

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 516**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2012 PCT/IB2012/002973**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13088254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2012 E 12826670 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2790685**

54 Título: **Sistema de administración transdérmica que comprende buprenorfina**

30 Prioridad:

12.12.2011 US 201161569609 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HILLE, THOMAS;
WAUER, GABRIEL;
SMITH, KEVIN JOHN;
JOHNSON, HELEN ELIZABETH y
MUNDIN, GILLIAN ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 647 516 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 que comprende buprenorfina

5 **Campo técnico de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS) destinado a la administración transdérmica de buprenorfina para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente, y a procesos de fabricación del mismo.

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 adecuada durante el prolongado periodo de tiempo, es costosa y existe la posibilidad de se someta 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 de Estados Unidos n.º 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 prevé, por ejemplo, el producto comercial Norspan®, en lugar del modo de cambio de cada tres a cuatro días que prevé, por ejemplo, Transtec®.

40

Objetivos y sumario de la invención

[0005] 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.

45

[0006] 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.

50

[0007] 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 proporcione una liberación adecuada para proporcionar alivio del dolor durante aproximadamente 168 horas (correspondientes a 7 días o una semana).

55

[0008] 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

60

- 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

- 5 a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,
b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
c) 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, y la mezcla de ácido carboxílico y buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión,

10 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 mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

15 **[0009]** De acuerdo con un aspecto, 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

- 20 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

- 25 a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano,
b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y
c) 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, y la mezcla de ácido levulínico y base de buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión,

30 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 mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

35 **[0010]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que comprende una estructura autoadhesiva de capas, 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

- 40 a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,
b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
45 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, y la mezcla de ácido carboxílico y buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión,

50 en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina es la capa en contacto con la piel y contiene más de aproximadamente 0,55 mg/cm² o más de 0,6 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

55 **[0011]** De acuerdo con un aspecto, 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

- 60 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, y

c) 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, y la mezcla de ácido levulínico y base de buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión,

5 en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, contiene más de 0,55 mg/cm² o más de 0,6 mg/cm² de base de buprenorfina para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

10 **[0012]** 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, seleccionado 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

15 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 basado en polisiloxanos,
b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y
c) 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, y la mezcla de ácido levulínico y base de buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión,

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 cm² a aproximadamente 4,8 cm² 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 cm² a aproximadamente 9,5 cm² y contiene una cantidad 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 cm² a aproximadamente 19 cm² 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 cm² a aproximadamente 28,5 cm² 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 cm² a aproximadamente 38 cm² 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.

[0013] De acuerdo con un aspecto, la exposición se refiere a un sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina, para la administración transdérmica de buprenorfina, seleccionado de:

55 un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm² 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 AUCt media de más de 8.000 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 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm² 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 AUCt media de más de 16.000 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 6 cm² a aproximadamente 19 cm² 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 AUCt media de más de 32.000 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 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm² 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 AUCt media de más de 48.000 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 16 cm² a aproximadamente 38 cm² 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 AUCt media de más de 64.000 pg.h/ml durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos, para su uso en un método de tratamiento del dolor aplicando dicho sistema terapéutico transdérmico seleccionado durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

[0014] De acuerdo con un aspecto, la exposición se refiere a un sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina, para la administración transdérmica de buprenorfina, seleccionado de:

un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm² 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 durante aproximadamente 168 horas de administración;

un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm² 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 durante aproximadamente 168 horas de administración; y

un tercer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm² 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 durante aproximadamente 168 horas de administración; y

un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm² 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 durante aproximadamente 168 horas de administración; y

un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm² 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 durante aproximadamente 168 horas de administración, para su uso en un método de tratamiento del dolor aplicando dicho sistema terapéutico transdérmico seleccionado durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

[0015] 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.

[0016] De acuerdo con un aspecto, la exposición se refiere a un método de tratamiento de dolor en un paciente mediante la selección, para dicho paciente, del sistema terapéutico transdérmico adecuado de entre el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto sistemas terapéuticos transdérmicos según lo descrito en los párrafos anteriores, y la aplicación subsiguiente de dicho sistema terapéutico transdérmico seleccionado, sobre la piel de dicho paciente durante aproximadamente 168 horas.

[0017] De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un 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 celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

- 5
 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,
 10 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, 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.

15 **[0018]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un 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 celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

- 20 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,
 25 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 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

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

- 30 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

- 35 a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,
 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y opcionalmente
 c) 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, y la solución de ácido carboxílico y base de buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión,

40 en donde 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.

45 **[0019]** 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
 50 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.

55 **[0020]** 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.

60 **[0021]** 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), 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, los adhesivos sensibles a la presión solvatados en heptano que incluyen BIO-PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4301 y BIO-PSA 7-4501.

[0022] 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 es más grande 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.

[0023] 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 en una estructura de tipo matricial con el activo en el adhesivo.

[0024] 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.

[0025] En el sentido de la presente invención, el término "depósito" 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.

[0026] 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 celda 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.

[0027] 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 celda de difusión de Franz en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dividida por las horas de dicho intervalo de muestreo.

[0028] 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 celda de difusión de Franz. El valor es un valor medio de por lo menos 3 experimentos.

[0029] 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 celda de difusión de Franz. El valor es un valor medio de por lo menos 3 experimentos.

[0030] 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.

