según se da a conocer en la presente, requiere un proceso de recubrimiento y secado continuo para formar la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina. Dicho recubrimiento se logra generalmente con un aparato de recubrimiento por rodillos y un compartimiento de secado adjunto de dimensiones suficientes. La mezcla contenedora de buprenorfina a aplicar como recubrimiento se prepara habitualmente por lotes, y a continuación se almacena durante algún tiempo hasta que el aparato de recubrimiento está listo para aplicar la mezcla como recubrimiento. El tiempo entre la preparación de la mezcla y la aplicación de la mezcla como recubrimiento en una rutina de producción normal puede ser casi cero, si después del mezclado/homogeneización la masa se transfiere a la estación de recubrimiento y se aplica como

recubrimiento directamente, y el almacenamiento de la mezcla durante el tiempo correspondiente a un fallo del aparato de recubrimiento o un fin de semana u otros motivos de interrupción del proceso de recubrimiento puede ser de hasta varios días, por ejemplo de cuatro a seis días. De esta forma, la mezcla debe ser suficientemente estable. Un sistema de microreservorios según se describe en la presente incluye dos fases, a saber, los depósitos y el adhesivo que rodea los depósitos, las cuales pueden cambiar con el tiempo debido a la fusión de depósitos individuales formando depósitos más grandes. De esta forma, debe dificultarse la fusión de los depósitos durante el tiempo de almacenamiento entre el mezclado y el recubrimiento.

**[0063]** Adicionalmente, la fuerza de cizallamiento aplicada a la mezcla del recubrimiento durante el recubrimiento en un aparato de recubrimiento por rodillos es diferente y más elevada que en una técnica de recubrimiento a escala de laboratorio, como la correspondiente cuando se usa el aparato de recubrimiento Erichsen. No obstante, para producción a escala comercial, se necesita un aparato de recubrimiento por rodillos para proporcionar la necesaria variación a escala y la necesaria precisión de recubrimiento. Sin embargo, la fuerza de cizallamiento en un aparato de recubrimiento por rodillos provoca una fusión adicional de los depósitos. Así, se debe dificultar la fusión de los depósitos durante el proceso de recubrimiento que hace uso de un aparato de recubrimiento por rodillos.

### Estructura del TTS

**[0064]** Según cierta realización de la invención el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina comprende una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina que comprende

A) una capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, y

B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

- a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica basado en polisiloxanos o poliisobutilenos,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- c) una sustancia potenciadora de la viscosidad en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, y
- d) un ácido carboxílico seleccionado del grupo compuesto por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha sustancia potenciadora de la viscosidad, y en donde la mezcla contenedora de ácido carboxílico, buprenorfina y sustancia potenciadora de la viscosidad forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

en donde preferentemente dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel.

**[0065]** Sin pretender limitarse a teoría alguna, se cree que la sustancia potenciadora de la viscosidad aumenta la viscosidad de los depósitos (fase interna) dentro de la solución adhesiva (fase externa) durante la producción y dentro de la matriz adhesiva (fase externa) durante el almacenamiento de la capa contenedora de buprenorfina, secada.

**[0066]** Las sustancias potenciadoras de la viscosidad útiles se pueden seleccionar del grupo compuesto por derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y celulosa microcristalina, ácidos poliacrílicos de masa molecular elevada y/o sus sales y/o sus derivados, tales como, ésteres, polivinilpirrolidona, en particular polivinilpirrolidona soluble, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, tragacanto, goma xantana, bentonita, carragenano y goma guar. Una sustancia potenciadora de la viscosidad, preferida, es polivinilpirrolidona.

**[0067]** En ciertas realizaciones de la invención la sustancia potenciadora de la viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 7%, o en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 4%, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 3% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina.

**[0068]** Sin pretender limitarse a teoría alguna, se cree que la polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de por lo menos 5, por lo menos 10, por lo menos 15, por lo menos 20, por lo menos 50, o un valor de K de por lo menos 80 es en particular beneficiosa en el aumento de la viscosidad de los depósitos (fase interna) dentro de la solución adhesiva (fase externa) durante la producción y dentro de la matriz adhesiva (fase externa) durante el almacenamiento de la capa contenedora de buprenorfina, secada. El aumento de viscosidad es beneficioso ya que de esta forma se dificulta que los depósitos se fusionen durante el tiempo de almacenamiento entre el mezclado y el recubrimiento.

**[0069]** En ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina comprende una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina que comprende

A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y  
 B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

- a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,
- c) polivinilpirrolidona soluble en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, en donde la polivinilpirrolidona tiene un valor de K de por lo menos aproximadamente 80, y
- d) ácido levulínico, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha polivinilpirrolidona, y en donde la mezcla contenedora de ácido levulínico, base de buprenorfina y polivinilpirrolidona forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel.

**[0070]** Según ciertas realizaciones de la invención, el TTS comprende, además de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina, fijada al mismo, una estructura de capas autoadhesiva exenta de agente activo, más grande, por ejemplo, un adhesivo periférico o adhesivo superpuesto, para potenciar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transdérmico global. Dicha estructura de capas autoadhesiva exenta de agente activo también comprende una capa de refuerzo. En ciertas realizaciones, esta capa adicional es de color beis. La capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo, de adhesivo sensible a la presión de base polimérica se basa, por ejemplo, en poliacrilatos o polisiloxanos. El área de dicha segunda estructura de capas autoadhesiva exenta de agente activo se suma al tamaño general del TTS, pero no se suma al área de liberación. El adhesivo sensible a la presión en las estructuras de capas autoadhesivas, contenedora de agente activo y exenta de agente activo pueden ser iguales o diferentes. Si el adhesivo de la capa autoadhesiva exenta de agente activo es diferente al de la capa que contiene buprenorfina, entonces se pueden usar adhesivos sensibles a la presión seleccionados del grupo de adhesivos sensibles a la presión basados en poliacrilatos o basados en poliisobutilenos, y se prefieren los adhesivos sensibles a la presión basados en poliacrilato, en particular adhesivos sensibles a la presión basados en un polímero de acrilato-acetato de vinilo, por ejemplo, tal como los disponibles en Henkel bajo el nombre comercial Duro Tak®, por ejemplo, Duro Tak® 387 2051. Dichos adhesivos sensibles a la presión se proporcionan en una solución orgánica de acetato de etilo y heptano. Dichos adhesivos sensibles a la presión proporcionan un pelado a 180° y a 20 minutos de por lo menos aproximadamente 20 N/25mm, y a 24 minutos de por lo menos aproximadamente 25 N/25cm, y, a una semana, de por lo menos aproximadamente 30 N/25mm y una pegajosidad de bucle de por lo menos 15 N/25mm<sup>2</sup>, o de por lo menos 20 N/25mm<sup>2</sup>, o de por lo menos 22 N/25mm<sup>2</sup>.

#### 40 Agente activo

**[0071]** EL TTS según la invención comprende una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de aquellas conocidas en la técnica, tales como las sales clorhidrato, sulfato, fosfato, tartrato, maleinato, oxalato, acetato y lactato. Según una realización preferida de la invención el agente activo está incluido en forma de base de buprenorfina. No obstante, el término base de buprenorfina no excluye interacciones, incluyendo la complejación entre la base de buprenorfina y otros ingredientes de la capa contenedora de buprenorfina, por ejemplo, el ácido levulínico.

**[0072]** Una cantidad analgésicamente eficaz puede variar desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, en particular desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable, o desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Según ciertas realizaciones, el TTS contiene, en concordancia con cinco dosificaciones diferentes, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, o desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg, o desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg, o desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg, o desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o el TTS contiene, en concordancia con cinco dosificaciones diferentes, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4,5 mg, o aproximadamente 3 mg, o desde aproximadamente 4 mg a aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 6 mg, o desde aproximadamente 8 mg a aproximadamente 14 mg, o aproximadamente 12 mg, o desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 18 mg o desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 28 mg, o aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Sistemas terapéuticos transdérmicos que contienen cantidades menores o mayores, por ejemplo, desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de

base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, proporcionan otras dosificaciones.

### Adhesivo sensible a la presión

5

**[0073]** Los adhesivos sensibles a la presión usados para la presente invención son adhesivos sensibles a la presión de base polimérica. Dichos adhesivos sensibles a la presión de base polimérica se basan en polisiloxanos o poliisobutilenos. Para la presente invención se prefieren adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos. A diferencia de otros adhesivos sensibles a la presión orgánicos, dichos adhesivos de polisiloxanos no necesitan aditivos como antioxidantes, estabilizantes, plastificantes, catalizadores u otros ingredientes potencialmente extraíbles. Estos adhesivos sensibles a la presión proporcionan la pegajosidad adecuada para una unión rápida a varios tipos de piel, incluyendo piel húmeda, características de adhesividad y cohesión adecuadas, adhesividad duradera a la piel de hasta 7 días, un alto grado de flexibilidad, una permeabilidad a la humedad, y compatibilidad con muchos activos y sustratos pelliculares. Es posible proporcionarlos con suficiente resistencia frente a las aminas y, por lo tanto, una estabilidad mejorada en presencia de aminas. Dichos adhesivos sensibles a la presión se basan en un concepto de resina en polímero en donde, mediante una reacción de condensación, con una resina de sílice, de polidimetilsiloxano bloqueado en los extremos con silanol, se prepara un polisiloxano en el cual, con vistas a la estabilidad frente a las aminas, la funcionalidad de silanol residual se termina adicionalmente con grupos trimetilsiloxi. El contenido de dimeticonol contribuye al componente viscoso del comportamiento visco-elástico, y tiene impacto en las propiedades de humectación y de capacidad de esparcimiento del adhesivo. La resina actúa como agente de pegajosidad y de refuerzo, y participa en el componente elástico. El equilibrio correcto entre dimeticonol y resina proporciona las propiedades de adhesividad correctas.

**[0074]** La fuerza de adherencia de los polisiloxanos puede ser suficiente para el contacto con la piel deseado. En ciertas realizaciones de la invención se incorpora un agente plastificante o de pegajosidad a la formulación para mejorar las características de adhesividad de la capa de adhesivo sensible a la presión. En un caso individual, puede ser ventajoso mejorar la adhesividad mediante la adición de pequeñas cantidades de agentes de pegajosidad, tales como politerpenos, derivados de colofonia, o aceites de silicona. En realizaciones preferidas, el agente de pegajosidad es un aceite de silicona (por ejemplo, 360 Medical Fluid, disponible en Dow Corning Corporation, Midland, Mich.).

30

**[0075]** Los adhesivos sensibles a la presión se suministran y usan en disolventes como heptano, acetato de etilo o fluidos de silicona volátiles. Para la presente invención se prefiere el heptano. El contenido de sólidos está habitualmente entre el 60 y el 80 %.

**[0076]** Los adhesivos preferidos sensibles a la presión y basados en polisiloxanos, de acuerdo con la invención, se caracterizan por una viscosidad en solución a 25°C y 60 % de contenido de sólidos en heptano, de más de aproximadamente 150 mPa s, o desde aproximadamente 200 mPa s a aproximadamente 700 mPa s, en particular desde aproximadamente 350 mPa s a aproximadamente 600 mPa s, más preferentemente desde aproximadamente 480 mPa s a aproximadamente 550 mPa s, o con la mayor preferencia de aproximadamente 500 mPa s o de forma alternativa desde aproximadamente 400 mPa s a aproximadamente 480 mPa s, o con la mayor preferencia de aproximadamente 450 mPa s. Los mismos también se pueden caracterizar por una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de menos de aproximadamente  $1 \times 10^{11}$  mPa s ( $1 \times 10^9$  poises), o desde aproximadamente  $1 \times 10^7$  a aproximadamente  $9 \times 10^{10}$  mPa s (de aproximadamente  $1 \times 10^5$  a aproximadamente  $9 \times 10^8$  poises), o más preferentemente desde aproximadamente  $1 \times 10^7$  a aproximadamente  $1 \times 10^9$  mPa s (desde aproximadamente  $1 \times 10^5$  a aproximadamente  $1 \times 10^7$  poises), o de la forma más preferente aproximadamente  $5 \times 10^8$  mPa s ( $5 \times 10^6$  poises), o de forma alternativa más preferentemente desde aproximadamente  $2 \times 10^9$  a aproximadamente  $9 \times 10^{10}$  mPa s (de aproximadamente  $2 \times 10^7$  a aproximadamente  $9 \times 10^8$  poises), o con la mayor preferencia aproximadamente  $1 \times 10^{10}$  mPa s ( $1 \times 10^8$  poises).

**[0077]** Los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos, adecuados, se pueden obtener a partir de los Adhesivos de Silicona Estándar (*Standard Silicone Adhesives*) BIO-PSA de Dow Corning®. Se prefieren los Adhesivos de Silicona BIO-PSA 7 4301 y BIO-PSA 7 4201. De acuerdo con ciertas realizaciones, se prefiere el BIO-PSA 7 4301, y de acuerdo con ciertas realizaciones alternativas se prefiere el BIO-PSA 7 4201. Para evitar una fluencia en frío excesiva, se prefiere el BIO-PSA 7 4201. El BIO-PSA 4201 tiene una viscosidad en solución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente 60% en heptano, de 450 mPa s, y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C, de  $1 \times 10^{10}$  mPa s ( $1 \times 10^8$  poises). El BIO-PSA 4301 tiene una viscosidad en solución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente 60% en heptano, de 500 mPa s, y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C, de  $5 \times 10^8$  mPa s ( $5 \times 10^6$  poises).

**[0078]** La capa de adhesivo sensible a la presión del TTS de la invención puede comprender adicionalmente, además de los ingredientes antes mencionados a), b), c) y d), (es decir el adhesivo sensible a la presión de base polimérica, la buprenorfina, la sustancia potenciadora de la viscosidad/ la polivinilpirrolidona y el ácido carboxílico seleccionado del grupo de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido levulínico según se describe en la presente), otros diversos excipientes o aditivos, seleccionados, por ejemplo, del grupo de solubilizantes, sustancias de cargas, agentes

60

de pegajosidad, sustancias que influyen en las propiedades barrera del estrato córneo en el sentido de aumentar la permeabilidad del agente activo, reguladores del pH, y conservantes.

5 **[0079]** Las sustancias que influyen en las propiedades barrera del estrato córneo en el sentido de aumentar la permeabilidad del agente activo son conocidas por los profesionales cualificados, y la sustancia apropiada para los agentes activos respectivos se debe encontrar - si fuera necesario - por medio de estudios de la permeación. Algunos ejemplos son alcoholes polihídricos tales como dipropilen glicol, propilen glicol, y polietilen glicol; aceites tales como aceite de oliva, escualeno, y lanolina; éteres grasos tales como éter cetílico y éter oleílico; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo; urea y derivados de urea tales como alantoína; disolventes polares tales como dimetildecilfosfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetilaurilamina, dodecilmirrolidona, isosorbitol, dimetilacetona, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, y dimetilformamida; ácido salicílico; aminoácidos; nicotinato de bencilo; y surfactantes alifáticos de peso molecular superior tal como sales lauril sulfato. Otros agentes incluyen ácidos oleico y linoleico, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, oleato de propilo, y palmitato de isopropilo. El TTS de la invención puede comprender adicionalmente según ciertas realizaciones (en las que la capa de adhesivo sensible a la presión comprende a) el adhesivo sensible a la presión de base polimérica, b) la buprenorfina, c) la sustancia potenciadora de la viscosidad/la polivinilpirrolidona y d) ácido levulínico o ácido linoléico o mezclas de ambos como ácido carboxílico según se describe en la presente) ácidos oleico y linoleico como sustancias que influyen en las propiedades barrera del estrato córneo en el sentido de aumentar la permeabilidad del agente activo.

20 **[0080]** Dichas sustancias, según se ha descrito en el párrafo anterior, se pueden incluir en un TTS y pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso. No obstante, en una realización preferida de la presente invención, dichas sustancias adicionales no son necesarias. Según una realización de la invención, el TTS no comprende sustancias adicionales tales como las mencionadas en el párrafo anterior.

25 **[0081]** Además del ácido carboxílico seleccionado de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido levulínico, la solubilidad del fármaco se puede alterar además por medio de la adición opcional de un agente que aumente la solubilidad del fármaco o inhiba la cristalización del fármaco en la composición transdérmica, tal como copolímero de acetato de vinilo/vinilpirrolidona y derivados de celulosa.

30 **[0082]** Se pueden usar sustancias de carga tales como geles de sílice, dióxido de titanio y óxido de cinc conjuntamente con el polímero para influir de la manera deseada en ciertos parámetros físicos, tales como la cohesión y la fuerza de unión.

35 **[0083]** Se pueden adicionar otro u otros anti-oxidantes. El anti-oxidante se puede seleccionar del grupo compuesto por tocoferol, ésteres del mismo, por ejemplo, acetato de  $\alpha$ -tocoferol, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butil-hidroxianisol o galato de propilo, preferentemente palmitato de ascorbilo. El antioxidante puede estar presente convenientemente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5%, por ejemplo 0,05 a 0,30, por ejemplo 0,18% ó 0,2% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina.

#### 40 **Estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina**

45 **[0084]** De acuerdo con la invención, la estructura autoadhesiva de capas contenedora de base de buprenorfina comprende una capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, y una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, aplicada sobre la misma como recubrimiento. En una realización preferida, la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina está compuesta por estos dos elementos.

50 **[0085]** La capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, se puede aplicar como recubrimiento a cualquier peso seco, pero preferentemente se aplica como recubrimiento a un peso seco de más de aproximadamente 6 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 60 g/m<sup>2</sup>), o de más de aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 80 g/m<sup>2</sup>), o va desde aproximadamente 6 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 60 g/m<sup>2</sup>) a aproximadamente 14 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 140 g/m<sup>2</sup>), o desde aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 80 g/m<sup>2</sup>) a aproximadamente 14 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 140 g/m<sup>2</sup>). Específicamente, el peso seco es más de aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 100 g/m<sup>2</sup>), o va desde aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 100 g/m<sup>2</sup>) a aproximadamente 13 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 130 g/m<sup>2</sup>), o va desde aproximadamente 11,5 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 115 g/m<sup>2</sup>) a aproximadamente 12,5 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 125 g/m<sup>2</sup>), o es de manera específica aproximadamente 12 mg/cm<sup>2</sup> (aproximadamente 120 g/m<sup>2</sup>).