[0031] 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 correspondiente del TTS de referencia BuTrans® de área de liberación de 25 cm^2 que contiene 20 mg de buprenorfina es $20\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$. 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 $12,5\text{ cm}^2$ de área de liberación) y que contiene 10 mg de buprenorfina, proporciona la velocidad de liberación media nominal conocida de $10\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$. El TTS BuTrans® con un tamaño de área de liberación de $6,25\text{ cm}^2$ y que contiene 5 mg de buprenorfina proporciona la velocidad de liberación media nominal conocida de $5\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$. Por consiguiente, se puede considerar que un TTS correspondiente con un tamaño de área de liberación de 50 cm^2 y que contiene 40 mg de buprenorfina proporciona una velocidad de liberación media nominal de $40\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$, y un TTS correspondiente con un

- 5 tamaño de área de liberación de 37,5 cm² y que contiene 30 mg de buprenorfina proporciona una velocidad de liberación media nominal de 30 µg/h. Las velocidades de liberación medias nominales se asignan a los TTS de acuerdo con la invención sobre la base de consideraciones de bioequivalencia comparando al menos la AUCt media del TTS de referencia BuTrans® con la AUCt media de los TTSs de acuerdo con la invención, obtenidos en el mismo estudio clínico.
- 10 **[0032]** 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".
- 15 **[0033]** 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.
- 20 **[0034]** Si no se indica lo contrario, "%" se refiere a % en peso.
- 25 **[0035]** 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 como cantidades residuales.
- 30 **[0036]** 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.
- 35 **[0037]** En el sentido de la presente invención la expresión "parámetros farmacocinéticos" se refiere a parámetros que describen la curva de plasma sanguíneo, por ejemplo, Cmax, AUCt y AUCINF, 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. Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos individuales se resumen usando medias aritméticas y geométricas, por ejemplo una Cmax media, una AUCt media y una AUCINF 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 valores está ordenada (Mediana). En el contexto de la presente invención, parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, la Cmax media, la AUCt media y la AUCINF 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 en 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 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 AUCt 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.
- 45 **[0038]** Los estudios clínicos según la presente exposición 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.
- 50 **[0039]** 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 recomendaciones de la ICH.
- 55 **[0040]** En el sentido de la presente invención, la expresión "población de sujetos" se refiere a por lo menos diez sujetos humanos sanos individuales.
- 60 **[0041]** En el sentido de la presente invención, la expresión "media geométrica" se refiere a la media de los datos transformados logarítmicamente, transformados nuevamente a la escala original.
- [0042]** 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.

[0043] 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.

5 [0044] 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.

10 [0045] En el sentido de la presente invención, el parámetro "AUCt media por área de liberación" se proporciona en pg.h/ml-cm² 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.

15 [0046] 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:

$$AUCINF = AUCt + \frac{CLast}{\text{Lambda}Z}$$

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

[0047] 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.

25 [0048] 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.

30 [0049] 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.

35 [0050] 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 en plasma y se determina comúnmente como $t_{1/2Z} = (\ln 2) / \text{Lambda}Z$.

[0051] 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.

40 [0052] 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 Cmax, AUCt, y AUCINF 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%.

45 **Breve descripción de los dibujos**

[0053]

50 La Figura 1 representa la velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, media para los Ejemplos 1 a 4 y Norspan®.

La Figura 2 representa la velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, media de los sistemas terapéuticos transdérmicos. Siendo el área de liberación de los sistemas terapéuticos transdérmicos de acuerdo a los Ejemplos 1 a 4, 10 cm² y siendo el área de liberación para Norspan® de 25 cm². Siendo de 12 mg la cantidad de base de buprenorfina para los Ejemplos 1 a 4, y siendo 20 mg la cantidad de base de buprenorfina para Norspan® de.

55 La Figura 3 representa la velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, media para el Ejemplo comparativo 5 y Norspan®.

La Figura 4 representa la velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, media de los sistemas terapéuticos transdérmicos. Siendo el área de liberación del sistema terapéutico transdérmico de acuerdo al Ejemplo comparativo 5, de 15 cm² y siendo el área de liberación para Norspan®, de 25 cm². Siendo de 6,75 mg la cantidad de base de buprenorfina para el Ejemplo comparativo 5, y siendo de 20 mg la cantidad de base de buprenorfina para Norspan®.

60 La Figura 5 representa la concentración plasmática media para los Ejemplos 1 y 2, el Ejemplo comparativo 5 y BuTrans®. Siendo de 10 cm² el área de liberación de los sistemas terapéuticos transdérmicos de acuerdo a los Ejemplos 1 y 2, siendo de 15 cm² el área de liberación de los sistemas terapéuticos transdérmicos de acuerdo al Ejemplo comparativo 5 y siendo de 25 cm² el área de liberación para BuTrans®. Siendo de 12 mg la cantidad de

base de buprenorfina para los Ejemplos 1 y 2, siendo de 6,75 mg la cantidad de base de buprenorfina para el Ejemplo comparativo 5 y siendo de 20 mg la cantidad de base de buprenorfina para BuTrans®.

Descripción detallada

5

Estructura del TTS

[0054] Según la invención por lo que a la estructura se refiere, el TTS para la administración transdérmica de buprenorfina comprende una estructura de capas autoadhesiva 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,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- c) 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, y la mezcla de ácido carboxílico y buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión,

20

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

25

[0055] Según un aspecto de la invención, el TTS para la administración transdérmica de base de buprenorfina comprende una estructura de capas autoadhesiva contenedora de base de buprenorfina que comprende

30

- 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

35

- a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- c) 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, y la mezcla de ácido levulínico y base de buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión,

40

en donde dicha capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel. Por lo tanto, el TTS según la invención posibilita la inexistencia de una capa adicional entre la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, y la piel.

45

[0056] Según ciertas realizaciones preferidas, la invención se refiere a un TTS para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente con una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina que consiste esencialmente en:

50

- 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

55

- a) por lo menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- c) 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, y la mezcla de ácido levulínico y base de buprenorfina forma depósitos dispersados en dicho adhesivo sensible a la presión.

60

[0057] 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, por ejemplo de color beis, y en este caso una capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo, de adhesivo sensible a la presión de base polimérica basada, por ejemplo, en poliacrilatos o polisiloxano. 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 autoadhesiva, contenedora de agente activo y exenta de agente activo puede ser el mismo o diferente. 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/25mm, y, a una semana, de por lo menos aproximadamente 30 N/25mm y una pegajosidad de bucle de por lo menos 15 N/25mm², o de por lo menos 20 N/25mm², o de por lo menos 22 N/25mm².