60 **[0086]** La capa seca de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, preferentemente contiene base de buprenorfina, pero puede contener una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable. Según la invención, la capa seca de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene preferentemente más de 5%, o más de aproximadamente 6%, o más de aproximadamente 7%, o más de aproximadamente 8%, o más de aproximadamente 9%, o desde aproximadamente 6% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 7% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 8% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 9% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 6% a aproximadamente 15%, o desde aproximadamente 7% a

aproximadamente 15%, o desde aproximadamente 8 a aproximadamente 15%, o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 15% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable sobre la base del peso seco total de la capa seca de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina. En una realización específica, la capa seca de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina contiene aproximadamente un 10% de base de buprenorfina.

**[0087]** Preferentemente, el TTS contiene en la capa de adhesivo sensible a la presión más de aproximadamente 0,55 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 0,6 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 0,7 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 0,8 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 0,9 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 1 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 1,1 mg/cm<sup>2</sup>, de base de buprenorfina, o desde aproximadamente 0,55 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 0,6 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 0,7 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 0,8 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 0,9 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 1 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 1,1 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup> de base de buprenorfina, o contiene aproximadamente 1,2 mg/cm<sup>2</sup> de base de buprenorfina. El TTS también puede contener cantidades equimolares de sales farmacéuticamente aceptables.

**[0088]** Para proporcionar la velocidad de administración deseada de buprenorfina, hay presente un ácido carboxílico. El ácido carboxílico se puede seleccionar del grupo compuesto por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en donde se prefiere el ácido levulínico. De forma alternativa o adicional, puede haber presente una sustancia seleccionada del grupo compuesto por alcoholes y ésteres. La buprenorfina se encuentra mezclada con, por ejemplo, disuelta en, el ácido carboxílico, por ejemplo, el ácido levulínico, y esta mezcla, por ejemplo, solución, está dispersada en forma de depósitos pequeños, por ejemplo, gotitas, en la capa matricial. La buprenorfina, con sus propiedades fisicoquímicas conocidas, a saber, su poca solubilidad, su punto de fusión comparativamente alto de 216° C, y su alto peso molecular, tiende fácilmente a la cristalización. Por este motivo, se usa un solubilizante con por lo menos un grupo ácido (de forma alternativa con un grupo alcohólico o éster) para evitar que la buprenorfina cristalice durante el almacenamiento de la forma farmacéutica. La buprenorfina y el ácido levulínico tienen una solubilidad extremadamente baja en polisiloxanos. Como consecuencia de ello, es posible solubilizar buprenorfina en ácido levulínico y dispersar esta mezcla en forma de depósitos pequeños (por ejemplo, gotitas) en una capa matricial preparada sobre la base de polisiloxanos, según se ha descrito en la presente.

**[0089]** El ácido levulínico es moderadamente soluble en los disolventes orgánicos de los adhesivos. Consecuentemente, la mezcla líquida de buprenorfina y ácido levulínico se puede dispersar en la solución del adhesivo, manteniéndose la dispersión después de extraer el disolvente. En una capa matricial de este tipo, la solubilidad de la buprenorfina depende virtualmente solo de la cantidad del ácido levulínico.

**[0090]** La cantidad de la mezcla dispersada de buprenorfina, por ejemplo, base de buprenorfina, y el ácido carboxílico, por ejemplo, ácido levulínico, puede ser de hasta aproximadamente 40% en peso, prefiriéndose que no supere aproximadamente 25% o aproximadamente 20% en peso y va desde aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, o desde aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 17% a aproximadamente 20%. El tamaño del propio depósito, por ejemplo, la gotita (diámetro), preferentemente no debería superar aproximadamente 150 µm, o va desde aproximadamente 1 a aproximadamente 150 µm, preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µm, o desde aproximadamente 5 a aproximadamente 50 µm, o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 25 µm o desde aproximadamente 5 a aproximadamente 25 µm. El tamaño preferido depende, además, del grosor de la capa matricial.

**[0091]** Puesto que el ácido carboxílico, por ejemplo, el ácido levulínico, puede absorberse asimismo a través de la piel, la cantidad en el TTS se reduce a medida que transcurre el tiempo de aplicación, y deriva en una reducción de la solubilidad de la buprenorfina. Como resultado, la disminución en la actividad termodinámica de la buprenorfina debido al agotamiento se ve compensada por la reducción de la solubilidad del fármaco en los depósitos de buprenorfina/ácido levulínico.

**[0092]** Según la invención la capa seca de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de aproximadamente 5%, o más de aproximadamente 6%, o más de aproximadamente 7%, o más de aproximadamente 8%, o más de aproximadamente 9%, o desde aproximadamente 6% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 7% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 8 a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 5 % a aproximadamente 15%, o desde aproximadamente 6 % a aproximadamente 15%, o desde aproximadamente 6 % a aproximadamente 9%, o desde aproximadamente 9 % a aproximadamente 15% de ácido carboxílico, por ejemplo, ácido levulínico, sobre la base del peso seco total de la capa seca de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina. En una realización específica la capa seca de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 6% a aproximadamente 11% de ácido levulínico, o desde aproximadamente 6 % a aproximadamente 9% o desde aproximadamente 9% a aproximadamente 15% de ácido levulínico, o aproximadamente 7% de ácido levulínico o aproximadamente 10% de ácido levulínico. Según una realización específica la capa de adhesivo sensible a

la presión contiene la misma cantidad en porcentaje de ácido levulínico y base de buprenorfina o cantidades equimolares de sales farmacéuticamente aceptables. Según otra realización específica, la capa de adhesivo sensible a la presión contiene una cantidad porcentual de ácido levulínico inferior a la cantidad porcentual de base de buprenorfina contenida o cantidades equimolares de sales farmacéuticamente aceptables.

5

**[0093]** Según una realización específica, la capa de adhesivo sensible a la presión contiene más de aproximadamente 9% a aproximadamente 15% de base de buprenorfina y desde aproximadamente 6% a aproximadamente 9% de ácido levulínico o desde más de aproximadamente 9% a aproximadamente 15% de base de buprenorfina, y desde aproximadamente 9% a aproximadamente 15% de ácido levulínico sobre la base del peso seco total.

10

**[0094]** Según una cierta realización, la capa de adhesivo sensible a la presión se aplica como recubrimiento a un peso seco desde aproximadamente 11 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 11,5 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 12,5 mg/cm<sup>2</sup>, o es aproximadamente 12 mg/cm<sup>2</sup>, y la capa de adhesivo sensible a la presión, seca, contiene desde aproximadamente 7% a aproximadamente 13% o desde aproximadamente 8 % a aproximadamente 12 %, o desde aproximadamente 9 % a aproximadamente 11% o aproximadamente 10% de base de buprenorfina y desde aproximadamente 6 % a aproximadamente 8%, o aproximadamente 7% de ácido levulínico. En una realización específica la capa seca de adhesivo sensible a la presión tiene un peso seco de aproximadamente 12 mg/cm<sup>2</sup> y contiene aproximadamente 7% de ácido levulínico y aproximadamente 10% de base de buprenorfina.

15

20

**[0095]** Según cierta realización alternativa, la capa de adhesivo sensible a la presión se aplica como recubrimiento a un peso seco desde aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 11,5 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 12,5 mg/cm<sup>2</sup>, o es aproximadamente 12 mg/cm<sup>2</sup>, y la capa seca de adhesivo sensible a la presión contiene desde aproximadamente 7 % a aproximadamente 13% o desde aproximadamente 8 % a aproximadamente 12 %, o desde aproximadamente 9 % a aproximadamente 11% o aproximadamente 10% de base de buprenorfina y desde aproximadamente 8 a aproximadamente 12 % o aproximadamente 10% de ácido levulínico. En una realización específica, la capa seca de adhesivo sensible a la presión tiene un peso seco de aproximadamente 12 mg/cm<sup>2</sup>, y contiene aproximadamente 10% de ácido levulínico y aproximadamente 10% de base de buprenorfina.

25

30

**[0096]** De acuerdo con lo anterior, el TTS contiene más de aproximadamente 0,55 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 0,6 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 0,7 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 0,8 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 0,9 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 1 mg/cm<sup>2</sup>, o más de aproximadamente 1,1 mg/cm<sup>2</sup> de base de buprenorfina o desde aproximadamente 0,6 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 0,7 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 0,8 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 0,9 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 1 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 1,1 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/cm<sup>2</sup> de base de buprenorfina o contiene aproximadamente 1,2 mg/cm<sup>2</sup> de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, se prefiere la base de buprenorfina. Según una realización específica, la capa de adhesivo sensible a la presión contiene la misma cantidad de ácido levulínico y base de buprenorfina. Según otra realización específica, la capa de adhesivo sensible a la presión contiene menos ácido levulínico que base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35

40

45

**[0097]** Según cierta realización de la invención, los adhesivos sensibles a la presión en la capa contenedora de buprenorfina y en la capa exenta de agente activo son diferentes, y el adhesivo en la capa exenta de agente activo es un adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilatos. Según ciertas otras realizaciones, el adhesivo en la capa que contiene agente activo y en la capa exenta de agente activo es el mismo, y es un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano, resistente a aminas. Según ciertas realizaciones, el polisiloxano es un producto de la reacción de condensación, con una resina de sílice, de polidimetilsiloxano bloqueado en los extremos con silanol y la funcionalidad de silanol residual terminada con grupos trimetilsiloxi, y se caracteriza por una viscosidad en solución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente 60% en heptanos, de aproximadamente 500 mPa s o de aproximadamente 450 mPa s. Según ciertas realizaciones, la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, se aplica como recubrimiento a un peso seco de aproximadamente 12 mg/cm<sup>2</sup> y contiene aproximadamente 10% de base de buprenorfina y aproximadamente 10% de ácido levulínico.

50

55

**[0098]** Según ciertas realizaciones, el área de liberación va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup>, o es menos de 25 cm<sup>2</sup>, o menos de 22 cm<sup>2</sup>, o va desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 25 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 22 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 20 cm<sup>2</sup>, o es aproximadamente 3 cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 6 cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 10 cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 15 cm<sup>2</sup> o aproximadamente 20 cm<sup>2</sup>.

60

**[0099]** Según ciertas realizaciones, el TTS contiene desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 28 mg, o desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg, o desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma. Considerando las cinco potencias de dosificación crecientes diferentes, el TTS en casos específicos contiene preferentemente

- 5 a) desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, o desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4,5 mg, preferentemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3,5 mg, o desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, más preferentemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg, o desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 4 mg, o aproximadamente 3 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o
- 10 b) desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg, o desde aproximadamente 4 mg a aproximadamente 9 mg, preferentemente desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 7 mg, o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 8 mg, más preferentemente desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 6 mg, o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7 mg, o aproximadamente 6 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o
- 15 c) desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg, o desde aproximadamente 8 mg a aproximadamente 14 mg, preferentemente desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 14 mg, o desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 14 mg, más preferentemente desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 11 mg, o desde aproximadamente 11 mg a aproximadamente 13 mg, o aproximadamente 12 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o
- 20 d) desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg, o desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, preferentemente desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 21 mg, o desde aproximadamente 16 mg a aproximadamente 19 mg, más preferentemente desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 14 mg, o desde aproximadamente 17 mg a aproximadamente 19 mg, o aproximadamente 18 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o
- 25 e) desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg, o desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 28 mg, preferentemente desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 28 mg, o desde aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg, más preferentemente desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 24 mg, o desde aproximadamente 22 mg a aproximadamente 25 mg, o aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 De manera correspondiente, el área de liberación va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup>, o desde 1,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 24 cm<sup>2</sup>, o va desde 1,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 22 cm<sup>2</sup>, o va desde 1,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 20 cm<sup>2</sup> y con respecto a las cinco potencias de dosificación preferidas específicas a) a e)
- 35 a) va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,8 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 1,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5,5 cm<sup>2</sup>, preferentemente desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup>, más preferentemente desde aproximadamente 2,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 3 cm<sup>2</sup>, o es aproximadamente 2,5 cm<sup>2</sup>, o
- 40 b) va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9,5 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9 cm<sup>2</sup>, preferentemente desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 7,5 cm<sup>2</sup>, más preferentemente desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 8 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 6 cm<sup>2</sup>, o es aproximadamente 5 cm<sup>2</sup>, o
- 45 c) va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 19 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup>, preferentemente desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 18 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 8 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 12 cm<sup>2</sup>, más preferentemente desde aproximadamente 10 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 9 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 11 cm<sup>2</sup>, o es aproximadamente 10 cm<sup>2</sup>, o
- 50 d) va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 28,5 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 13 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 17 cm<sup>2</sup>, preferentemente desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 27 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 13 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup>, más preferentemente desde aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 23 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup>, o es aproximadamente 15 cm<sup>2</sup>, o
- 55 e) va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 24 cm<sup>2</sup>, preferentemente o desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 35 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 22 cm<sup>2</sup>, más preferentemente desde aproximadamente 23,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 32 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 18 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 21 cm<sup>2</sup>, o es aproximadamente 20 cm<sup>2</sup>.
- 60 **[0100]** Un TTS adicional que proporciona una potencia de dosificación entre las potencias b) y c) contiene desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el área de liberación va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup>, preferentemente desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 13,5 cm<sup>2</sup>.

En dichas realizaciones, la capa seca de adhesivo sensible a la presión preferentemente comprende un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxanos y tiene preferentemente un peso seco de aproximadamente 6 mg/cm<sup>2</sup>, 7,5 mg/cm<sup>2</sup>, 8 mg/cm<sup>2</sup>, 9 mg/cm<sup>2</sup>, 10,5 mg/cm<sup>2</sup>, o 12 mg/cm<sup>2</sup> y contiene 10% de base de buprenorfina.

5 **[0101]** Según ciertas realizaciones preferidas, el TTS contiene con respecto a las cinco potencias de dosificación a) a e) las siguientes cantidades de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona los siguientes intervalos correspondientes de áreas de liberación:

a)

a)	de aprox. 1 cm <sup>2</sup> a aprox. 4,8 cm <sup>2</sup>	de aprox. 1 cm <sup>2</sup> a aprox. 4,5 cm <sup>2</sup>	de aprox. 2,5 cm <sup>2</sup> a aprox. 4 cm <sup>2</sup>
de aprox. 1 mg a aprox. 4 mg	X	X	X
de aprox. 1 mg a aprox. 3,5 mg	X	X	X
de aprox. 1 mg a aprox. 3 mg	X	X	X

10

b)

b)	de aprox. 3 cm <sup>2</sup> a aprox. 9,5 cm <sup>2</sup>	de aprox. 3 cm <sup>2</sup> a aprox. 9 cm <sup>2</sup>	de aprox. 5 cm <sup>2</sup> a aprox. 8 cm <sup>2</sup>
de aprox. 3,5 mg a aprox. 8 mg	X	X	X
de aprox. 3,5 mg a aprox. 7 mg	X	X	X
de aprox. 3,5 mg a aprox. 6 mg	X	X	X

15

c)

c)	de aprox. 6 cm <sup>2</sup> a aprox. 19 cm <sup>2</sup>	de aprox. 6 cm <sup>2</sup> a aprox. 18 cm <sup>2</sup>	de aprox. 10 cm <sup>2</sup> a aprox. 16 cm <sup>2</sup>
de aprox. 6,5 mg a aprox. 16 mg	X	X	X
de aprox. 6,5 mg a aprox. 14 mg	X	X	X
de aprox. 6,5 mg a aprox. 11 mg	X	X	X

d)

d)	de aprox. 12 cm <sup>2</sup> a aprox. 28,5 cm <sup>2</sup>	de aprox. 12 cm <sup>2</sup> a aprox. 27 cm <sup>2</sup>	de aprox. 17 cm <sup>2</sup> a aprox. 23 cm <sup>2</sup>
de aprox. 11,5 mg a aprox. 24 mg	X	X	X
de aprox. 11,5 mg a aprox. 21 mg	X	X	X
de aprox. 11,5 mg a aprox. 14 mg	X	X	X

20

e)

	de aprox. 16 cm <sup>2</sup> a aprox. 38 cm <sup>2</sup>	de aprox. 16 cm <sup>2</sup> a aprox. 35 cm <sup>2</sup>	de aprox. 23,5 cm <sup>2</sup> a aprox. 32 cm <sup>2</sup>
de aprox. 15 mg a aprox. 32 mg	X	X	X
de aprox. 15 mg a aprox. 28 mg	X	X	X
de aprox. 15 mg a aprox. 24 mg	X	X	X

25

El TTS adicional que proporciona la potencia de dosificación entre las potencias b) y c) proporciona desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el área de liberación va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup>, o

30

desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el área de liberación va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 13,5 cm<sup>2</sup>.

### Conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos

35

**[0102]** Para el tratamiento del dolor, es necesario titular el paciente con la dosis individual de buprenorfina para controlar de forma adecuada el dolor. Para satisfacer los requisitos individuales, se proporcionan cinco potencias de dosificación diferentes de acuerdo con la invención.

**[0103]** Según un aspecto, la invención se refiere a un conjunto de dos (primer y segundo, o segundo y tercer, o tercer y cuarto, o cuarto y quinto TTS, o cualquier otra combinación de dos de las cinco potencias de dosificación diferentes), tres (primer a tercer, o segundo a cuarto, o tercer a quinto TTS, o cualquier otra combinación de tres de las cinco potencias de dosificación diferentes), cuatro (primer a cuarto o segundo a quinto TTS, o cualquier otra combinación de cuatro de las cinco potencias de dosificación diferentes) o cinco (primer a quinto TTS) sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes de acuerdo con la invención, en donde: el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,8 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 1,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, o desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4,5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9,5 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg, o desde aproximadamente 4 mg a aproximadamente 9 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 19 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg, o desde aproximadamente 8 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 28,5 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 13 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg, o desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 24 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg, o desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes de acuerdo con este párrafo se puede ampliar en otro u otros sistema(s) terapéutico(s) transdérmico(s) que puede(n) proporcionar áreas de liberación y cantidades de buprenorfina menores, mayores o intermedias en comparación con los cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes descritos anteriormente, preferentemente el conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se amplía con un sistema terapéutico transdérmico adicional que proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, proporcionando un sistema terapéutico transdérmico intermedio entre el segundo y el tercer sistemas terapéuticos transdérmicos. De forma alternativa, uno de los sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico adicional.

**[0104]** La invención también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos, en donde:

el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, o desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3,5 mg, o desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 7,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg, o desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 7 mg, o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 18 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 8 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de

dicha buprenorfina desde aproximadamente 6, 5 mg a aproximadamente 16 mg, o desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 14 mg, o desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

5 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 27 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 13 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 21 mg, o desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg, o desde aproximadamente 16 mg a aproximadamente 19 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

10 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 35 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 22 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg, o desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 28 mg, o desde aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes de acuerdo con este párrafo se puede ampliar en otro u otros sistema(s) terapéutico(s) transdérmico(s) que puede(n) proporcionar áreas de liberación y cantidades de buprenorfina menores, mayores o intermedias en comparación con los cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes descritos anteriormente, preferentemente el conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se amplía con un sistema terapéutico transdérmico adicional que proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 13,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, proporcionando un sistema terapéutico transdérmico intermedio entre el segundo y el tercer sistemas terapéuticos transdérmicos. De forma alternativa, uno de los sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico adicional.

[0105] La invención también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, en donde:

30 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 2,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg, o desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

35 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 8 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 6 mg, o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

40 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 10 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 9 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 11 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 11 mg, o desde aproximadamente 11 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

45 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 23 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 14 mg, o desde aproximadamente 17 mg a aproximadamente 19 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

50 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 23,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 32 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 18 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 21 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 24 mg, o desde aproximadamente 22 mg a aproximadamente 25 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes de acuerdo con este párrafo se puede ampliar en uno o más sistema(s) terapéutico(s) transdérmico(s) adicional(es) que pueden proporcionar áreas de liberación y cantidades de buprenorfina menores, mayores o intermedias en comparación con los cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes descritos anteriormente, preferentemente el conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se amplía en un sistema terapéutico transdérmico

adicional que proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 13,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, proporcionando un sistema terapéutico transdérmico intermedio entre el segundo y el tercer sistemas terapéuticos transdérmicos. De forma alternativa, uno de los sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico adicional.

**[0106]** En un aspecto adicional de la invención se proporciona un sistema terapéutico transdérmico seleccionado de un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos según se ha descrito en los párrafos anteriores, en donde la buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y en donde

el primer sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 6,25 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

el segundo sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 12,5 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

el tercer sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 25 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

el cuarto sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 37,5 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

el quinto sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 50 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

el sistema terapéutico transdérmico adicional cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 18,75 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 15 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

en donde el producto de referencia se prepara por medio de las siguientes etapas:

1. mezclar 1.139 g de una solución de poliacrilato al 47,83 % de un copolímero de acrilato auto-reticulado de acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, ácido acrílico (disolvente: acetato de etilo:heptanos:isopropanol:tolueno:acetilacetato en la relación de 37:26:26:4:1), 100 g de ácido levulínico, 150 g de oleato de oleílo, 100 g de polivinilpirrolidona, 150 g de etanol, 200 g de acetato de etilo, y 100 g de base de buprenorfina para proporcionar una mezcla;

2. agitar la mezcla de la etapa 1 durante aproximadamente 2 horas y controlar la disolución de todos los sólidos visualmente mientras se controla la pérdida por evaporación volviendo a pesar y reponiendo la posible pérdida de disolvente con acetato de etilo;

3. aplicar posteriormente la mezcla sobre una película de poliéster transparente de manera tal que la masa por unidad de área de la capa adhesiva seca alcance aproximadamente 80 g/m<sup>2</sup> en donde la película de poliéster se hace extraíble por medio de siliconización y actúa como capa protectora;

4. extraer los disolventes de la mezcla aplicada sobre una película de poliéster transparente en la etapa 3, mediante secado con aire calentado el cual se conduce sobre un carril húmedo dando como resultado la evaporación de los disolventes, pero también la fusión del ácido levulínico y la cubrición de la película adhesiva con una hoja de poliéster;

5. troquelar el área de liberación de 6,25 cm<sup>2</sup>, 12,5 cm<sup>2</sup>, 18,75 cm<sup>2</sup>, 25 cm<sup>2</sup>, 37,5 cm<sup>2</sup> y 50 cm<sup>2</sup>, respectivamente, por medio de herramientas de corte adecuadas, y eliminar los bordes que quedan entre los sistemas individuales.

**[0107]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico descrito como primer sistema terapéutico transdérmico en los párrafos anteriores, en donde la buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y el cual cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente al producto comercial BuTrans®, también conocido como Norspan®, que tiene un área de liberación de 6,25 cm<sup>2</sup>.

**[0108]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico descrito como segundo sistema terapéutico transdérmico en los párrafos anteriores, en donde la buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y el cual, cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente al producto comercial BuTrans®, también conocido como Norspan®, que tiene un área de liberación de 12,5 cm<sup>2</sup>.

5 **[0109]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico descrito como tercer sistema terapéutico transdérmico en los párrafos anteriores, en donde la buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y el cual, cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente al producto comercial BuTrans®, también conocido como Norspan®, que tiene un área de liberación de 25 cm<sup>2</sup>.

**[0110]** El sistema terapéutico transdérmico reivindicado se puede seleccionar de:

10 un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,8 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 5 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 7.000 pg.h/ml, preferentemente más de 8.000 pg.h/ml, o de más de 7.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml, o de más de 8.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos;

15 un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 14.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 16.000 pg.h/ml, o de más de 14.000 pg.h/ml a aproximadamente 32.000 pg.h/ml, o de más de 16.000 pg.h/ml a aproximadamente 32.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

20 un tercer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 19 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 28.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 32.000 pg.h/ml, o de más de 28.000 pg.h/ml a aproximadamente 64.000 pg.h/ml, o de más de 32.000 pg.h/ml a aproximadamente 64.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

25 un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 28,5 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 42.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 48.000 pg.h/ml, o de más de 42.000 pg.h/ml a aproximadamente 96.000 pg.h/ml, o de más de 48.000 pg.h/ml a aproximadamente 96.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

30 un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 40 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 62.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 64.000 pg.h/ml, o de más de 62.000 pg.h/ml a aproximadamente 128.000 pg.h/ml, o de más de 64.000 pg.h/ml a aproximadamente 128.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

35 un sistema terapéutico transdérmico adicional que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 15 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 22.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 24.000 pg.h/ml, o de más de 22.000 pg.h/ml a aproximadamente 48.000 pg.h/ml, o de más de 24.000 pg.h/ml a aproximadamente 48.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos.

**[0111]** El sistema terapéutico transdérmico reivindicado se puede seleccionar de:

60 un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde 1 mg a aproximadamente 4 mg, o desde 1 mg a aproximadamente 3,5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 5 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 7.000 pg.h/ml,

preferentemente más de 8.000 pg.h/ml, o de más de 7.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml, o de más de 8.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos;

5 un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg, o desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 7 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 14.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 16.000 pg.h/ml, o de más de 14.000 pg.h/ml a 10 aproximadamente 32.000 pg.h/ml, o de más de 16.000 pg.h/ml a aproximadamente 32.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

15 un tercer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 18 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 6, 5 mg a aproximadamente 16 mg, o desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 28.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 32.000 pg.h/ml, o de más de 28.000 pg.h/ml a 20 aproximadamente 64.000 pg.h/ml, o de más de 32.000 pg.h/ml a aproximadamente 64.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

25 un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 27 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg, o desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 21 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 42.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 48.000 pg.h/ml, o de más de 42.000 pg.h/ml a 25 aproximadamente 96.000 pg.h/ml, o de más de 48.000 pg.h/ml a aproximadamente 96.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

30 un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 35 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg, o desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 40 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 62.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 64.000 pg.h/ml, o de más de 62.000 pg.h/ml a 35 aproximadamente 128.000 pg.h/ml, o de más de 64.000 pg.h/ml a aproximadamente 128.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

40 un sistema terapéutico transdérmico adicional que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 13,5 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 15 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 22.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 24.000 pg.h/ml, o de más de 22.000 pg.h/ml a aproximadamente 48.000 pg.h/ml, o de más de 24.000 pg.h/ml a 45 aproximadamente 48.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos.

50 **[0112]** El sistema terapéutico transdérmico reivindicado se puede seleccionar de:

un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 2,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde 1 mg a aproximadamente 3 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 5 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 7.000 pg.h/ml, preferentemente más de 8.000 pg.h/ml, o de más de 7.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml, o de más de 8.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos;

60 un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 8 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 6 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 14.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 16.000 pg.h/ml, o de más de 14.000 pg.h/ml a aproximadamente 32.000 pg.h/ml, o de más de 16.000 pg.h/ml a

aproximadamente 32.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

un tercer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 10 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 11 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 28.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 32.000 pg.h/ml, o de más de 28.000 pg.h/ml a aproximadamente 64.000 pg.h/ml, o de más de 32.000 pg.h/ml a aproximadamente 64.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 23 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 42.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 48.000 pg.h/ml, o de más de 42.000 pg.h/ml a aproximadamente 96.000 pg.h/ml, o de más de 48.000 pg.h/ml a aproximadamente 96.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 23,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 32 cm<sup>2</sup> y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 40 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 62.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 64.000 pg.h/ml, o de más de 62.000 pg.h/ml a aproximadamente 128.000 pg.h/ml, o de más de 64.000 pg.h/ml a aproximadamente 128.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

un sistema terapéutico transdérmico adicional que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 13,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 15 µg/h y/o que proporciona una AUCt media de más de 22.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 24.000 pg.h/ml, o de más de 22.000 pg.h/ml a aproximadamente 48.000 pg.h/ml, o de más de 24.000 pg.h/ml a aproximadamente 48.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos.

### Característica de liberación

**[0113]** De acuerdo con la invención, el TTS se caracteriza además por la velocidad de permeación de la piel, determinada por experimentos in vitro llevados a cabo con la célula de difusión de Franz (por ejemplo, una célula de difusión de Franz de 9 ml), usando piel humana de espesor parcial. Se puede usar piel proveniente de cirugía estética (seno femenino, fecha de nacimiento 1989). Se usa un dermatomo para preparar piel a un grosor de 800 µm, con una epidermis intacta, de acuerdo con las Directrices de OECD (adoptadas el 13 de Abril de 2004). Debido a lo prolongado de la prueba (168 horas) se usa piel de 800 µm en vez de la piel recomendada de 200 a 400 µm. El medio receptor usado es una solución de tampón fosfato de pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriano a una temperatura de 32 ± 1°. Se troquelan formulaciones de ejemplo con un área de 1,163 cm<sup>2</sup> a partir de laminados, y en los presentes ejemplos, se somete a prueba cada una de ellas con respecto a muestras de 1,163 cm<sup>2</sup> del producto comercial Norspan®. Se miden las concentraciones de buprenorfina en el medio receptor de la célula de Franz.

**[0114]** El TTS según la invención proporciona una velocidad de permeación de la piel, acumulativa, media, de más de aproximadamente 1,3 µg/cm<sup>2</sup>-h, o más de aproximadamente 1,5 µg/cm<sup>2</sup>-h o más de aproximadamente 1,7 µg/cm<sup>2</sup>-h durante una prueba de 168 horas, o de más de aproximadamente 2 µg/cm<sup>2</sup>-h durante una prueba de 168 horas, o de más de aproximadamente 2,5 µg/cm<sup>2</sup>-h durante una prueba de 168 horas, o de más de 2,7 µg/cm<sup>2</sup>-h durante una prueba de 168 horas, o de más de aproximadamente 3 µg/cm<sup>2</sup>-h durante una prueba de 168 horas, o desde aproximadamente 1,3 µg/cm<sup>2</sup>-h a aproximadamente 4 µg/cm<sup>2</sup>-h, o desde aproximadamente 1,7 µg/cm<sup>2</sup>-h a aproximadamente 4 µg/cm<sup>2</sup>-h, o desde aproximadamente 2 µg/cm<sup>2</sup>-h a aproximadamente 4 µg/cm<sup>2</sup>-h, o desde aproximadamente 2,5 µg/cm<sup>2</sup>-h a aproximadamente 4 µg/cm<sup>2</sup>-h, o desde aproximadamente 2,7 µg/cm<sup>2</sup>-h a aproximadamente 4 µg/cm<sup>2</sup>-h, o desde aproximadamente 3 µg/cm<sup>2</sup>-h a aproximadamente 4 µg/cm<sup>2</sup>-h, durante una prueba de 168 horas. El producto comercial BuTrans® proporciona una velocidad de permeación de la piel, acumulativa, media, de aproximadamente 1,7 µg/cm<sup>2</sup>-h durante una prueba de 168 horas en dicha prueba.

**[0115]** Según ciertas realizaciones, el TTS proporciona una liberación acumulativa según se mide en una célula de difusión de Franz, tal como se ha mencionado anteriormente, de aproximadamente 220 µg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 640 µg/cm<sup>2</sup> durante un periodo de tiempo de 168 horas, o de aproximadamente 400 µg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 640 µg/cm<sup>2</sup>, o de aproximadamente 450 µg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 640 µg/cm<sup>2</sup>, o de aproximadamente 500 µg/cm<sup>2</sup> a

aproximadamente 640  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , o de aproximadamente 600  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a aproximadamente 640  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  durante un periodo de tiempo de 168 horas. El producto comercial BuTrans® proporciona una liberación acumulativa de aproximadamente 250,7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  en dicha prueba. Tal como puede observarse a partir de la Figura 13, se miden velocidades de permeación de la piel comparables usando el TTS BuTrans® de 25  $\text{cm}^2$  que incluye 20 mg de base de buprenorfina y un TTS de un ejemplo de acuerdo con la invención con un área de 14  $\text{cm}^2$  y que incluye 12,6 mg de base de buprenorfina. Esto se corresponde con aproximadamente una reducción de tamaño del 44% en el área de liberación y una reducción de aproximadamente el 50% en la cantidad de base de buprenorfina usada.

**[0116]** Según ciertas realizaciones, el TTS proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una célula de difusión de Franz, de

2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  en las primeras 8 horas,  
 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 8 a la hora 24,  
 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 24 a la hora 32,  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 120  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 32 a la hora 48,  
 40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 150  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 48 a la hora 72,  
 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 300  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 72 a la hora 144, y  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 144 a la hora 168.

**[0117]** Según ciertas realizaciones, el TTS proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una célula de difusión de Franz, de

2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  en las primeras 8 horas,  
 25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 8 a la hora 24,  
 25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 24 a la hora 32,  
 40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 32 a la hora 48,  
 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 140  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 48 a la hora 72,  
 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 280  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 72 a la hora 144, y  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 144 a la hora 168.

**[0118]** Según ciertas realizaciones, el TTS proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una célula de difusión de Franz, de

3  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  en las primeras 8 horas,  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 8 a la hora 24,  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 24 a la hora 32,  
 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 90  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 32 a la hora 48,  
 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 130  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 48 a la hora 72,  
 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 280  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 72 a la hora 144, y  
 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 144 a la hora 168.

**[0119]** El producto comercial BuTrans® proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una célula de difusión de Franz en la misma configuración, de

2,1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  en las primeras 8 horas,  
 25, 2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 8 a la hora 24,  
 19,4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 24 a la hora 32,  
 34,3  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 32 a la hora 48,  
 48,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 48 a la hora 72,  
 92,7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 72 a la hora 144, y  
 28,5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 144 a la hora 168.

### Uso médico

**[0120]** Según un aspecto, el sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención y según se ha descrito anteriormente de forma detallada, está destinado a usarse en un método de tratamiento del dolor. Este Método comprende en particular la aplicación del TTS durante aproximadamente 168 horas (correspondientes a 7 días o una semana) sobre la piel de un paciente. Según otros de los métodos mencionados de acuerdo con la invención el TTS se puede aplicar durante más de aproximadamente 96 horas que se corresponden con más de 4 días, o aproximadamente 120 horas que se corresponden con 5 días y aproximadamente 144 horas que se corresponden con 6 días. Se prefiere la aplicación durante aproximadamente 168 horas.

**[0121]** Según un aspecto de este uso, la invención se refiere a un método de tratamiento en el que se usa un conjunto de cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes que se corresponden con diferentes potencias de dosificación y

que se corresponden con diferentes velocidades de liberación medias nominales y/o velocidades de liberación medias, durante aproximadamente 168 horas de administración, en donde:

5 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 1,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4,5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 µg/h o desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 µg/h, y/o  
10 proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

15 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 4 mg a aproximadamente 9 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 8 a aproximadamente 12 µg/h o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

20 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 8 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 15 a aproximadamente 25 µg/h o desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 µg/h, y/o  
25 proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

30 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 13 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 26 a aproximadamente 35 µg/h o desde aproximadamente 27 a aproximadamente 32 µg/h, y/o  
35 proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

40 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 24 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 36 a aproximadamente 45 µg/h o desde aproximadamente 38 a aproximadamente 42 µg/h, y/o  
45 proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.

45 **[0122]** La invención también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos según la reivindicación 1, en donde:

50 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 µg/h o desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

55 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 7,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 8 a aproximadamente 12 µg/h o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

5 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 8 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 15 a aproximadamente 25 µg/h o desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

10 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 13 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 16 mg a aproximadamente 19 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 26 a aproximadamente 35 µg/h o desde aproximadamente 27 a aproximadamente 32 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

15 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 22 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 36 a aproximadamente 45 µg/h o desde aproximadamente 38 a aproximadamente 42 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.

25 **[0123]** La invención también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, según la reivindicación 1, en donde:

30 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 µg/h o desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

35 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 8 a aproximadamente 12 µg/h o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

40 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 9 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 11 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 15 a aproximadamente 25 µg/h o desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

45 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 17 mg a aproximadamente 19 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde aproximadamente 26 a aproximadamente 35 µg/h o desde aproximadamente 27 a aproximadamente 32 µg/h, o aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

50 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 18 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 21 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 22 mg a aproximadamente 25 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina que va desde

aproximadamente 36 a aproximadamente 45 µg/h o desde aproximadamente 38 a aproximadamente 42 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.

- 5 **[0124]** Según un aspecto de este uso, la invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en un paciente en donde dicho paciente se trata con un TTS seleccionado apropiadamente de un conjunto de dos (primer y segundo, o segundo y tercer, o tercer y cuarto, o cuarto y quinto TTS, o cualquier otra combinación de dos de las cinco potencias de dosificación diferentes), tres (primer a tercer, o segundo a cuarto, o tercer a quinto TTS, o cualquier otra combinación de tres de las cinco potencias de dosificación diferentes), cuatro (primer a cuarto o segundo a quinto TTS, o cualquier otra combinación de cuatro de las cinco potencias de dosificación diferentes) o cinco (primer a quinto TTS) sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes correspondientes a diferentes potencias de dosificación y correspondientes a diferentes velocidades de liberación medias nominales y/o velocidades de liberación medias, durante aproximadamente 168 horas de administración, en donde:
- 10 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,8 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 2 µg/h, o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 µg/h o desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y
- 15 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 6 µg/h, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 µg/h o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y
- 20 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 19 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 11 µg/h, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 µg/h o por lo menos aproximadamente 16 µg/h, o desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y
- 25 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 28,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 21 µg/h, o de aproximadamente 26 a aproximadamente 35 µg/h o desde aproximadamente 27 a aproximadamente 32 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y
- 30 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 31 µg/h, o de aproximadamente 36 a aproximadamente 45 µg/h o desde aproximadamente 38 a aproximadamente 42 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración. El conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes de acuerdo con este párrafo se puede ampliar con un sistema terapéutico transdérmico adicional que proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 14 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 11 µg/h, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 µg/h o desde aproximadamente 13,5 a aproximadamente 16,5 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 15 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración. De forma alternativa, uno de los
- 35 40 45 50 55 60

sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico.