Agente activo

[0058] EL TTS para usarse 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 es base de buprenorfina.

[0059] 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.

Adhesivo sensible a la presión

[0060] 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 pueden basar, por ejemplo, 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 peliculares. Es posible dotarlos de la suficiente resistencia frente a las aminas y, por lo tanto, de 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 de polidimetilsiloxano bloqueado en los extremos con silanol, con una resina de sílice, 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.

[0061] 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 plastificante o un agente 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.).

[0062] Los adhesivos sensibles a la presión se suministran y usan en disolventes como heptano, acetato de etilo u otros fluidos de silicona volátiles. Para la presente invención se prefiere el heptano. El contenido de sólidos está habitualmente entre el 60 y el 80 %.

5 **[0063]** 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 1×10^9 poises, o de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 9×10^8 poises, o más preferentemente desde aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 1×10^7 poises, o de la forma más preferente aproximadamente 5×10^6 poises, o de forma alternativa más preferentemente de aproximadamente 2×10^7 a aproximadamente 9×10^8 poises, o con la mayor preferencia aproximadamente 1×10^8 poises.

20 **[0064]** Los adhesivos sensibles a la presión adecuados basados en polisiloxanos 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. El BIO-PSA 4201 tiene una viscosidad en solución a 25°C y con 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 1×10^8 poises. El BIO-PSA 4301 tiene una viscosidad en solución a 25°C y con 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 5×10^6 poises.

25 **[0065]** La capa de adhesivo sensible a la presión del TTS de la invención puede comprender adicionalmente, además de los ingredientes antes mencionados a), b) y c), es decir un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, la buprenorfina, 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, por ejemplo, del grupo de solubilizantes, sustancias de carga, agentes 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.

35 **[0066]** 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, dodecilpirrolidona, isosorbitol, dimetilacetona, dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido, y dimetilformamida; ácido salicílico; aminoácidos; nicotinato de bencilo; y surfactantes alifáticos de peso molecular superior tales 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, y c) ácido levulínico o ácido linolénico 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.

50 **[0067]** 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 un 1% a aproximadamente un 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.

55 **[0068]** Además del ácido carboxílico seleccionado de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico, la solubilidad del fármaco se puede alterar adicionalmente 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 polivinilpirrolidona, copolímero de acetato de vinilo/vinilpirrolidona y derivados de celulosa.

60 **[0069]** Las sustancias potenciadoras de la viscosidad se usan preferentemente en combinación con una solución de agente activo. Las sustancias adecuadas para potenciar la viscosidad de la solución de agente activo son, por ejemplo, derivados de celulosa, tales como etilcelulosa, hidroxilpropilcelulosa, y ácidos poliacrílicos de masa molecular elevada y/o sus sales y/o sus derivados, tales como ésteres.

[0070] 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.

5 Estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina

[0071] 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.

[0072] 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/cm² (aproximadamente 60 g/m²), o de más de aproximadamente 8 mg/cm² (aproximadamente 80 g/m²), o va desde aproximadamente 6 mg/cm² (aproximadamente 60 g/m²) a aproximadamente 14 mg/cm² (aproximadamente 140 g/m²), o desde aproximadamente 8 mg/cm² (aproximadamente 80 g/m²) a aproximadamente 14 mg/cm² (aproximadamente 140 g/m²). Específicamente, el peso seco es más de aproximadamente 10 mg/cm² (aproximadamente 100 g/m²), o va desde aproximadamente 10 mg/cm² (aproximadamente 100 g/m²) a aproximadamente 13 mg/cm² (aproximadamente 130 g/m²), o va desde aproximadamente 11,5 mg/cm² (aproximadamente 115 g/m²) a aproximadamente 12,5 mg/cm² (aproximadamente 125 g/m²), o es de manera específica aproximadamente 12 mg/cm² (aproximadamente 120 g/m²).

[0073] La capa seca de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, preferentemente contiene base de buprenorfina, pero puede contener cantidades equimolares de sales farmacéuticamente aceptables. 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 cantidades equimolares de sales farmacéuticamente aceptables 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.

[0074] Preferentemente, el TTS contiene en la capa de adhesivo sensible a la presión más de aproximadamente 0,55 mg/cm², o más de aproximadamente 0,6 mg/cm², o más de aproximadamente 0,7 mg/cm², o más de aproximadamente 0,8 mg/cm², o más de aproximadamente 0,9 mg/cm², o más de aproximadamente 1 mg/cm², o más de aproximadamente 1,1 mg/cm², de base de buprenorfina, o desde aproximadamente 0,55 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm², o desde aproximadamente 0,6 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm², o desde aproximadamente 0,7 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm², o desde aproximadamente 0,8 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm², o desde aproximadamente 0,9 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm², o desde aproximadamente 1 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm², o desde aproximadamente 1,1 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm² de base de buprenorfina, o contiene aproximadamente 1,2 mg/cm² de base de buprenorfina. El TTS también puede contener cantidades equimolares de sales farmacéuticamente aceptables.

[0075] 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. 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 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 en una capa matricial preparada sobre la base de polisiloxanos, según se ha descrito en la presente.

[0076] 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.

[0077] 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 (diámetro) del propio depósito, por ejemplo, la gotita, 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.

[0078] 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.

[0079] 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.

[0080] Según una realización específica, la capa de adhesivo sensible a la presión contiene desde 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.

[0081] Según una cierta realización, la capa de adhesivo sensible a la presión se aplica como recubrimiento a un peso seco desde aproximadamente 10 mg/cm^2 a aproximadamente 14 mg/cm^2 , o desde aproximadamente 11,5 mg/cm^2 a aproximadamente 12,5 mg/cm^2 , o es aproximadamente 12 mg/cm^2 , 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^2 y contiene aproximadamente 7% de ácido levulínico y aproximadamente 10% de base de buprenorfina.