**[0125]** La invención también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos según la reivindicación 1, en donde:

5 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, o desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3, 5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 2 µg/h, o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 µg/h o desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

10 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg, o desde aproximadamente 3, 5 mg a aproximadamente 7 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 6 µg/h, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 µg/h o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

15 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 18 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg, o desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 11 µg/h, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 µg/h o por lo menos aproximadamente 16 µg/h, desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

20 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 27 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg, o desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 21 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 21 µg/h, o de aproximadamente 26 a aproximadamente 35 µg/h o desde aproximadamente 27 a aproximadamente 32 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y

25 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 35 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg, o desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 31 µg/h, o de aproximadamente 36 a aproximadamente 45 µg/h o desde aproximadamente 38 a aproximadamente 42 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración. El conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes de acuerdo con este párrafo se puede ampliar en un sistema terapéutico transdérmico adicional que proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 13,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 11 µg/h, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 µg/h o desde aproximadamente 13,5 a aproximadamente 16,5 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 15 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración. De forma alternativa, uno de los sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico. De forma alternativa, uno de los sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico.

30 el conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes de acuerdo con este párrafo se puede ampliar en un sistema terapéutico transdérmico adicional que proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 13,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 5,5 mg a aproximadamente 13 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 11 µg/h, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 µg/h o desde aproximadamente 13,5 a aproximadamente 16,5 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 15 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración. De forma alternativa, uno de los sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico. De forma alternativa, uno de los sistemas terapéuticos transdérmicos del conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes se puede sustituir por dicho sistema terapéutico transdérmico.

La invención también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos, diferentes, según la reivindicación 1, en donde: el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 2,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 2 µg/h, o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 µg/h o desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 8 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 6 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 6 µg/h, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 µg/h o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 10 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 11 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 11 µg/h, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 µg/h o desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 17 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 23 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 21 µg/h, o de aproximadamente 26 a aproximadamente 35 µg/h o desde aproximadamente 27 a aproximadamente 32 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración; y el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 23,5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 32 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y proporciona una velocidad de liberación media de buprenorfina de por lo menos aproximadamente 31 µg/h, o de aproximadamente 36 a aproximadamente 45 µg/h o desde aproximadamente 38 a aproximadamente 42 µg/h, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.

**[0126]** Según un aspecto de este uso, la invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en un paciente, en donde un paciente se trata con un TTS seleccionado apropiadamente de un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes según se ha descrito en los párrafos anteriores, en donde:

el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 7.000 pg.h/ml, preferentemente más de 8.000 pg.h/ml, o de más de 7.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml, o de más de 8.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 14.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 16.000 pg.h/ml, o de más de 14.000 pg.h/ml a aproximadamente 32.000 pg.h/ml, o de más de 16.000 pg.h/ml a aproximadamente 32.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 28.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 32.000 pg.h/ml, o de más de 28.000 pg.h/ml a aproximadamente 64.000 pg.h/ml, o de más de 32.000 pg.h/ml a aproximadamente 64.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 42.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 48.000 pg.h/ml, o de más de 42.000 pg.h/ml a aproximadamente 96.000 pg.h/ml, o de más de 48.000 pg.h/ml a aproximadamente 96.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 62.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 64.000 pg.h/ml, o de más de 62.000 pg.h/ml a aproximadamente 128.000 pg.h/ml, o de más de 64.000 pg.h/ml a aproximadamente 128.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos; y

el sistema terapéutico transdérmico adicional proporciona una AUCt media de más de 22.000 pg.h/ml, preferentemente de más de 24.000 pg.h/ml, o de más de 22.000 pg.h/ml a aproximadamente 48.000 pg.h/ml, o de más de 24.000 pg.h/ml a aproximadamente 48.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos.

5

**[0127]** Según un aspecto de este uso, la invención se refiere a un método de tratamiento descrito en los párrafos anteriores, en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media por área de liberación de más de 1.700 pg.h/ml-cm<sup>2</sup>, o de más de 1.900 pg.h/ml-cm<sup>2</sup>, o de más de 2.300 pg.h/ml-cm<sup>2</sup> durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos o proporciona una AUCt media por área de liberación de más de 1.700 pg.h/ml-cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5.000 pg.h/ml-cm<sup>2</sup>, o de más de 1.900 pg.h/ml-cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5.000 pg.h/ml-cm<sup>2</sup>, o de más de 2.300 pg.h/ml-cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5.000 pg.h/ml-cm<sup>2</sup> durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos.

10

**[0128]** Según un aspecto de este uso, la invención se refiere a un método de tratamiento descrito en los párrafos anteriores, en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una media aritmética de tmax de aproximadamente 60 h a aproximadamente 120 h, preferentemente de aproximadamente 66 h a menos de 108 h, o de aproximadamente 72 h a aproximadamente 96 h después de una administración monodosis a una población de sujetos.

15

## 20 **Método de fabricación**

**[0129]** De acuerdo con un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que comprende las etapas de

25

1. proporcionar una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina, que comprende

- a) base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- b) un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido levulínico),
- c) un agente potenciador de la viscosidad (por ejemplo polivinilpirrolidona)
- d) un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, basado en polisiloxanos o poliisobutilenos, y
- d) disolvente (por ejemplo, heptano y etanol)

30

2. almacenar dicha mezcla entre 0 horas y 6 días

3. homogeneizar dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina a una velocidad de homogeneización de por ejemplo por lo menos 1.000 rpm (por ejemplo con un BECOMIX RW 30 Ex);

35

4. almacenar dicha mezcla homogeneizada entre 0 horas y 6 días,

5. aplicar un recubrimiento de dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina, homogeneizada, sobre una película (por ejemplo, película de tereftalato de polietileno) en una cantidad para proporcionar el peso seco deseado usando un aparato de recubrimiento por rodillos en una cantidad para proporcionar el peso seco de recubrimiento deseado,

40

6. secar dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina, aplicada como recubrimiento, para proporcionar una capa adhesiva contenedora de buprenorfina con el peso seco de recubrimiento deseado,

7. laminar dicha capa adhesiva contenedora de buprenorfina con una capa de refuerzo (por ejemplo, Scotchpak 1220 de 3M) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina,

45

8. troquelar opcionalmente los sistemas individuales a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina con el área de liberación deseada, y

9. adherir opcionalmente a los sistemas individuales una estructura de capas autoadhesiva exenta de activo que comprende también una capa de refuerzo y una capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo, y la cual es más grande que los sistemas individuales de estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

50

**[0130]** En la etapa 1 de dicho método de fabricación se usan preferentemente base de buprenorfina, ácido levulínico y polivinilpirrolidona, y los mismos se disuelven en etanol y posteriormente se suspenden en un adhesivo sensible a la presión de base polimérica basados en polisiloxanos, en heptano, para proporcionar la mezcla o emulsión adhesiva contenedora de buprenorfina.

55

**[0131]** La homogeneización proporciona mezclas homogéneas y ayuda a proporcionar una distribución de tamaños de los depósitos más estrecha. En combinación con una sustancia potenciadora de la viscosidad en los depósitos, el tamaño y la distribución de tamaños de los depósitos se mantienen durante el tiempo entre la homogeneización y el recubrimiento y durante el recubrimiento. En particular el proceso es adecuado para una escala de producción comercial.

60

**[0132]** Se pueden aplicar velocidades de homogeneización de, por ejemplo, por lo menos 1.000 rpm con un homogeneizador, por ejemplo, con un homogeneizador de rotor-estátor (por ejemplo BECOMIX RW 30 Ex). En ciertas

realizaciones de la invención, la velocidad de homogeneización es de aproximadamente 1.500 rpm a aproximadamente 3.800 rpm, o de aproximadamente 1.500 rpm a aproximadamente 3.000 rpm. La velocidad de homogeneización preferida es aproximadamente 2.000 rpm.

## 5 Ejemplos

[0133] La presente invención se describirá a continuación más detalladamente en referencia a los ejemplos adjuntos. No obstante, debe entenderse que la siguiente descripción es únicamente ilustrativa y no se debe considerar en modo alguno como una limitación de la invención.

### Ejemplo comparativo 1

[0134] La composición de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (g)
Base de buprenorfina	7,00
Ácido levulínico	4,90
Palmitato de ascorbilo	0,175
Etanol	3,80
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Coming Healthcare)	79,57
n-heptano	4,56
Total	100,01

[0135] En un recipiente adecuado, se disolvieron 7,00 g de buprenorfina en 4,90 g de ácido levulínico, 3,80 g de etanol y 0,175 g de palmitato de ascorbilo agitando hasta que la buprenorfina se disolvió completamente formando la solución de buprenorfina. Se adicionaron 79,57 g de un adhesivo de polisiloxano en forma de una solución en n-heptano con un contenido de sólidos del 73% en peso y 4,56g de heptano. La mezcla se agitó para proporcionar 100,01 g de una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina con un 7% de buprenorfina, con un contenido de sólidos del 70% (mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina).

[0136] La mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se aplicó como recubrimiento antes de 24 h después de que la mezcla contenedora de buprenorfina se completase sobre una película de tereftalato de polietileno (por ejemplo Scotchpak de 3M) usando un aparato de recubrimiento Erichsen y el disolvente se extrajo por secado a aproximadamente 50°C durante aprox. 8 minutos.

[0137] El grosor del recubrimiento se seleccionó de tal manera que la extracción de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento de la capa matricial de aprox. 120 g/m<sup>2</sup>. Esto da como resultado el 10 % en peso de base de buprenorfina, y el 7 % en peso de ácido levulínico en esta capa matricial. La película secada se laminó con la capa de refuerzo (por ejemplo, una hoja de tereftalato de polietileno (PET) de 19 µm) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

[0138] Se tomaron imágenes microscópicas de la capa matricial usando un microscopio Nikon S/N 237789. La Figura 1 muestra una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo 1.

### Ejemplo comparativo 2

[0139] La composición de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (g)
Base de buprenorfina	1,890
Ácido levulínico	1,323
Etanol	0,945
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Coming Healthcare)	21,489
n-heptano	1,353
Total	27

[0140] En un recipiente de acero inoxidable, se disolvieron 1,890 kg de buprenorfina en 1,323 kg de ácido levulínico y 0,945 kg de etanol agitando hasta que la buprenorfina se disolvió completamente. Se adicionaron con movimiento de

agitación, 21,489 kg de un adhesivo de polisiloxano en forma de una solución en n-heptano con un contenido de sólidos del 73% en peso y 1,353 kg de heptano. La mezcla se agitó para proporcionar 27 kg de una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina con un 7% de buprenorfina, con un contenido de sólidos del 70% (mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina).

5

[0141] Antes de 24 horas la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (por ejemplo, Scotchpak de 3M) usando un aparato de recubrimiento por rodillos de una planta piloto que incluye un túnel de secado, varias secciones de secado, y una estación de desenrollado y laminado. Se extrajo el disolvente mediante secado a aproximadamente 30-50°C. La capa matricial permaneció en el túnel de secado durante aproximadamente 8 minutos. El grosor del recubrimiento se seleccionó de tal manera que la extracción de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento de la capa matricial de 120 g/m<sup>2</sup>. Esto da como resultado el 10 % en peso de base de buprenorfina y el 7% en peso de ácido levulínico en esta capa matricial. La película secada se laminó con la capa de refuerzo (por ejemplo: una hoja de tereftalato de polietileno (PET) de 19 µm) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

15

[0142] Los sistemas individuales (TTS) se troquelaron a continuación a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

[0143] En realizaciones específicas, un TTS según se ha descrito anteriormente puede estar provisto de una capa autoadhesiva adicional con un área superficial mayor, preferentemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa matricial de adhesivo sensible a la presión, la cual está exenta de ingrediente activo y tiene una capa de refuerzo preferentemente de color beis (cinta de sobre-recubrimiento (*overtape*)). Esto es ventajoso cuando el TTS, sobre la base de solo sus propiedades físicas, no se adhiere suficientemente a la piel y/o cuando la capa matricial contenedora de buprenorfina, con el fin de evitar el derroche de la misma, tiene esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares). La cinta de sobre-recubrimiento que incluye el TTS a continuación se troquela solamente troquelando la cinta de sobre-recubrimiento y se sella en bolsas del material de envasado primario.

20

25

[0144] Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina y de la capa matricial usando un microscopio Nikon S/N 237789. La Figura 2A muestra una imagen microscópica de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina del Ejemplo Comparativo 2 y la Figura 2B muestra una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo Comparativo 2.

30

### Ejemplo 3

[0145] La composición de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 3.

35

Tabla 3

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (g)
Base de buprenorfina	7,44
Ácido levulínico	5,24
Palmitato de ascorbilo	0,14
Polivinilpirrolidona (PVP)	1,88
Etanol	10,77
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Coming Healthcare)	82,47
n-heptano	1,73
Total	109,67

[0146] En un recipiente adecuado, se disolvieron 37,86 g de polivinilpirrolidona y 113,57 g de etanol para formar una pre-solución al 25% de PVP. La cantidad preestablecida de la pre-solución de PVP, ácido levulínico y palmitato de ascorbilo se suspendieron con movimiento de agitación y después de ello se adicionó la parte restante de etanol y la Buprenorfina para formar una solución contenedora de buprenorfina agitando hasta que se forma una solución. Se adicionaron 82,50 g de un adhesivo de polisiloxano en forma de una solución en n-heptano con un contenido de sólidos de 73% en peso y 1,74 g de heptano. La mezcla se agitó para proporcionar 109,67 g de una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina con 6,8% de buprenorfina, con un contenido de sólidos de 68% (mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina).

40

45

[0147] La mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se aplicó como recubrimiento antes de 24 h después de que la mezcla contenedora de buprenorfina se completase sobre una película de tereftalato de polietileno (por ejemplo Scotchpak de 3M) usando un aparato de recubrimiento Erichsen y el disolvente se extrajo por secado en una primera etapa a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, seguido por una segunda etapa de secado a aproximadamente 60°C durante aprox. 10 minutos.

50

5 [0148] El grosor del recubrimiento se seleccionó de tal manera que la extracción de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento de la capa matricial de aprox. 120 g/m<sup>2</sup>. Esto da como resultado el 10 % en peso de base de buprenorfina, el 7 % en peso de ácido levulínico y el 2,5 % en peso de polivinilpirrolidona en esta capa matricial. La película secada se laminó con la capa de refuerzo (por ejemplo, una hoja de tereftalato de polietileno (PET) de 19 µm) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

10 [0149] Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina y la capa matricial usando un microscopio Nikon S/N 237789. La Figura 3 muestra una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo 3. La Figura 3A muestra una imagen microscópica de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina del Ejemplo 3 y la Figura 3B muestra una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo 3.

#### Ejemplo 4

15 [0150] La composición de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (g)
Base de buprenorfina	1,368
Ácido levulínico	0,958
Polivinilpirrolidona (PVP)	0,342
Palmitato de ascorbilo	0,027
Etanol	1,938
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Coming Healthcare)	15,048
n-heptano	0,319
Total	20

20 [0151] En un recipiente de 10 L, se disolvieron 1,00 kg de polivinilpirrolidona y 3,00 g de etanol para formar una pre-solución al 25% de PVP. En un recipiente de homogeneización/mezclado: mezclador Becomix Lab RW 30 Ex, se suspendieron con movimiento de agitación 1,368 kg de pre-solución de PVP, 0,958 kg de ácido levulínico, 0,027 kg de Palmitato de ascorbilo y la parte principal de 0,912 kg de Etanol. La cantidad preestablecida de buprenorfina se pesó y adicionó al recipiente de homogeneización/mezclado seguido por un enjuague del recipiente de pesaje usado para buprenorfina con la parte restante de Etanol. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante por lo menos 1h hasta que se formó una solución contenedora de buprenorfina. Se adicionaron 15,048kg de un adhesivo de polisiloxano en forma de una solución en n-heptano con un contenido de sólidos de 73% en peso y 0,319 kg de n-heptano al recipiente de mezclado/homogeneización. La mezcla se agitó durante por lo menos 2h hasta que se formó una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina con 6,8% de buprenorfina, con un contenido de sólidos de 68% (mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina).

30 [0152] Antes de 24 horas la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (por ejemplo Scotchpak de 3M) usando un aparato de recubrimiento por rodillos de una planta piloto, que incluye un túnel de secado, varias secciones de secado, y una estación de desenrollado y laminado. El disolvente se extrajo por secado a aproximadamente 30-50°C. La capa matricial se quedó en el túnel de secado durante aprox. 8 minutos. El grosor del recubrimiento se seleccionó de tal manera que la extracción de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento de la capa matricial de 120 g/m<sup>2</sup>. Esto da como resultado el 10 % en peso de base de buprenorfina y el 7 % en peso de ácido levulínico y el 2,5 % en peso de polivinilpirrolidona en esta capa matricial. La película secada se laminó con la capa de refuerzo (por ejemplo, una hoja de tereftalato de polietileno (PET) de 19 µm) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

40 [0153] Los sistemas individuales (TTS) a continuación se troquelaron a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

45 [0154] En realizaciones específicas un TTS según se ha descrito anteriormente puede estar provisto de una capa autoadhesiva adicional con un área superficial mayor, preferentemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa matricial de adhesivo sensible a la presión la cual está exenta de ingrediente activo y tiene una capa de refuerzo preferentemente de color beis (cinta de sobre-recubrimiento). Esto es ventajoso cuando el TTS, solo sobre la base de sus propiedades físicas, no se adhiere suficientemente a la piel y/o cuando la capa matricial contenedora de buprenorfina, con el fin de evitar el derroche de la misma, tiene esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares).

50 [0155] La cinta de sobre-recubrimiento superior que incluye el TTS a continuación se troquela solamente troquelando la cinta de sobre-recubrimiento y se sellan en bolsas del material de envasado primario.

[0156] Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina y de la capa matricial usando un microscopio Nikon S/N 237789. La Figura 4A muestra una imagen microscópica de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina del Ejemplo 4 y la Figura 4B muestra una imagen microscópica de la capa matricial del Ejemplo 4.

5

**Ejemplo 5**

[0157] La composición de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina y el proceso de fabricación fueron tal como se ha descrito para el Ejemplo 4. Después de la etapa de mezclado que forma una mezcla contenedora de buprenorfina, la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se homogeneizó adicionalmente a una velocidad de homogeneización de 2.000 rpm – 2.500 rpm antes de su aplicación como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (por ejemplo Scotchpak de 3M).

10

[0158] En el Ejemplo 5, se prepararon películas con dos pesos de recubrimiento diferentes de la capa matricial:

15

**Tabla 5**

Ejemplo 5	Peso de recubrimiento de la capa matricial [g/m <sup>2</sup> ]
Ejemplo 5.1	120
Ejemplo 5.2	90

**Ejemplo 6**

[0159] La composición de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 6.

20

**Tabla 6**

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (g)
Base de buprenorfina	1,432
Ácido levulínico	1,002
Polivinilpirrolidona	0,179
Palmitato de ascorbilo	0,029
Etanol	1,014
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Coming Healthcare)	15,997
n-heptano	0,346
Total	20

[0160] En un recipiente de 10 L, se disolvieron 1,00 kg de polivinilpirrolidona y 3,00 g de etanol para formar una pre-solución al 25% de PVP. En un recipiente de homogeneización/mezclado: mezclador Becomix Lab RW 30 Ex, se suspendieron con movimiento de agitación 0,716 kg de pre-solución de PVP, 1,002 kg de ácido levulínico, 0,029 kg de palmitato de ascorbilo y la parte principal de 0,478 kg de etanol. La cantidad preestablecida de buprenorfina se pesó y adicionó al recipiente de homogeneización/mezclado seguido por un enjuague del recipiente de pesaje usado para la buprenorfina con la parte restante de Etanol. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante por lo menos 1 h hasta que se formó una solución contenedora de buprenorfina. Se adicionaron 15,997 kg de un adhesivo de polisiloxano en forma de una solución en n-heptano con un contenido de sólidos de 73% en peso y 0,346 kg de n-heptano al recipiente de mezclado/homogeneización. La mezcla se agitó durante por lo menos 2h hasta la formación de una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina con un 7,2% de buprenorfina, con un contenido de sólidos de 72% (mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina).

25

30

35

[0161] Antes de 24 horas la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (por ejemplo, Scotchpak de 3M) usando un aparato de recubrimiento por rodillos de una planta piloto, que incluye un túnel de secado, varias secciones de secado, y una estación de desenrollado y laminado. El disolvente se extrajo por secado a aproximadamente 30-50°C. La capa matricial permaneció en el túnel de secado aprox. 8 minutos. El grosor del recubrimiento se seleccionó de tal manera que la extracción de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento específico de 120 g/m<sup>2</sup>.

40

[0162] Esto da como resultado el 10 % en peso de base de buprenorfina, 7 % en peso de ácido levulínico y 1,25 % en peso de polivinilpirrolidona en esta capa matricial. La película secada se laminó con la capa de refuerzo (por ejemplo, una hoja de tereftalato de polietileno (PET) de 19 µm) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

45

[0163] Los sistemas individuales (TTS) a continuación se troquelaron a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina. En realizaciones específicas, un TTS según se ha descrito anteriormente puede estar

5 provisto de una capa autoadhesiva adicional con un área superficial mayor, preferentemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa matricial adhesiva sensible a la presión, la cual está exenta de ingredientes activos y tiene una capa de refuerzo preferentemente de color piel. Esto es ventajoso cuando el TTS, solo sobre la base de sus propiedades físicas, no se adhiere suficientemente a la piel y/o cuando la capa matricial contenedora de buprenorfina, con el fin de evitar el derroche de la misma, tiene esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares).

10 [0164] La cinta de sobre-recubrimiento superior que incluye el TTS a continuación se troquela solamente troquelando la cinta de sobre-recubrimiento y se sella en bolsas del material de envasado primario.

#### Ejemplo 7

15 [0165] La composición de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina y el proceso de fabricación fueron tal como se ha descrito para el Ejemplo 6. Después de la etapa de mezclado que forma la mezcla contenedora de buprenorfina, la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se homogeneizó adicionalmente a una velocidad de homogeneización de 2.000 rpm – 2.500 rpm antes de aplicarla como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (por ejemplo, Scotchpak de 3M).

20 [0166] En el ejemplo 7, se prepararon películas con dos pesos de recubrimiento diferentes de la capa matricial:

Tabla 7

Ejemplo 7	Peso de recubrimiento de la capa matricial [g/m <sup>2</sup> ]
Ejemplo 7.1	120
Ejemplo 7.2	90

#### Ejemplo 8

25 [0167] La composición de la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina y el proceso de fabricación fueron tal como se ha descrito para el Ejemplo 6. Después de la etapa de mezclado que forma la mezcla contenedora de buprenorfina, la mezcla adhesiva contenedora de base de buprenorfina se homogeneizó adicionalmente a una velocidad de homogeneización de 3.500 rpm – 4.000 rpm antes de aplicarla como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (por ejemplo Scotchpak de 3M).

30

#### Ejemplo 9

35 [0168] En el ejemplo 9, se determinó la disolución in-vitro de los Ejemplos comparativos 1 y 2, y los Ejemplos 3 y 4 usando el aparato de cilindro rotatorio de la Ph Eur/LTSP. La parte posterior del TTS se fija al elemento de cilindro usando cinta adhesiva de doble cara. Después de retirar el revestimiento desprendible de protección, el cilindro se hace descender al medio de disolución (600 ml, cloruro de sodio desgasificado al 0,9% a 32°C) y se hace girar a 50 rpm. A 0,5; 2; 8 (ó 5) y 24 horas, se extraen muestras de 4 ml y las mismas se analizan con un método de HPLC de fase reversa usando una fase móvil de 55:45% v/v acetonitrilo:dihidrógeno fosfato de potasio 0,05 M (ajustado a un pH 3,5) y detección UV a 220 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 8 y las Figuras 5 a 8.

40

Tabla 8

Disolución in vitro [%] (SD)				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo Comparativo 1 n=6	Ejemplo Comparativo 2 n=6	Ejemplo 3 n=6	Ejemplo 4 n=3
0	0	0	0	0
0,5	15 (0,5)	51 (13,3)	8 (0,5)	6 (0)
2	22 (1,0)	59 (13,5)	14 (0,8)	12 (0)
5	29 (1,2)	-	22 (1,1)	-
8	-	-	-	24 (2,4)
24	51 (1,0)	95 (8,8)	52 (1,6)	44 (1,3)

#### Ejemplo 10

45 [0169] En el ejemplo 10, se determinaron las velocidades de permeación de la piel in-vitro de los Ejemplos comparativos 1 y 2 y Norspan® por medio de experimentos in vitro de acuerdo con las Directrices de OECD (adoptadas el 13 de Abril de 2004) llevados a cabo con una célula de difusión de Franz de 9 ml. Se usó piel humana de grosor parcial proveniente de cirugía estética (seno humano, fecha de nacimiento 1987). Se usó un dermatomo para preparar piel a un grosor de

800 µm, con una epidermis intacta para todos los Ejemplos comparativos 1 y 2 y el producto comercial Norspan®. Se troquelaron piezas con un área de 1,163 cm<sup>2</sup> de los Ejemplos Comparativos 1 y 2, y los mismos se sometieron a prueba, cada uno de ellos, con respecto a piezas troqueladas del producto comercial Norspan®. Se midieron las concentraciones de buprenorfina en el medio receptor de la célula de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriano) a una temperatura de 32 ± 1°C. Los resultados se muestran en las Tablas 9.1 a 9.4 y en la Figura 9.

**Tabla 9.1**

<b>Liberación no acumulativa [µg/cm<sup>2</sup>] n = 3 (SD)</b>			
<b>Tiempo transcurrido (h)</b>	<b>Ejemplo Comparativo 1</b>	<b>Ejemplo Comparativo 2</b>	<b>Norspan®</b>
<b>0</b>	0	0	0
<b>8</b>	1,29 (1,71)	0,48 (0,23)	0,75 (0,10)
<b>24</b>	19,85 (17,70)	10,75 (2,90)	7,05 (5,31)
<b>32</b>	16,32 (11,50)	11,27 (2,56)	7,63 (0,68)
<b>48</b>	35,88 (18,39)	31,67 (5,81)	15,63 (1,70)
<b>72</b>	58,22 (17,37)	69,03 (9,19)	23,73 (2,05)
<b>144</b>	155,33 (15,27)	154,67 (6,41)	56,80 (3,723)
<b>168</b>	50,88 (2,60)	33,28 (3,47)	18,67 (1,3)

**Tabla 9.2**

<b>Velocidad de permeación media no acumulativa de la piel [µg/cm<sup>2</sup>-h] n = 3 (SD)</b>			
<b>Tiempo transcurrido (h)</b>	<b>Ejemplo Comparativo 1</b>	<b>Ejemplo Comparativo 2</b>	<b>Norspan®</b>
<b>0</b>	0	0	0
<b>8</b>	0,16 (0,21)	0,06 (0,03)	0,09 (0,01)
<b>24</b>	1,24 (1,11)	0,67 (0,18)	0,44 (0,33)
<b>32</b>	2,04 (1,44)	1,41 (0,32)	0,95 (0,08)
<b>48</b>	2,24 (1,15)	1,98 (0,36)	0,98 (0,11)
<b>72</b>	2,43 (0,72)	2,88 (0,38)	0,99 (0,09)
<b>144</b>	2,16 (0,21)	2,15 (0,09)	0,79 (0,05)
<b>168</b>	2,12 (0,11)	1,39 (0,14)	0,78 (0,05)

**Tabla 9.3**

<b>Liberación acumulativa después de 168 horas de liberación [µg/cm<sup>2</sup>] n = 3 (SD)</b>		
<b>Ejemplo Comparativo 1</b>	<b>Ejemplo Comparativo 2</b>	<b>Norspan®</b>
337,83 (82,62)	311,17 (14,25)	130,33 (14,05)

**Tabla 9.4**

<b>Velocidad de permeación acumulativa media de la piel durante 168 h teniendo en cuenta un tiempo de latencia de 24 h [µg/cm<sup>2</sup>-h]</b>		
<b>Ejemplo Comparativo 1</b>	<b>Ejemplo Comparativo 2</b>	<b>Norspan®</b>
2,3	2,2	0,9

**Ejemplo 11**

[0170] En el ejemplo 11, se determinaron las velocidades de permeación de la piel in vitro de los Ejemplos 5 a 8 y BuTrans® por medio de experimentos in vitro de acuerdo con las Directrices de OECD (adoptadas el 13 de Abril de 2004) llevados a cabo con una célula de difusión de Franz de 9 ml. Se usó piel humana de grosor parcial proveniente de

5 cirugía estética (muestra femenina de la región abdominal, fecha de nacimiento 1983). Se usó un dermatomo para preparar piel a un grosor de 800  $\mu\text{m}$ , con una epidermis intacta para todos los ejemplos 5 a 8 y el producto comercial BuTrans®. Se troquelaron piezas con un área de 1,163  $\text{cm}^2$  de los ejemplos 5 a 8, y cada una de ellas se sometió a prueba con respecto a piezas troqueladas del producto comercial BuTrans®. Se midieron las concentraciones de buprenorfina en el medio receptor de la célula de Franz (solución de tampón fosfato a un pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriano) a una temperatura de  $32 \pm 1^\circ\text{C}$ . Los resultados se muestran en las Tablas 10.1 a 10.7 y las Figuras 10 a 13.

Tabla 10.1

Liberación no acumulativa [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] n = 3 (SD)				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo 6.1	Ejemplo 7.1	Ejemplo 8.1	BuTrans®
0	0	0	0	0
8	1,9 (0,2)	4,4 (1,3)	3,5 (0,6)	2,1 (0,8)
24	26,0 (3,4)	45,0 (6,3)	33,5 (2,1)	25,2 (6,8)
32	22,9 (3,5)	34,0 (1,6)	27,1 (1,3)	19,4 (3,7)
48	47,8 (4,6)	61,4 (1,1)	51,6 (2,3)	34,3 (4,2)
72	78,4 (4,6)	88,3 (2,6)	79,6 (4,9)	48,2 (2,8)
144	193,3 (13,1)	203,3 (9,9)	192,3 (11,0)	92,7 (3,3)
168	69,8 (3,2)	75,7 (2,4)	68,0 (1,6)	28,5 (0,7)

Tabla 10.2

Liberación no acumulativa [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] n = 3 (SD)			
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo 7.2	Ejemplo 5.2	BuTrans®
0	0	0	0
8	2,5 (0,7)	2,8 (0,8)	2,1 (0,8)
24	30,1 (4,8)	35,6 (4,6)	25,2 (6,8)
32	27,2 (3,0)	30,4 (3,9)	19,4 (3,7)
48	56,2 (3,3)	62,7 (9,1)	34,3 (4,2)
72	89,0 (0,9)	96,9 (12,3)	48,2 (2,8)
144	203,7 (12,0)	216,3 (15,6)	92,7 (3,3)
168	66,6 (8,5)	70,5 (5,7)	28,5 (0,7)

Tabla 10.3

Velocidad de permeación no acumulativa media de la piel [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ ] n = 3 (SD)				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo 6.1	Ejemplo 7.1	Ejemplo 8.1	BuTrans®
0	0	0	0	0
8	0,2 (0,0)	0,5 (0,2)	0,4 (0,1)	0,3 (0,1)
24	1,6 (0,2)	2,8 (0,4)	2,1 (0,1)	1,6 (0,4)
32	2,9 (0,4)	4,2 (0,2)	3,4 (0,2)	2,4 (0,5)
48	3,0 (0,3)	3,8 (0,1)	3,2 (0,1)	2,1 (0,3)
72	3,3 (0,3)	3,7 (0,1)	3,3 (0,2)	2,0 (0,1)
144	2,7 (0,2)	2,8 (0,1)	2,7 (0,2)	1,3 (0,0)

Velocidad de permeación no acumulativa media de la piel [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ ] n = 3 (SD)				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo 6.1	Ejemplo 7.1	Ejemplo 8.1	BuTrans®
168	2,9 (0,1)	3,2 (0,1)	2,8 (0,1)	1,2 (0,0)

Tabla 10.4

Velocidad de permeación no acumulativa media de la piel [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ ] n = 3 (SD)			
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo 7.2	Ejemplo 5.2	BuTrans®
0	0	0	0
8	0,3 (0,1)	0,4 (0,1)	0,3 (0,1)
24	1,9 (0,3)	2,2 (0,3)	1,6 (0,4)
32	3,4 (0,4)	3,8 (0,5)	2,4 (0,5)
48	3,5 (0,2)	3,9 (0,6)	2,1 (0,3)
72	3,7 (0,0)	4,0 (0,5)	2,0 (0,1)
144	2,8 (0,2)	3,0 (0,2)	1,3 (0,0)
168	2,8 (0,4)	2,9 (0,2)	1,2 (0,0)

Tabla 10.5

Velocidad de permeación media no acumulativa de la piel [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ ] n = 3 (SD) y por área de liberación [ $\mu\text{g}/\text{h}$ ]				
Tiempo transcurrido (h)	Intervalo de muestreo (h)	Área de liberación ( $\text{cm}^2$ )	Ejemplo 5.2	Área de liberación del BuTrans® (25 $\text{cm}^2$ )
0	0		0	0
8	8		0,4 (0,1)	0,3 (0,1)
		10	<b>3,5</b>	<b>6,7</b>
		14	<b>4,9</b>	<b>6,7</b>
24	16		2,2 (0,3)	1,6 (0,4)
		10	<b>22,2</b>	<b>39,4</b>
		14	<b>31,1</b>	<b>39,4</b>
32	8		3,8 (0,5)	2,4 (0,5)
		10	<b>38,0</b>	<b>60,7</b>
		14	<b>53,1</b>	<b>60,7</b>
48	16		3,9 (0,6)	2,1 (0,3)
		10	<b>39,2</b>	<b>53,6</b>
		14	<b>54,8</b>	<b>53,6</b>
72	24		4,0 (0,5)	2,0 (0,1)
		10	<b>40,4</b>	<b>50,2</b>
		14	<b>56,5</b>	<b>50,2</b>
144	72		3,0 (0,2)	1,3 (0,0)
		10	<b>30,0</b>	<b>32,3</b>
		14	<b>42,1</b>	<b>32,3</b>
168	24		2,9 (0,2)	1,2 (0,0)
		10	<b>29,4</b>	<b>29,7</b>
		14	<b>41,1</b>	<b>29,7</b>

Tabla 10.6

Liberación acumulativa después de 168 horas de liberación [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] n = 3 (SD)	
Ejemplo 5.2	BuTrans®
515,3 (44,1)	250,7 (17,1)

Tabla 10.7

Velocidad de permeación acumulativa media de la piel durante 168 h teniendo en cuenta un tiempo de latencia de 24 h [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ ]	
Ejemplo 5.2	BuTrans®
3,6	1,7

5 [0171] La invención se refiere en particular a los siguientes puntos adicionales:

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que comprende una estructura autoadhesiva de capas contenedora de buprenorfina que comprende

10 A) una capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, y  
 B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

15 a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica basado en polisiloxanos o poliisobutilenos,  
 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,  
 c) una sustancia potenciadora de la viscosidad en una cantidad de aproximadamente 0,1% a  
 20 aproximadamente 8% de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, y  
 d) un ácido carboxílico seleccionado del grupo compuesto por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha sustancia potenciadora de la viscosidad, y en donde la mezcla contenedora de ácido carboxílico, buprenorfina y sustancia potenciadora de la viscosidad forma depósitos dispersados en dicho  
 25 adhesivo sensible a la presión, y

en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel.

30 2. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 1, en donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y/o en donde dicho ácido carboxílico es ácido levulínico.

35 3. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 1 ó 2, en donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina, dicho ácido carboxílico es ácido levulínico y el adhesivo sensible a la presión, de base polimérica, está basado en polisiloxanos.

40 4. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en donde dicha sustancia potenciadora de la viscosidad está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 7%.

5. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 4, en donde dicha sustancia potenciadora de la viscosidad está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5%.

45 6. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 4, en donde dicha sustancia potenciadora de la viscosidad está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 4%.

7. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 4, en donde dicha sustancia potenciadora de la viscosidad está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 3%.

50 8. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1, y 2 a 7, en el que dicha sustancia potenciadora de la viscosidad se selecciona del grupo compuesto por derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, ácidos poliacrílicos de masa molecular elevada y/o sus sales y/o sus derivados, tales como ésteres, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, tragacanto, goma xantana, bentonita, carragenano y goma guar.

9. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 8, en donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina, dicho ácido carboxílico es ácido levulínico, dicho adhesivo sensible a la presión, de base polimérica, está basado en polisiloxanos y que incluye polivinilpirrolidona soluble, en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 4%.