[0082] Según una cierta realización alternativa, la capa de adhesivo sensible a la presión se aplica como recubrimiento a un peso seco desde aproximadamente 10 mg/cm^2 a aproximadamente 14 mg/cm^2 , o desde aproximadamente 11,5 mg/cm^2 a aproximadamente 12,5 mg/cm^2 , o es aproximadamente 12 mg/cm^2 , 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^2 , y contiene aproximadamente 10% de ácido levulínico y aproximadamente 10% de base de buprenorfina.

[0083] De acuerdo con lo anterior, el TTS contiene más de aproximadamente 0,55 mg/cm^2 , o más de aproximadamente 0,6 mg/cm^2 , o más de aproximadamente 0,7 mg/cm^2 , o más de aproximadamente 0,8 mg/cm^2 , o más de aproximadamente 0,9 mg/cm^2 , o más de aproximadamente 1 mg/cm^2 , o más de aproximadamente 1,1 mg/cm^2 de base de buprenorfina o desde aproximadamente 0,6 mg/cm^2 a aproximadamente 2 mg/cm^2 , o desde aproximadamente 0,7 mg/cm^2 a aproximadamente 2 mg/cm^2 , o desde aproximadamente 0,8 mg/cm^2 a aproximadamente 2 mg/cm^2 , o desde aproximadamente 0,9 mg/cm^2 a aproximadamente 2 mg/cm^2 , o desde aproximadamente 1 mg/cm^2 a aproximadamente 2 mg/cm^2 , o desde aproximadamente 1,1 mg/cm^2 a aproximadamente 2 mg/cm^2 de base de buprenorfina o contiene aproximadamente 1,2 mg/cm^2 de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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.

5 **[0084]** Según una 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 resistente a aminas, basado en polisiloxano, en donde 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 se termina con grupos trimetilsiloxi, y se caracteriza por una viscosidad en solución a 25°C y con un contenido de sólidos de aproximadamente 60% en heptanos, de aproximadamente 500 mPa s o de aproximadamente 450 mPa s, y la capa de adhesivo sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, se aplica como recubrimiento a un peso seco de aproximadamente 12 mg/cm² y contiene aproximadamente 10% de base de buprenorfina y aproximadamente 10% de ácido levulínico.

10 **[0085]** Según ciertas realizaciones, el área de liberación va desde aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 38 cm², o el área de liberación es menos de 25 cm², o menos de 22 cm², o va desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 25 cm², o desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 22 cm², o desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 20 cm², o es aproximadamente 3 cm² o aproximadamente 6 cm², o aproximadamente 10 cm², o aproximadamente 15 cm² o aproximadamente 20 cm².

15 **[0086]** 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 de 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 cinco potencias de dosificación crecientes diferentes, el TTS en casos específicos contiene preferentemente

20 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

25 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

30 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

35 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

40 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.

45 De manera correspondiente, el área de liberación va desde aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 38 cm², o desde 1,5 cm² a aproximadamente 24 cm², o va desde 1,5 cm² a aproximadamente 22 cm², o va desde 1,5 cm² a aproximadamente 20 cm² y con respecto a las cinco potencias de dosificación preferidas específicas a) a e)

50 a) va desde aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm², o desde aproximadamente 1,5 cm² a aproximadamente 5,5 cm², preferentemente desde aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,5 cm², o desde aproximadamente 2 cm² a aproximadamente 4 cm², más preferentemente desde aproximadamente 2,5 cm² a aproximadamente 4 cm², o desde aproximadamente 2 cm² a aproximadamente 3 cm², o es aproximadamente 2,5 cm², o

b) va desde aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm², o desde aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm², preferentemente desde aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm², o desde aproximadamente 4,5 cm² a aproximadamente 7,5 cm², más preferentemente desde aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 8 cm², o desde aproximadamente 4,5 cm² a aproximadamente 6 cm², o es aproximadamente 5 cm², o

c) va desde aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm², o desde aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 14 cm², preferentemente desde aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 18 cm², o desde aproximadamente 8 cm² a aproximadamente 12 cm², más preferentemente desde aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 16 cm², o desde aproximadamente 9 cm² a aproximadamente 11 cm², o es aproximadamente 10 cm², o

d) va desde aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm², o desde aproximadamente 13 cm² a aproximadamente 17 cm², preferentemente desde aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 27 cm², o desde aproximadamente 13 cm² a aproximadamente 16 cm², más preferentemente desde aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 23 cm², o desde aproximadamente 14 cm² a aproximadamente 16 cm², o es aproximadamente 15 cm², o

e) va desde aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm², o desde aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 24 cm², preferentemente o desde aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 35 cm², o desde aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 22 cm², más preferentemente desde aproximadamente 23,5 cm² a aproximadamente 32 cm², o desde aproximadamente 18 cm² a aproximadamente 21 cm², o es aproximadamente 20 cm².

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/cm², 7,5 mg/cm², 8 mg/cm², 9 mg/cm², 10,5 mg/cm², o 12 mg/cm² y contiene 10% de base de buprenorfina.

[0087] 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 ² a aprox. 4,8 cm ²	de aprox. 1 cm ² a aprox. 4,5 cm ²	de aprox. 2,5 cm ² a aprox. 4 cm ²
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

b)

b)	de aprox. 3 cm ² a aprox. 9,5 cm ²	de aprox. 3 cm ² a aprox. 9 cm ²	de aprox. 5 cm ² a aprox. 8 cm ²
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

c)

c)	de aprox. 6 cm ² a aprox. 19 cm ²	de aprox. 6 cm ² a aprox. 18 cm ²	de aprox. 10 cm ² a aprox. 16 cm ²
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 ² a aprox. 28,5 cm ²	de aprox. 12 cm ² a aprox. 27 cm ²	de aprox. 17 cm ² a aprox. 23 cm ²
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

e)

e)	de aprox. 16 cm ² a aprox. 38 cm ²	de aprox. 16 cm ² a aprox. 35 cm ²	de aprox. 23,5 cm ² a aprox. 32 cm ²
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

Conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos

5

[0088] 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 para su uso de acuerdo con la invención.

10

[0089] 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 para su uso de acuerdo con la invención, en donde:

15

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 cm² a aproximadamente 4,8 cm², o desde aproximadamente 1,5 cm² a aproximadamente 5,5 cm² y

20

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

25

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 cm² a aproximadamente 9,5 cm², o desde aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm² 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

30

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 cm² a aproximadamente 19 cm², o desde aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 14 cm² 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

35

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 cm² a aproximadamente 28,5 cm², o desde aproximadamente 13 cm² a aproximadamente 17 cm² 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

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 cm² a aproximadamente 38 cm², o desde aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 24 cm² 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.

45

[0090] La invención también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos para su uso de acuerdo con la invención, 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 1 cm² a aproximadamente 4,5 cm², o desde aproximadamente 2 cm² a aproximadamente 4 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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

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 3 cm² a aproximadamente 9 cm², o desde aproximadamente 4,5 cm² a aproximadamente 7,5 cm² y contiene una cantidad de

dicha buprenorfina 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

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 6 cm² a aproximadamente 18 cm², o desde aproximadamente 8 cm² a aproximadamente 12 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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

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 12 cm² a aproximadamente 27 cm², o desde aproximadamente 13 cm² a aproximadamente 16 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina desde aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 21 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

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 16 cm² a aproximadamente 35 cm², o desde aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 22 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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.

[0091] La invención también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes para su uso de acuerdo con la invención, en donde:

25 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 cm² a aproximadamente 4 cm², o desde aproximadamente 2 cm² a aproximadamente 3 cm² 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

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 5 cm² a aproximadamente 8 cm², o desde aproximadamente 4,5 cm² a aproximadamente 6 cm² 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

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 10 cm² a aproximadamente 16 cm², o desde aproximadamente 9 cm² a aproximadamente 11 cm² 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

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 17 cm² a aproximadamente 23 cm², o desde aproximadamente 14 cm² a aproximadamente 16 cm² 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

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 23,5 cm² a aproximadamente 32 cm², o desde aproximadamente 18 cm² a aproximadamente 21 cm² 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.

50 **[0092]** 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, para su uso de acuerdo con la invención, 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 cm² 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 cm² y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

5 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 cm² y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

10 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 cm² y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

15 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 cm² 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:

20 1. homogeneizar 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;

25 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 equivalga a aproximadamente 80 g/m² en donde la película de poliéster se hace extraíble por medio de siliconización y actúa como capa protectora;

30 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;

35 5. troquelar el área de liberación de 6,25 cm², 12,5 cm², 25 cm², 37,5 cm² y 50 cm², respectivamente, por medio de herramientas de corte adecuadas, y eliminar los bordes que quedan entre los sistemas individuales.

[0093] De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la invención, 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 cm².

45 [0094] De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la invención, 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 cm².

50 [0095] De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la invención, 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 cm².

55 [0096] De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la invención, que comprende buprenorfina, para la administración transdérmica de buprenorfina, seleccionado de:

60 un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm² 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;

un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm² 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

un tercer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm² 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

un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm² 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

un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm² 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.

[0097] De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la invención, que comprende buprenorfina, para la administración transdérmica de buprenorfina, seleccionado de:

un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,5 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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;

un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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 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 6 cm² a aproximadamente 18 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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 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

5 un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 27 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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 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

10 un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 35 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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 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.

20 **[0098]** De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la invención, que comprende buprenorfina, para la administración transdérmica de buprenorfina, seleccionado de:

25 un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 2,5 cm² a aproximadamente 4 cm² 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;

30 un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 8 cm² 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

35 un tercer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 16 cm² 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

45 un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 23 cm² 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

50 un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación que va desde aproximadamente 23,5 cm² a aproximadamente 32 cm² 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.

Característica de liberación

5 **[0099]** De acuerdo con la invención, el TTS para su uso de acuerdo con la invención se caracteriza además por la velocidad de permeación de la piel, determinada por experimentos in vitro llevados a cabo con la celda de difusión de Franz (por ejemplo, una celda de difusión de Franz de 9 ml), usando piel humana de espesor parcial. Se puede usar piel
 10 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
 15 antibacteriano a una temperatura de $32 \pm 1^\circ$. Se troquelan formulaciones de ejemplo con un área de 1,163 cm^2 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^2 del producto comercial Norspan®. Se miden las concentraciones de buprenorfina en el medio receptor de la celda de Franz.

15 **[0100]** El TTS para su uso de acuerdo con la invención proporciona una velocidad de permeación de la piel, acumulativa, media, de más de aproximadamente 1,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, o más de aproximadamente 1,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ o más de
 20 aproximadamente 1,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ durante una prueba de 168 horas, o de más de aproximadamente 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ durante una prueba de 168 horas, o de más de aproximadamente 2,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ durante una prueba de 168 horas, o de más de 2,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ durante una prueba de 168 horas, o de más de aproximadamente 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ durante una prueba de 168
 25 horas, o desde aproximadamente 1,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, o desde aproximadamente 1,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, o desde aproximadamente 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, o desde aproximadamente 2,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, o desde aproximadamente 2,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, o desde aproximadamente 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, durante una prueba de 168 horas. El producto comercial Norspan® proporciona una velocidad de permeación de la piel, acumulativa, media, de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ durante una prueba de 168 horas en dicha prueba.