5

10. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, de manera que la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

15

11. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 10, de manera que el tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,8 cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9,5 cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 19 cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 28,5 cm<sup>2</sup>, o aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup>.

20

25

12. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, de manera que el tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,8 cm<sup>2</sup> y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30

13. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 12, proporcionando dicho sistema terapéutico transdérmico una AUCt media de más de 7.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos y/o en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración y/o en donde hay presente buprenorfina en forma de base de buprenorfina, y en donde el sistema terapéutico transdérmico, cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente al producto comercial BuTrans® que tiene un área de liberación de 6,25 cm<sup>2</sup>.

35

40

14. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, de manera que el tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9,5 cm<sup>2</sup>, y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45

15. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 14, proporcionando dicho sistema terapéutico transdérmico una AUCt media de más de 14.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos y/o en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración y/o en donde hay presente buprenorfina en forma de base de buprenorfina y en donde el sistema terapéutico transdérmico, cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente al producto comercial BuTrans® que tiene un área de liberación de 12,5 cm<sup>2</sup>.

50

55

16. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 15, de manera que el tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 19 cm<sup>2</sup> y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60

17. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 16, proporcionando dicho sistema terapéutico transdérmico una AUCt media de más de 28.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos y/o  
5 en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20  $\mu$ /h durante aproximadamente 168 horas de administración y/o en donde hay presente buprenorfina en forma de base de buprenorfina y en donde el sistema terapéutico transdérmico, cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente al producto comercial BuTrans® que tiene un área de liberación de 25 cm<sup>2</sup>.
18. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, de manera que el tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 28,5 cm<sup>2</sup>, y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va desde  
10 aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
19. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 18, proporcionando dicho sistema terapéutico transdérmico una AUCt media de más de 42.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos y/o  
15 en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30  $\mu$ g/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
20. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, de manera que el tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup> y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va desde  
20 aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
21. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 20, proporcionando dicho sistema terapéutico transdérmico una AUCt media de más de 62.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos y/o  
25 en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 40  $\mu$ g/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
22. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 21, proporcionando dicho sistema terapéutico transdérmico una media aritmética de tmax de aproximadamente 60 h a aproximadamente 120 h después de una administración monodosis a una población de sujetos.  
30
23. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 22, proporcionando dicho sistema terapéutico transdérmico una AUCt media por área de liberación, de más de 1.700 pg.h/ml-cm<sup>2</sup> durante aproximadamente 168 horas de administración, después de una administración monodosis a una población de sujetos.  
35
24. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 23, de manera que dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 0,55 mg/cm<sup>2</sup> de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.  
40
25. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 24, de manera que dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de un 5% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.  
45
26. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 25, estando recubierta la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, a un peso seco de más de 6 mg/cm<sup>2</sup>.  
50
27. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 26, en donde el ácido carboxílico es ácido levulínico, de manera que dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene menos cantidades porcentuales de ácido levulínico que cantidades porcentuales de buprenorfina, basándose en la cantidad porcentual de base de buprenorfina.  
55
28. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 27, en donde el ácido carboxílico es ácido levulínico, de manera que dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de un 5% de ácido levulínico.  
60

- 5 29. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 28, estando fijada dicha estructura de capas auto-adhesiva, contenedora de buprenorfina, a una segunda estructura de capas auto-adhesiva, exenta de agente activo, y de mayor tamaño, para potenciar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transdérmico global.
- 10 30. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 29, comprendiendo dicha segunda estructura de capas auto-adhesiva, exenta de activo, una capa de refuerzo y una capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo, de adhesivo sensible a la presión basado en poliacrílatos o polisiloxanos.
- 15 31. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 30, en donde hay presente buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una velocidad de permeación acumulativa, media, de la piel, medida en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de más de  $1,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  durante una prueba de 168 horas y/o que proporciona una liberación acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de entre  $220 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  y  $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  durante un periodo de tiempo de 168 horas.
- 20 32. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 31, en donde hay presente buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de
- 25  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  en las primeras 8 horas,  
 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 8 a la hora 24,  
 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 24 a la hora 32,  
 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 32 a la hora 48,  
 $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 48 a la hora 72,  
 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 72 a la hora 144, y  
 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  desde la hora 144 a la hora 168.
- 30 33. Conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, cada uno de ellos según uno cualquiera de los puntos 1 a 32, en donde
- 35 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente  $1 \text{ cm}^2$  a aproximadamente  $4,8 \text{ cm}^2$  y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente  $1 \text{ mg}$  a aproximadamente  $4 \text{ mg}$  de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 40 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente  $3 \text{ cm}^2$  a aproximadamente  $9,5 \text{ cm}^2$  y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente  $3,5 \text{ mg}$  a aproximadamente  $8 \text{ mg}$  de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 45 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente  $6 \text{ cm}^2$  a aproximadamente  $19 \text{ cm}^2$  y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente  $6,5 \text{ mg}$  a aproximadamente  $16 \text{ mg}$  de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 50 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente  $12 \text{ cm}^2$  a aproximadamente  $28,5 \text{ cm}^2$  y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente  $11,5 \text{ mg}$  a aproximadamente  $24 \text{ mg}$  de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 55 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente  $16 \text{ cm}^2$  a aproximadamente  $38 \text{ cm}^2$  y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente  $15 \text{ mg}$  a aproximadamente  $32 \text{ mg}$  de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 60 34. Sistema terapéutico transdérmico seleccionado de un conjunto según el punto 33, en donde hay buprenorfina presente en forma de base de buprenorfina y en donde el primer sistema terapéutico transdérmico, cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente  $6,25 \text{ cm}^2$  y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente  $5 \mu\text{g}/\text{h}$  durante aproximadamente 168 horas de administración, el segundo sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente  $12,5 \text{ cm}^2$  y que

proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

el tercer sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 25 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

el cuarto sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 37,5 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

el quinto sistema terapéutico transdérmico cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un producto de referencia que tiene un área de liberación de aproximadamente 50 cm<sup>2</sup> y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

en donde el producto de referencia se prepara por medio de las siguientes etapas:

1. mezclar 1.139 g de una solución de poliacrilato al 47,83 % de un copolímero de acrilato auto-reticulado de acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, ácido acrílico (disolvente: acetato de etilo:heptanos:isopropanol:tolueno:acetilacetato en la relación de 37:26:26:4:1), 100 g de ácido levulínico, 150 g de oleato de oleilo, 100 g de polivinilpirrolidona, 150 g de etanol, 200 g de acetato de etilo, y 100 g de base de buprenorfina para proporcionar una mezcla;

2. agitar la mezcla de la etapa 1 durante aproximadamente 2 horas y controlar la disolución de todos los sólidos visualmente mientras se controla la pérdida por evaporación volviendo a pesar y reponiendo la posible pérdida de disolvente con acetato de etilo;

3. aplicar posteriormente la mezcla sobre una película de poliéster transparente de manera tal que la masa por unidad de área de la capa adhesiva seca alcance aproximadamente 80 g/m<sup>2</sup>, en donde la película de poliéster se hace extraíble por medio de siliconización y actúa como capa protectora;

4. extraer los disolventes de la mezcla aplicada sobre una película de poliéster transparente en la etapa 3, mediante secado con aire calentado el cual se conduce sobre un carril húmedo dando como resultado la evaporación de los disolventes, pero también la fusión del ácido levulínico y la cubrición de la película adhesiva con una hoja de poliéster;

5. troquelar el área de liberación de 6,25 cm<sup>2</sup>; 12,5 cm<sup>2</sup>; 25 cm<sup>2</sup>; 37,5 cm<sup>2</sup> y 50 cm<sup>2</sup>, respectivamente, por medio de herramientas de corte adecuadas, y eliminar los bordes que quedan entre los sistemas individuales.

35. Sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina para la administración transdérmica de buprenorfina, en donde hay presente buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

2 µg/cm<sup>2</sup> a 10 µg/cm<sup>2</sup> en las primeras 8 horas,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> a 80 µg/cm<sup>2</sup> desde la hora 8 a la hora 24,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> a 80 µg/cm<sup>2</sup> desde la hora 24 a la hora 32,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> a 120 µg/cm<sup>2</sup> desde la hora 32 a la hora 48,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> a 150 µg/cm<sup>2</sup> desde la hora 48 a la hora 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> a 300 µg/cm<sup>2</sup> desde la hora 72 a la hora 144, y  
 30 µg/cm<sup>2</sup> a 100 µg/cm<sup>2</sup> desde la hora 144 a la hora 168, y

que comprende una estructura de capas autoadhesiva contenedora de base de buprenorfina, que comprende

A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y  
 B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, basado en polisiloxanos o poliisobutilenos,  
 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,  
 c) una sustancia potenciadora de la viscosidad en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, y

d) un ácido carboxílico seleccionado del grupo compuesto por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha sustancia potenciadora de la viscosidad, y en donde la mezcla contenedora de ácido carboxílico, base de buprenorfina y sustancia potenciadora de la viscosidad forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel.

36. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 35, en donde la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, comprende un anti-oxidante seleccionado del grupo compuesto por palmitato de ascorbilo, tocoferol y ésteres del mismo, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o galato de propilo.

37. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 36, en donde el anti-oxidante es palmitato de ascorbilo y está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,5% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina.

38. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 37, para ser usado en un método de tratamiento del dolor.

39. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 37, para ser usado en un método de tratamiento del dolor aplicando un sistema terapéutico transdérmico durante más de 96 horas sobre la piel de un paciente.

40. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 37, para ser usado en un método de tratamiento del dolor aplicando un sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

41. Uso de polivinilpirrolidona en la fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que incluye depósitos dispersados de una mezcla que incluye base de buprenorfina y un ácido carboxílico en un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano, para controlar el tamaño de los depósitos durante la fabricación.

42. Método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 37, que comprende las etapas de

1. proporcionar una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina que comprende

- a) base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- b) un ácido carboxílico,
- c) una sustancia potenciadora de la viscosidad,
- d) un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, y
- e) disolvente

2. almacenar dicha mezcla entre 0 horas y 6 días

3. homogeneizar dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina;

4. almacenar dicha mezcla homogeneizada entre 0 horas y 6 días

5. aplicar un recubrimiento de dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina sobre una película usando un aparato de recubrimiento por rodillos en una cantidad para proporcionar el peso seco deseado del recubrimiento,

6. secar dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina y aplicada como recubrimiento, para proporcionar una capa adhesiva contenedora de buprenorfina con el peso seco de recubrimiento deseado,

7. laminar dicha capa adhesiva contenedora de buprenorfina con una capa de refuerzo para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina,

8. opcionalmente troquelar los sistemas individuales a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina, con el área de liberación deseada, y

9. opcionalmente adherir a los sistemas individuales una estructura de capas autoadhesiva exenta de activo, que comprende también una capa de refuerzo y una capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo, y que es más grande que los sistemas individuales de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

43. Método según el punto 42, en donde en la etapa 1 hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina, el ácido carboxílico es ácido levulínico y la sustancia potenciadora de la viscosidad es

polivinilpirrolidona, y se disuelven en etanol y se suspenden posteriormente en un adhesivo sensible a la presión de base polimérica basado en polisiloxanos, en heptano para proporcionar la mezcla o emulsión adhesiva contenedora de buprenorfina.

5 44. Sistema terapéutico transdérmico para la administración de buprenorfina, que comprende una estructura autoadhesiva de capas, contenedora de buprenorfina, que comprende

A) una capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, y

10 B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica basado en polisiloxanos o poliisobutilenos,

15 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

c) una sustancia potenciadora de la viscosidad en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, y

20 d) un ácido carboxílico seleccionado del grupo compuesto por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha sustancia potenciadora de la viscosidad, y en donde la mezcla contenedora de ácido carboxílico, buprenorfina y sustancia potenciadora de la viscosidad forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

25 en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel, para su uso en un método de tratamiento del dolor aplicando dicho sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

30 45. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de base de buprenorfina, que comprende una estructura autoadhesiva de capas, contenedora de base de buprenorfina, que comprende

A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y

35 B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano,

b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,

40 c) polivinilpirrolidona soluble en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, en donde la polivinilpirrolidona tiene un valor de K de por lo menos aproximadamente 80, y

d) ácido levulínico, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha polivinilpirrolidona, y en donde la mezcla contenedora de ácido levulínico, base de buprenorfina y polivinilpirrolidona forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

45 en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel.

50 46. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de base de buprenorfina, que comprende una estructura autoadhesiva de capas, contenedora de base de buprenorfina, que comprende

A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y

55 B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano,

b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,

60 c) polivinilpirrolidona soluble en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, en donde la polivinilpirrolidona tiene un valor de K de por lo menos aproximadamente 80, y

d) ácido levulínico, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha polivinilpirrolidona, y en donde la mezcla contenedora de ácido levulínico, base de buprenorfina y polivinilpirrolidona forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel, para su uso en un método de tratamiento del dolor aplicando dicho sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

5

47. Conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes para la administración transdérmica de base de buprenorfina seleccionada de cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, es decir, un primer, un segundo, un tercer, un cuarto y un quinto sistemas terapéuticos transdérmicos, comprendiendo cada uno de los cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina, que comprende

10

- A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y
- B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva

15

- a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxanos,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,
- c) polivinilpirrolidona soluble en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, en donde la polivinilpirrolidona tiene un valor de K de por lo menos aproximadamente 80, y
- d) ácido levulínico, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que incluye dicha polivinilpirrolidona, y en donde la mezcla contenedora de ácido levulínico, base de buprenorfina y polivinilpirrolidona forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y

20

25

en donde,

el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 4,8 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina;

30

el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 9,5 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina; y

35

el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 19 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina; y

40

el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 28,5 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina; y

45

el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 38 cm<sup>2</sup> y contiene desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina,

50

en donde los cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes tienen áreas de liberación y cantidades de buprenorfina crecientes desde el primer al quinto sistema terapéutico transdérmico para su uso en un método de tratamiento del dolor aplicando uno de dichos sistemas terapéuticos transdérmicos durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

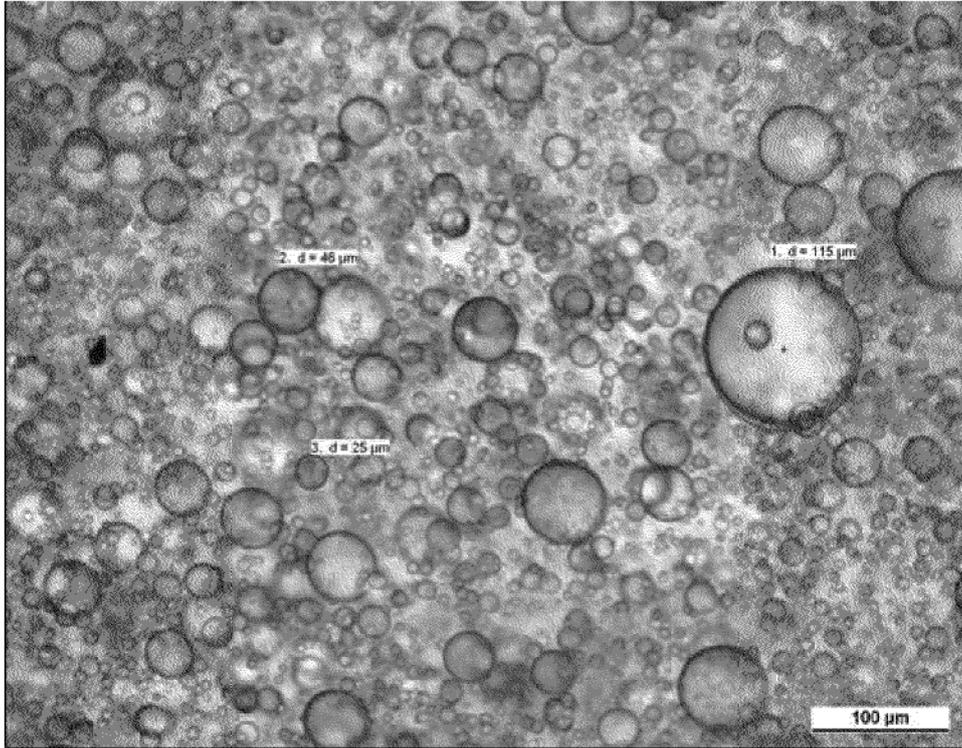
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que comprende una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina, que comprende
- A) una capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, y  
 B) una capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva
- 10 a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, basado en polisiloxanos o poliisobutilenos,  
 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,  
 15 c) una sustancia potenciadora de la viscosidad en una cantidad del 0,1% al 8% de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, y  
 d) un ácido carboxílico seleccionado del grupo compuesto por ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubilice en el mismo, con el fin de formar una mezcla que  
 20 incluye dicha sustancia potenciadora de la viscosidad, y en donde la mezcla contenedora de ácido carboxílico, buprenorfina y sustancia potenciadora de la viscosidad forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión, y
- en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel.
- 25 2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, en donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y/o en donde dicho ácido carboxílico es ácido levulínico.
- 30 3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 ó 2, en donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina, dicho ácido carboxílico es ácido levulínico y el adhesivo sensible a la presión, de base polimérica, está basado en polisiloxanos.
- 35 4. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha sustancia potenciadora de la viscosidad está presente en una cantidad del 0,1% al 7%, o del 0,5% al 5%, o del 1% al 4%, o del 2% al 3%.
- 40 5. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha sustancia potenciadora de la viscosidad se selecciona del grupo compuesto por derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, ácidos poliacrílicos de masa molecular elevada y/o sus sales y/o sus derivados, tales como ésteres, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, tragacanto, goma xantana, bentonita, carragenano y goma guar.
- 45 6. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina, dicho ácido carboxílico es ácido levulínico, dicho adhesivo sensible a la presión de base polimérica, está basado en polisiloxanos y que incluye polivinilpirrolidona soluble en una cantidad del 1% al 4%.
- 50 7. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, tal que la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va desde
- 1 mg a 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o  
 3,5 mg a 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la  
 55 misma, o  
 6,5 mg a 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, u  
 11,5 mg a 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la  
 60 misma, o  
 15 mg a 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