30 **[0101]** Según ciertas realizaciones, el TTS para su uso de acuerdo con la invención proporciona una liberación acumulativa según se mide en una celda de difusión de Franz, tal como se ha mencionado anteriormente, de aproximadamente 220 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 640 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un periodo de tiempo de 168 horas, o de
 35 aproximadamente 400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 640 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 450 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 640 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 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 Norspan® proporciona una liberación acumulativa de aproximadamente 175,29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en dicha prueba. Tal como puede observarse a partir de la Figura 2, se miden velocidades de permeación de la piel comparables usando el TTS Norspan® de 25 cm^2 que
 40 incluye 20 mg de base de buprenorfina y los ejemplos de TTS 1 a 4 de acuerdo con la invención con un área de 10 cm^2 y que incluye 12 mg de base de buprenorfina. Esto se corresponde con aproximadamente una reducción de tamaño del 60% y una reducción de aproximadamente el 40% en la cantidad de base de buprenorfina usada.

40 **[0102]** Según ciertas realizaciones, el TTS para su uso de acuerdo con la invención proporciona una velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz, de

45 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.

50 **[0103]** Según ciertas realizaciones, el TTS para su uso de acuerdo con la invención proporciona una velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz, de

55 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.

60 **[0104]** Según ciertas realizaciones, el TTS para su uso de acuerdo con la invención proporciona una velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, de base de buprenorfina, según se mide en una celda 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,

5 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.

[0105] El producto comercial Norspan® proporciona una velocidad de permeación de la piel, no acumulativa, de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz en la misma configuración, de

10 3,19 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en las primeras 8 horas,
 22,40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 8 a la hora 24,
 13,83 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 a la hora 32,
 26,17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 a la hora 48,
 15 32,43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 a la hora 72,
 60,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 a la hora 144, y
 17,17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 a la hora 168.

Método de tratamiento / Uso médico

20 **[0106]** 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. El 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.

25 **[0107]** Según un aspecto, la exposición 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:

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 1,5 cm^2 a aproximadamente 5,5 cm^2 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 $\mu\text{g}/\text{h}$ o desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 $\mu\text{g}/\text{h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{h}$ 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 3 cm^2 a aproximadamente 9 cm^2 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 $\mu\text{g}/\text{h}$ o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 $\mu\text{g}/\text{h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ 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 6 cm^2 a aproximadamente 14 cm^2 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 $\mu\text{g}/\text{h}$ o desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 $\mu\text{g}/\text{h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{h}$ 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 13 cm^2 a aproximadamente 17 cm^2 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 $\mu\text{g}/\text{h}$ o desde aproximadamente 27 a aproximadamente 32 $\mu\text{g}/\text{h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{h}$ 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 16 cm^2 a

aproximadamente 24 cm² 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 proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.

[0108] La exposición 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 2 cm² a aproximadamente 4 cm² 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

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 cm² a aproximadamente 7,5 cm² 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

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 cm² a aproximadamente 12 cm² 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

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 cm² a aproximadamente 16 cm² 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

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 cm² a aproximadamente 22 cm² 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.

[0109] La exposición también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, 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 cm² a aproximadamente 3 cm² 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

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 cm² a aproximadamente 6 cm² 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 $\mu\text{g/h}$ o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 $\mu\text{g/h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 $\mu\text{g/h}$ 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 9 cm^2 a aproximadamente 11 cm^2 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 $\mu\text{g/h}$ o desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 $\mu\text{g/h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 $\mu\text{g/h}$ 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 14 cm^2 a aproximadamente 16 cm^2 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 $\mu\text{g/h}$ o desde aproximadamente 27 a aproximadamente 32 $\mu\text{g/h}$, o aproximadamente 30 $\mu\text{g/h}$ 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 18 cm^2 a aproximadamente 21 cm^2 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 $\mu\text{g/h}$ o desde aproximadamente 38 a aproximadamente 42 $\mu\text{g/h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 40 $\mu\text{g/h}$ durante aproximadamente 168 horas de administración.

[0110] Según un aspecto, la exposición 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:

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^2 a aproximadamente 4,8 cm^2 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 $\mu\text{g/h}$, o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 $\mu\text{g/h}$ o desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 $\mu\text{g/h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 5 $\mu\text{g/h}$ 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 3 cm^2 a aproximadamente 9,5 cm^2 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 $\mu\text{g/h}$, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 $\mu\text{g/h}$ o desde aproximadamente 9 a aproximadamente 11 $\mu\text{g/h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 10 $\mu\text{g/h}$ 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 6 cm^2 a aproximadamente 19 cm^2 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 $\mu\text{g/h}$, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 $\mu\text{g/h}$ o desde aproximadamente 17 a aproximadamente 22 $\mu\text{g/h}$, y/o proporciona una velocidad de liberación media nominal de buprenorfina de aproximadamente 20 $\mu\text{g/h}$ 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 12 cm^2 a aproximadamente 28,5 cm^2 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 $\mu\text{g/h}$, 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 16 cm² a aproximadamente 38 cm² 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.

[0111] La exposición 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 cm² a aproximadamente 4,5 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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 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 cm² a aproximadamente 9 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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 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 cm² a aproximadamente 18 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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 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 12 cm² a aproximadamente 27 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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 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 cm² a aproximadamente 35 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina 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.

[0112] La exposición también se refiere a un conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, 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 cm² a aproximadamente 4 cm² 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 cm² a aproximadamente 8 cm² 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 cm² a aproximadamente 16 cm² 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 cm² a aproximadamente 23 cm² 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 cm² a aproximadamente 32 cm² 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.

[0113] Según un aspecto, la exposición 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.

[0114] Según un aspecto, la exposición 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-cm², o de más de 1.900 pg.h/ml-cm², o de más de 2.300 pg.h/ml-cm² 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-cm² a aproximadamente 5.000 pg.h/ml-cm², o de más de 1.900 pg.h/ml-cm² a aproximadamente 5.000 pg.h/ml-cm², o de más de 2.300 pg.h/ml-cm² a aproximadamente 5.000 pg.h/ml-cm² durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración monodosis a una población de sujetos.

[0115] Según un aspecto, la exposición se refiere a un método de tratamiento descrito en los párrafos anteriores, en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una media aritmética de t_{max} 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.

5

Método de fabricación

[0116] 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

10

1. proporcionar una mezcla o solución 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 adhesivo sensible a la presión de base polimérica, y
- d) disolvente (por ejemplo, heptano y etanol)

15

2. aplicar un recubrimiento de dicha mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina sobre una película (por ejemplo, película de tereftalato de polietileno) en una cantidad para proporcionar el peso seco deseado,

20

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

4. 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,

25

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

6. 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.

30

[0117] En la etapa 1 de dicho método de fabricación se usan preferentemente base de buprenorfina y ácido levulínico, y los mismos se suspenden en etanol y posteriormente se combinan con el adhesivo sensible a la presión de base polimérica, basado en polisiloxano, en heptano, para proporcionar la mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina.

35

Ejemplos

[0118] 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.

40

Ejemplo 1

[0119] La composición de la solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 1.

45

Tabla 1

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (kg)
Base de buprenorfina	3,65
Ácido levulínico	3,65
Etanol	1,97
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4301 de Dow Corning Healthcare)	40,00
n-heptano	2,87
Total	52,14

[0120] En un recipiente de acero inoxidable, 3,65 kg de buprenorfina se suspendieron en 3,65 kg de ácido levulínico y 1,97 kg de etanol. Agitando, se adicionaron 40,0 kg de un adhesivo de polisiloxano en forma de una solución en n-heptano con un contenido de sólidos del 73% en peso y 2,87 kg de heptano. La mezcla se agitó hasta que la base de buprenorfina se disolvió completamente, para proporcionar 52,14 kg de una solución adhesiva contenedora de buprenorfina con un 7% de buprenorfina, con un contenido de sólidos del 70% (solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina).

50

5 [0121] La solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina se aplicó como recubrimiento sobre una película adhesiva de tereftalato de polietileno (por ejemplo, Scotchpak de 3M) usando un aparato de recubrimiento Erichsen y el disolvente se extrajo por secado a aproximadamente 45°C durante 20 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/m². Esto da como resultado el 10 % en peso de base de buprenorfina, y el 10 % en peso de ácido levulínico en esta capa matricial. La película secada se laminó con la capa de refuerzo (por ejemplo, Scotchpak de 3M) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina.

10 [0122] Los sistemas individuales (TTS) se troquelaron a continuación a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina. 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 piel. 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). Los parches a continuación se troquelan y se sellan en bolsas del material de envasado primario.

Ejemplo 2

20 [0123] La composición de la solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (kg)
Base de buprenorfina	3,65
Ácido levulínico	2,56
Etanol	1,83
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4301 de Dow Corning Healthcare)	41,49
n-heptano	2,61
Total	52,14

25 [0124] El proceso de fabricación fue tal como se ha descrito para el Ejemplo 1. El grosor del recubrimiento se seleccionó también de tal manera que la eliminación de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento de la capa matricial de 120 g/m², y, por lo tanto, da como resultado un 10% en peso de base de buprenorfina y un 7% en peso de ácido levulínico en esta capa matricial.

Ejemplo 3

30 [0125] La composición de la solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (kg)
Base de buprenorfina	3,65
Ácido levulínico	3,65
Etanol	1,97
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 74% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	39,46
n-heptano	3,41
Total	52,14

35 [0126] El proceso de fabricación fue tal como se ha descrito para el Ejemplo 1. El grosor del recubrimiento se seleccionó también de tal manera que la eliminación de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento de la capa matricial de 120 g/m², y, por lo tanto, da como resultado un 10% en peso de base de buprenorfina y un 10% en peso de ácido levulínico en esta capa matricial.

Ejemplo 4

40 [0127] La composición de la solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (kg)
Base de buprenorfina	3,65
Ácido levulínico	2,56
Etanol	1,83
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 74% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	40,93
n-heptano	3,17
Total	52,14

5 [0128] El proceso de fabricación fue tal como se ha descrito para el Ejemplo 1. El grosor del recubrimiento se seleccionó también de tal manera que la eliminación de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento de la capa matricial de 120 g/m², y, por lo tanto, da como resultado un 10% en peso de base de buprenorfina y un 7% en peso de ácido levulínico en esta capa matricial.

Ejemplo comparativo 5

10 [0129] En el Ejemplo comparativo 5, se preparó un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa de contacto con la piel, exenta de agente activo, sobre una capa matricial contenedora de buprenorfina.

15 [0130] La composición de la solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina se resume en la siguiente Tabla 5a, y la composición de la capa de contacto con la piel, exenta de agente activo, se resume en la siguiente Tabla 5b.

Tabla 5a

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/unidad (kg)
Base de buprenorfina	0,42
Ácido levulínico	0,56
Etanol	0,28
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 74% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	6,25
n-heptano	0,49
Total	8,00

Tabla 5b

Ingrediente (Nombre comercial)	Cant/Unidad (kg)
Adhesivo de poliacrilato preparado a partir de acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo y acrilato de 2-hidroxietilo en acetato de etilo Contenido de sólidos 50,5 %	3,69
Acetato de etilo	1,64
Total	5,33

20 [0131] En un recipiente de acero inoxidable, 0,42 kg de buprenorfina se suspendieron en 0,56 kg de ácido levulínico y 0,28 kg de etanol. Se adicionaron con agitación, 6,25 kg de un adhesivo de polisiloxano en forma de una solución en n-heptano que tenía un contenido de sólidos de 74% en peso y 0,49 kg de heptano. La mezcla se agitó hasta que la base de buprenorfina se disolvió completamente, para obtener 8,00 kg de una solución adhesiva contenedora de buprenorfina con 5,25% de buprenorfina, con un contenido de sólidos de 70% (solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina).