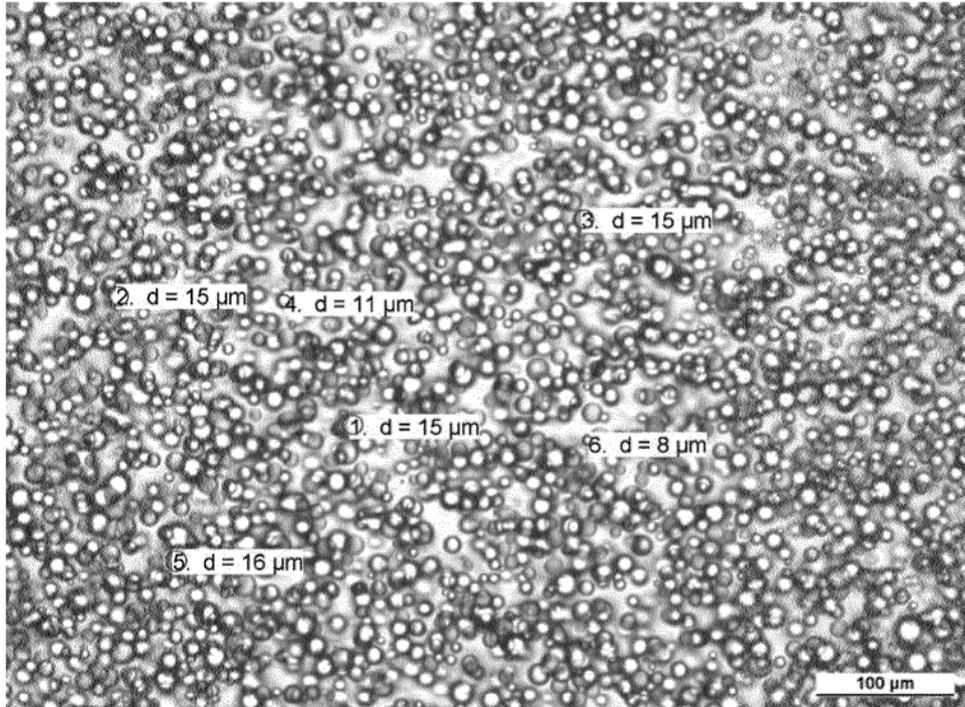
8. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, tal que el tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación va desde  
 5      1 cm<sup>2</sup> a 4,8 cm<sup>2</sup>, o  
       3 cm<sup>2</sup> a 9,5 cm<sup>2</sup>, o  
       6 cm<sup>2</sup> a 19 cm<sup>2</sup>, o  
       12 cm<sup>2</sup> a 28,5 cm<sup>2</sup>, o  
       16 cm<sup>2</sup> a 38 cm<sup>2</sup>.
- 10    9. Conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, cada uno de ellos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde  
 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación, que va desde 1 cm<sup>2</sup> a 4,8 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde 1 mg a 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;  
 15    el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación, que va desde 3 cm<sup>2</sup> a 9,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde 3,5 mg a 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y  
 20    el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación, que va desde 6 cm<sup>2</sup> a 19 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde 6,5 mg a 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y  
 25    el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación, que va desde 12 cm<sup>2</sup> a 28,5 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde 11,5 mg a 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y  
 30    el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación, que va desde 16 cm<sup>2</sup> a 38 cm<sup>2</sup> y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde 15 mg a 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
10. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, comprende un antioxidante seleccionado del grupo compuesto por palmitato de ascorbilo, tocoferol y ésteres del mismo, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o galato de propilo.
- 35    11. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el antioxidante es palmitato de ascorbilo y está presente en una cantidad del 0,01 al 0,5% de la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina.
- 40    12. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método de tratamiento del dolor aplicando un sistema terapéutico transdérmico durante más de 96 horas sobre la piel de un paciente, o durante 168 horas sobre la piel de un paciente.
- 45    13. Uso de polivinilpirrolidona en la fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que incluye depósitos dispersados de una mezcla que incluye base de buprenorfina y un ácido carboxílico en un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano, para controlar el tamaño de los depósitos durante la fabricación.
- 50    14. Método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de
- 55    1. proporcionar una mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina, que comprende
- a) base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma  
       b) un ácido carboxílico,  
       c) una sustancia potenciadora de la viscosidad,  
       d) un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, y  
 60    e) disolvente
2. almacenar dicha mezcla entre 0 horas y 6 días  
       3. homogeneizar dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina;  
       4. almacenar dicha mezcla homogeneizada entre 0 horas y 6 días

5. aplicar un recubrimiento de dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina sobre una película usando un aparato de recubrimiento por rodillos en una cantidad para proporcionar el peso seco de recubrimiento deseado,
6. secar dicha mezcla adhesiva contenedora de buprenorfina, aplicada como recubrimiento, para proporcionar una capa adhesiva contenedora de buprenorfina con el peso seco de recubrimiento deseado,
- 5 7. laminar dicha capa adhesiva contenedora de buprenorfina con una capa de refuerzo para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina,
8. opcionalmente troquelar los sistemas individuales a partir de la estructura autoadhesiva de capas contenedora de base de buprenorfina con el área de liberación deseada, y
- 10 9. opcionalmente adherir a los sistemas individuales una estructura de capas autoadhesiva exenta de activo que comprende también una capa de refuerzo y una capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo, y la cual es más grande que los sistemas individuales de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.
- 15 15. Método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde en la etapa 1 hay presente buprenorfina en forma de base de buprenorfina, el ácido carboxílico es ácido levulínico y la sustancia potenciadora de la viscosidad es polivinilpirrolidona, y todo ellos se disuelven en etanol y se suspenden posteriormente en un adhesivo sensible a la presión de base polimérica basado en polisiloxano, en heptano, para proporcionar la mezcla o emulsión adhesiva contenedora de buprenorfina.

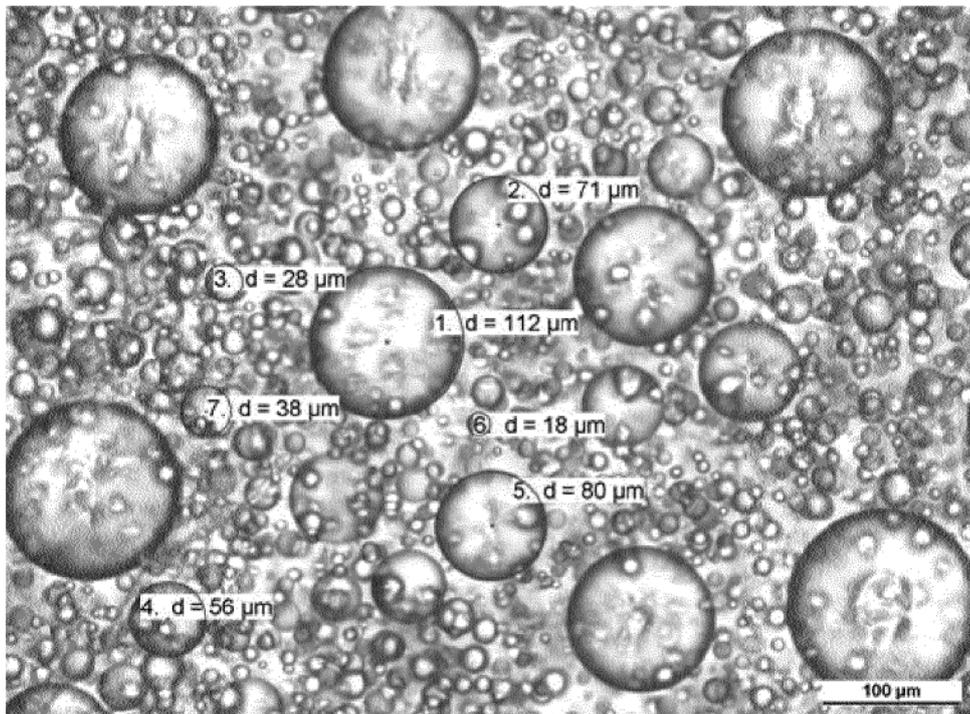
**Figura 1**



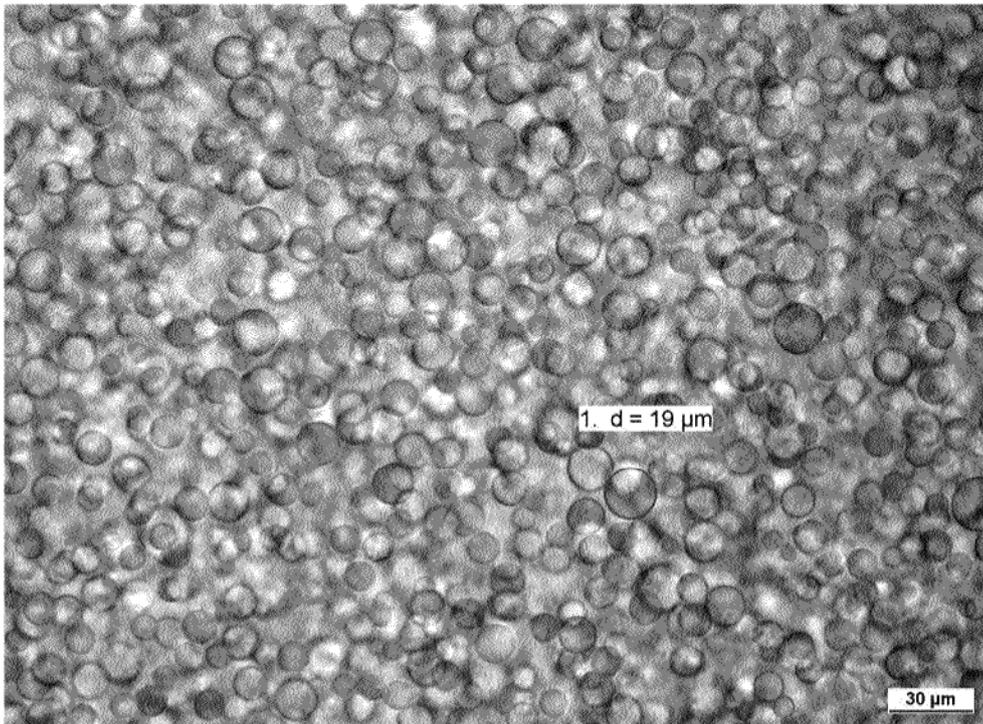
**Figura 2A**



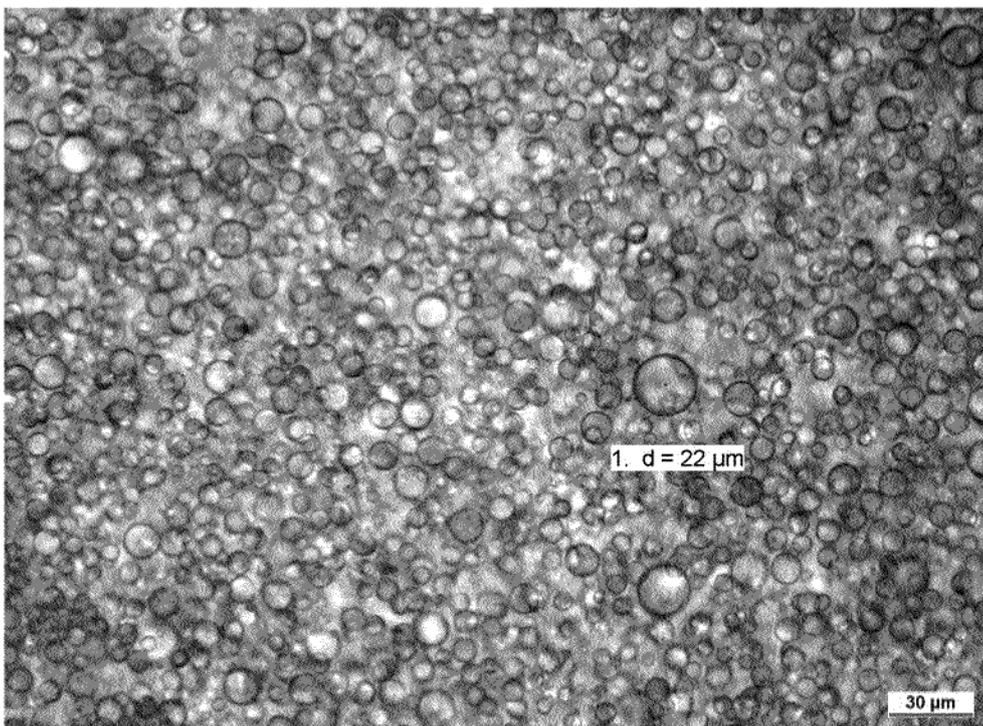
**Figura 2B**



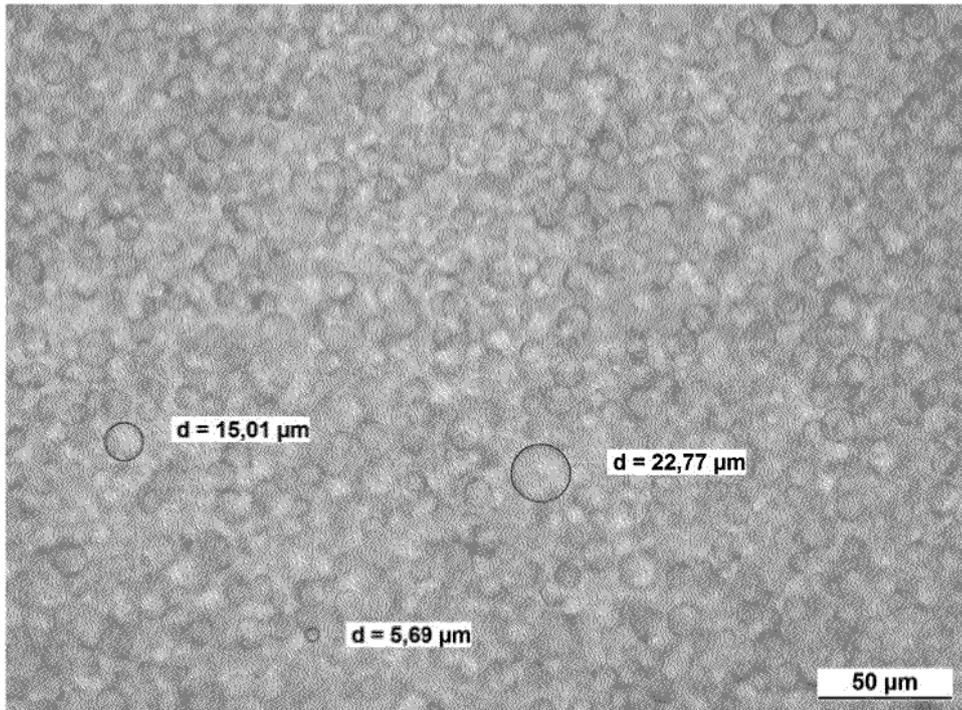
**Figura 3A**



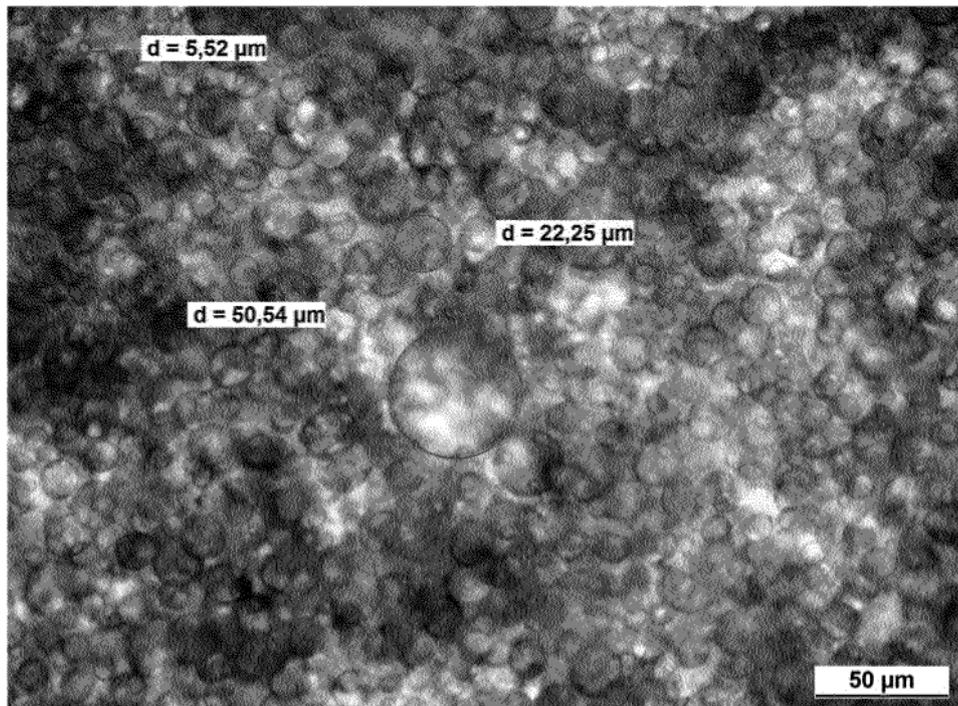
**Figura 3B**



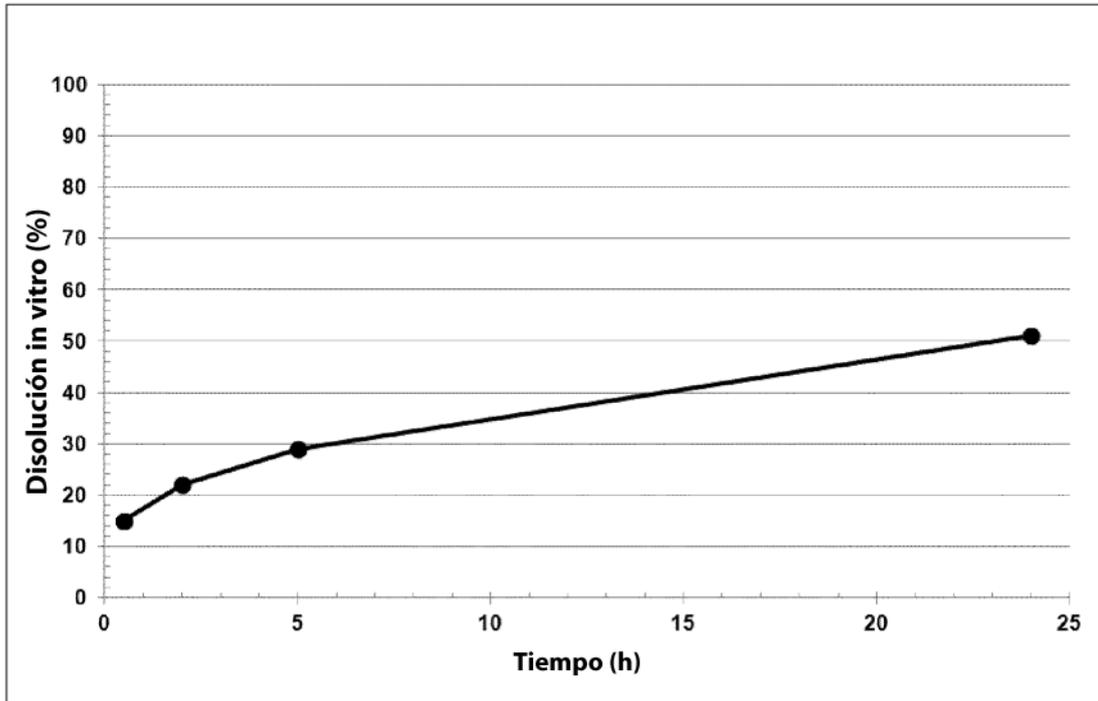
**Figura 4A**



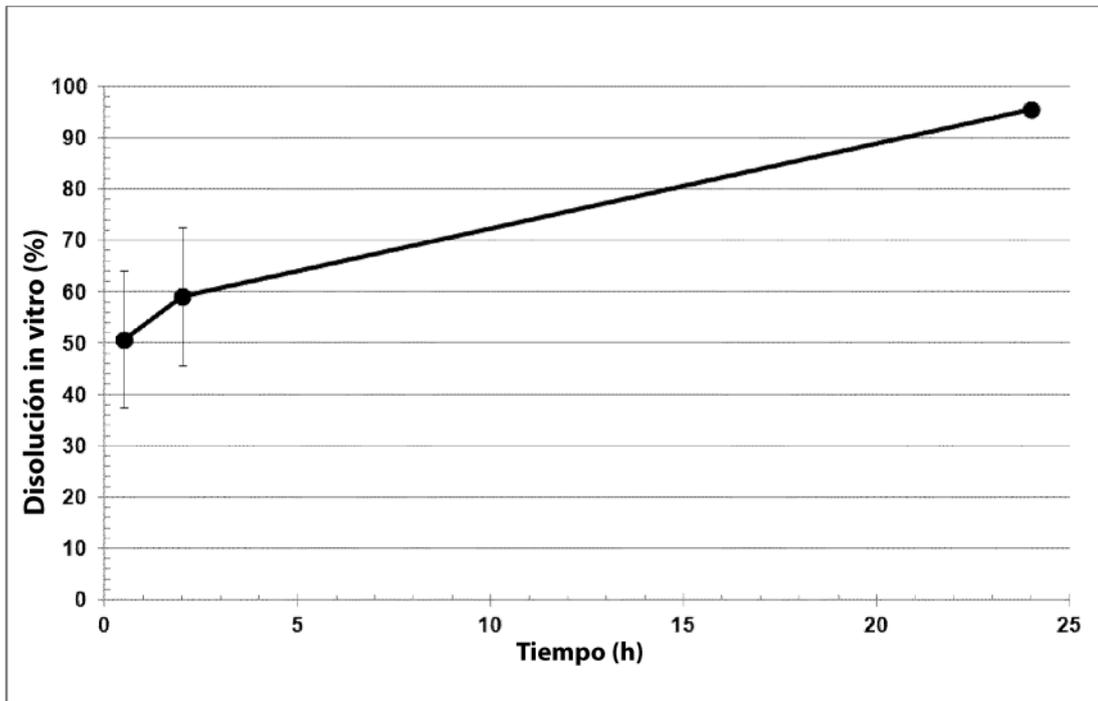
**Figura 4B**



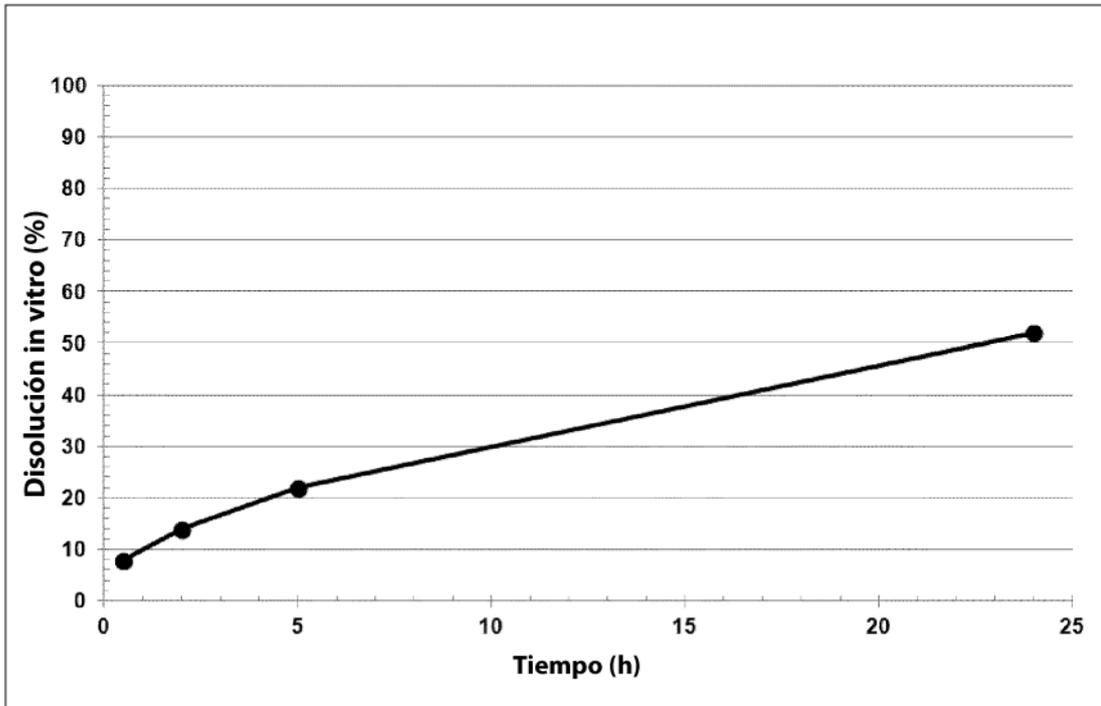
**Figura 5**



**Figura 6**



**Figura 7**



**Figura 8**

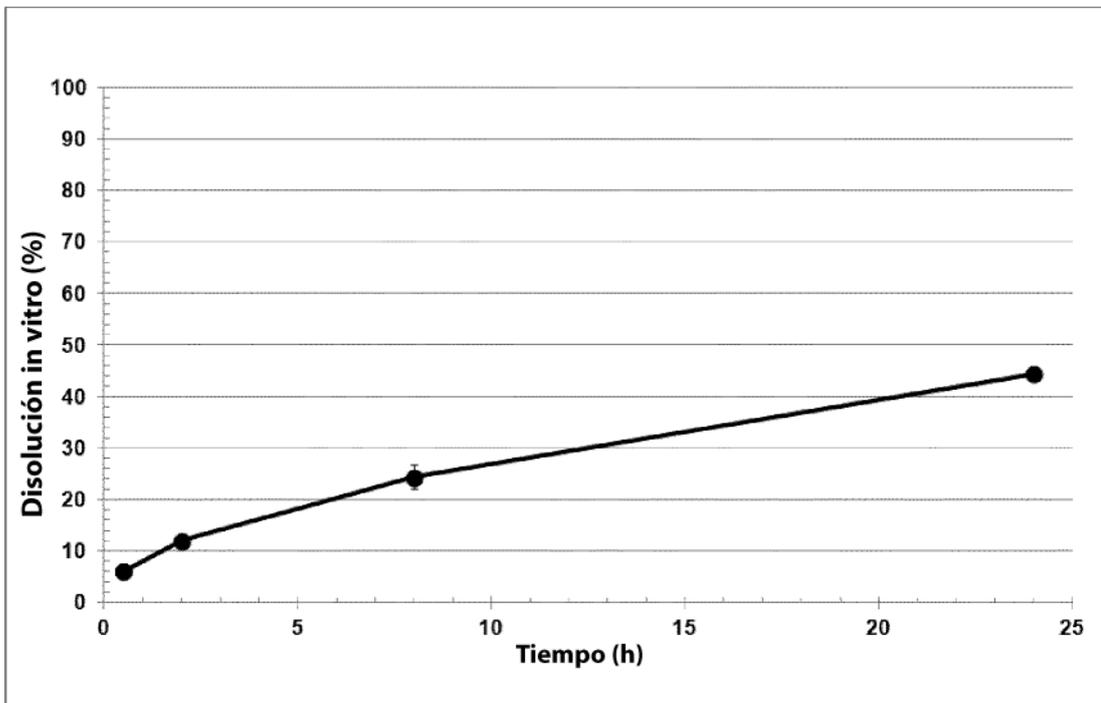


Figura 9

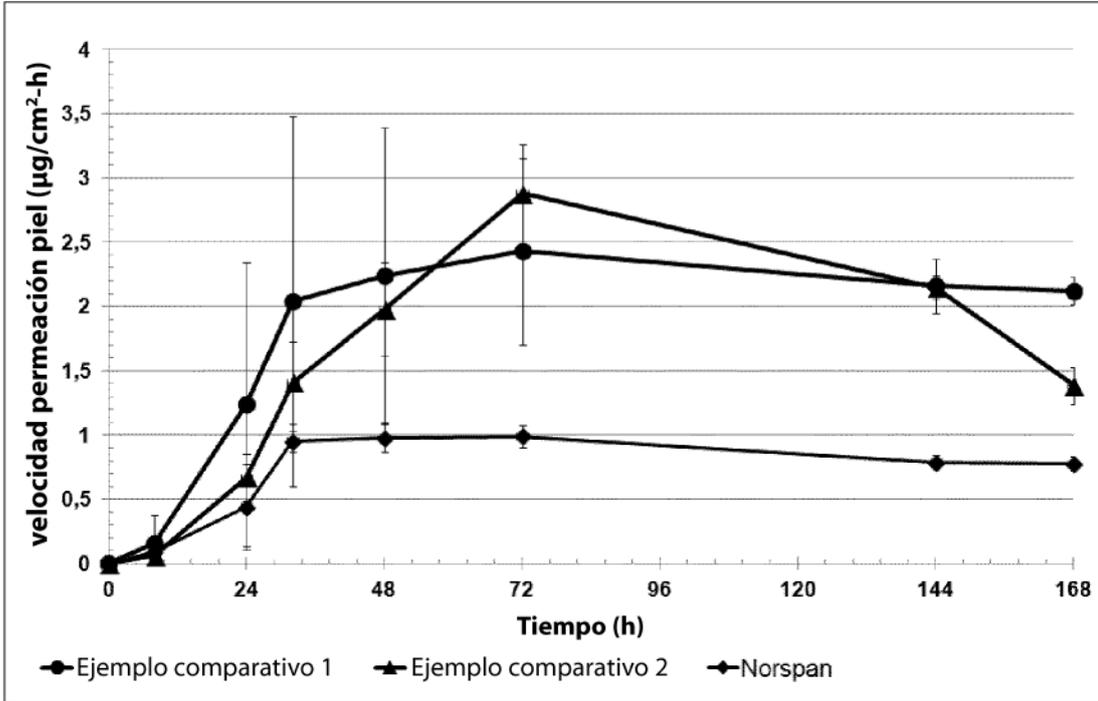


Figura 10

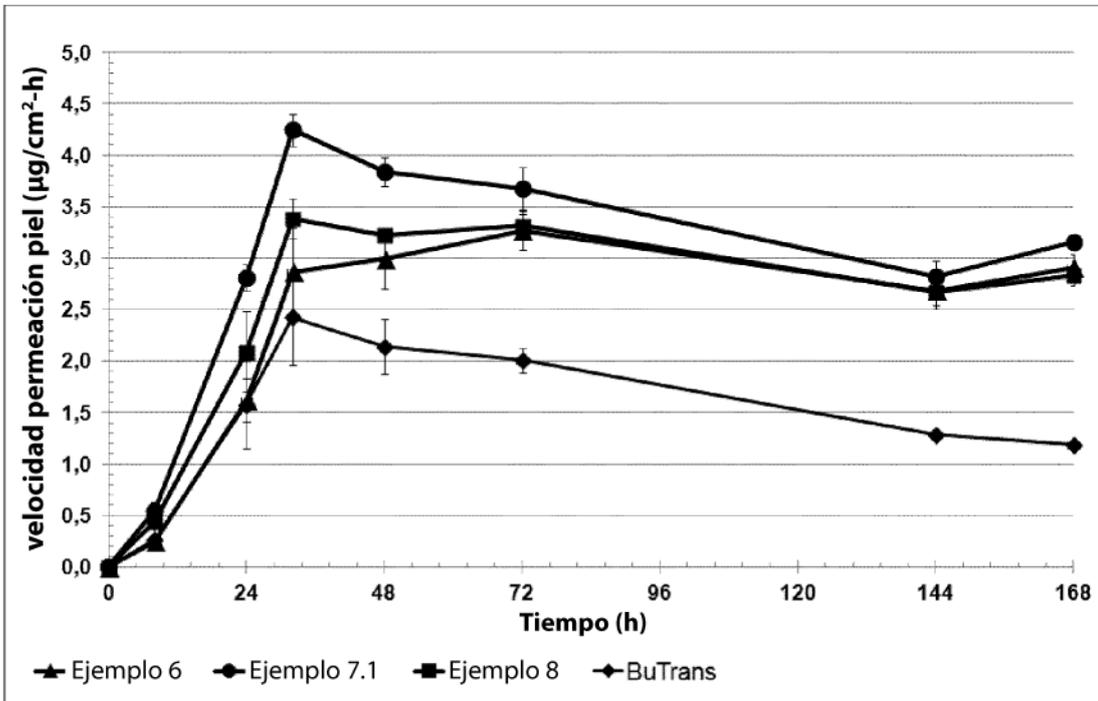


Figura 11

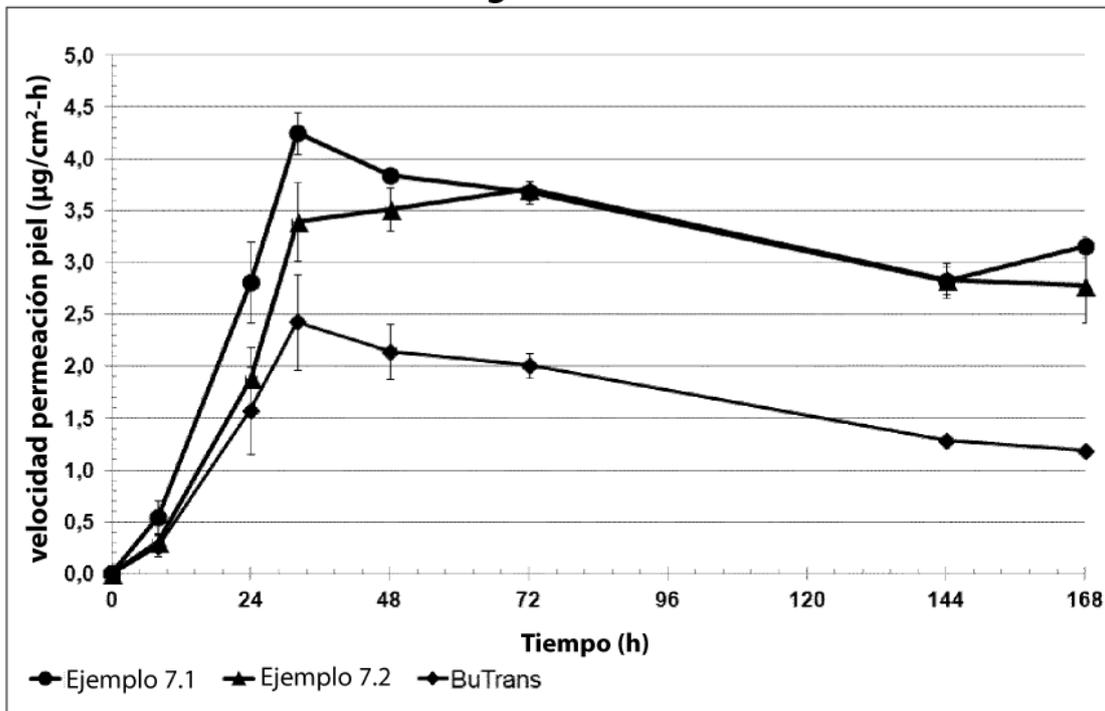


Figura 12

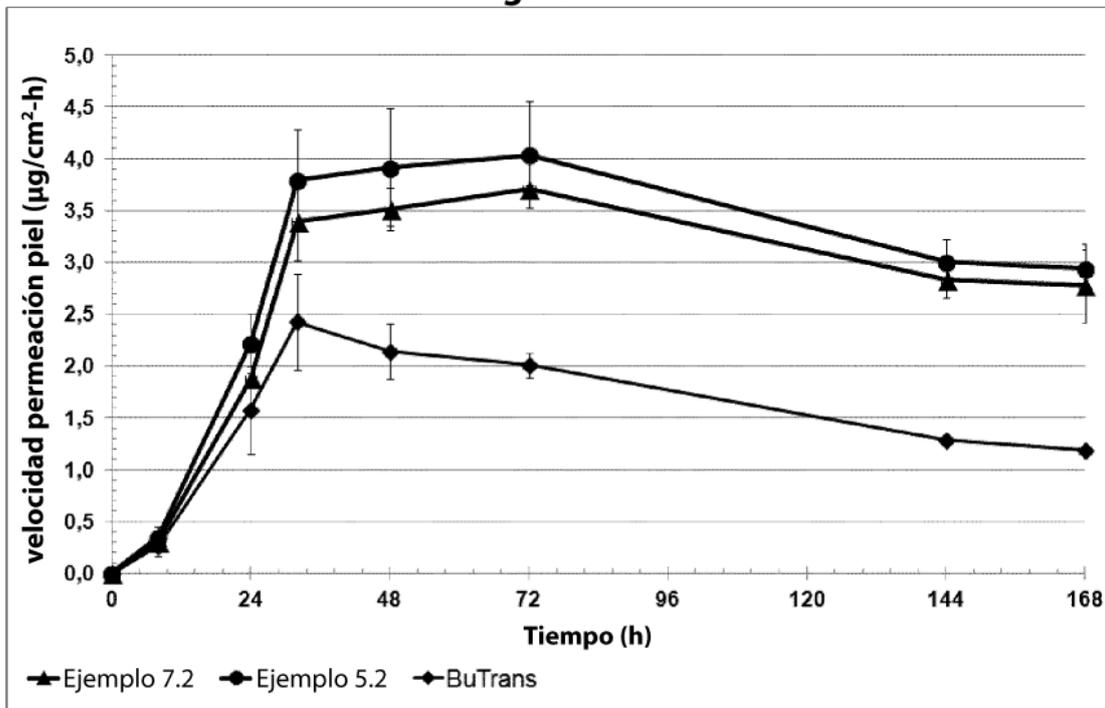


Figura 13