25 [0132] Para la capa en contacto con la piel, se usó un adhesivo de poliacrilato preparado a partir de acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo y acrilato de 2-hidroxietilo. Se mezclaron 3,69 kg de una solución de este adhesivo, con un contenido de sólidos de 50,5% en peso, con 1,64 kg de acetato de etilo, y tras una homogeneización se obtuvieron como resultado 5,33 kg de solución de poliacrilato, exenta de agente activo, con un contenido de sólidos de 35% (solución adhesiva exenta de base de buprenorfina)

30 [0133] La solución adhesiva contenedora de base de buprenorfina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno adhesiva (por ejemplo, Scotchpak de 3M) usando un recubridor Erichsen y se eliminó el disolvente mediante secado a unos 50°C durante aproximadamente 10 minutos para proporcionar la capa matricial contenedora de base de buprenorfina. El grosor del recubrimiento se seleccionó de tal modo que la eliminación de los disolventes da como resultado un peso de recubrimiento de la capa matricial contenedora de base de buprenorfina de 60 g/m². Esto da como resultado el 7,5 % en peso de base de buprenorfina y 10 % en peso de ácido levulínico en esta capa matricial contenedora de base de buprenorfina. La película secada se laminó con la capa de refuerzo (por ejemplo Scotchpak de 3M).

5 **[0134]** De la misma forma, la solución adhesiva de poliacrilato exenta de agente activo se aplicó como recubrimiento sobre una película tratada adhesivamente (la última película protectora por retirar antes de usar los sistemas) y los disolventes orgánicos se eliminaron para producir la capa en contacto con la piel. El grosor del recubrimiento de la capa resultante en contacto con la piel debería equivaler aproximadamente a 20 g/m², después de eliminar los disolventes. La película adhesivamente tratada fue entonces retirada de la capa matricial contenedora de base de buprenorfina producida en primer lugar, y la capa matricial contenedora de base de buprenorfina se laminó con la capa en contacto con la piel.

10 **[0135]** Los sistemas individuales (TTS) se troquelaron a continuación a partir de la estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de buprenorfina. En realizaciones específicas, un TTS como se describió anteriormente puede estar provisto de una capa autoadhesiva adicional con un área de superficie mayor, preferentemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa de matriz adhesiva sensible a la presión, la cual está exenta de ingrediente activo y tiene una capa de refuerzo preferentemente de color piel. Esto es ventajoso cuando el TTS, basándose
15 solamente en sus propiedades físicas, no se adhiere lo suficiente a la piel y/o cuando la capa de matriz contenedora de buprenorfina, con el propósito de evitar derroche de material, tiene esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares). Los parches a continuación se perforan y se sellan en bolsas del material de envasado primario.

Ejemplo 6

20 **[0136]** En el ejemplo 6, se determinaron las liberaciones in-vitro y las correspondientes velocidades de permeación de la piel de los ejemplos 1 a 4, del Ejemplo comparativo 5 y de Norspan®, mediante experimentos in vitro de acuerdo con las directrices OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 9 ml. Se usó piel humana de espesor parcial proveniente de cirujías estéticas (seno de mujer, fecha de nacimiento 1989). Se usó un dermatomo para preparar la piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los ejemplos 1 a 4,
25 ejemplo comparativo 5 y el producto comercial Norspan®. Se obtuvieron troquelados con un área de 1,163 cm² de los ejemplos 1 a 4, y el ejemplo comparativo 5, y cada uno de ellos se sometió a prueba con respecto a troquelados del producto comercial Norspan®. Se midieron las concentraciones de buprenorfina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato a pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriano) a una temperatura de
30 32 ± 1°C. Los resultados se muestran en las Tablas 6.1 a 6.8 y en las Figuras 1 a 4.

Tabla 6.1

Liberación no acumulativa [µg/cm ²] n = 3 (SD)					
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Norspan®
0	0	0	0	0	0
8	4,06 (1,49)	3,53 (0,70)	2,35 (0,65)	3,33 (1,89)	3,19 (0,77)
24	44,60 (16,99)	33,60 (7,10)	36,47 (10,19)	28,73 (8,84)	22,40 (3,76)
32	34,00 (11,58)	31,93 (13,14)	36,47 (11,37)	22,10 (5,54)	13,83 (2,32)
48	73,77 (20,38)	58,17 (6,62)	94,53 (20,48)	49,60 (11,47)	26,17 (2,46)
72	113,83 (23,49)	87,83 (8,76)	131,67 (12,70)	74,10 (14,25)	32,43 (2,23)
144	272,00 (22,52)	210,67 (8,08)	166,00 (28,62)	181,33 (28,22)	60,10 (2,02)
168	78,30 (2,65)	65,60 (6,25)	26,73 (5,09)	60,97 (9,69)	17,17 (1,72)

Tabla 6.2

Liberación no acumulativa [µg/cm ²] n = 3 (SD)		
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 5	Norspan®
0	0	0
8	2,12 (1,44)	3,19 (0,77)
24	28,60 (10,19)	22,40 (3,76)
32	26,37 (6,47)	13,83 (2,32)
48	53,03 (5,80)	26,17 (2,46)
72	58,47 (2,42)	32,43 (2,23)
144	73,27 (4,63)	60,10 (2,02)
168	17,87 (1,35)	17,17 (1,72)

Table 6.3

Velocidad no acumulativa media de permeación de la piel [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$] n = 3 (SD)						
Tiempo transcurrido (h)	Intervalo de muestreo (h)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Norspan®
0	0	0	0	0	0	0
8	8	0,51 (0,19)	0,44 (0,09)	0,29 (0,08)	0,42 (0,24)	0,40 (0,10)
24	16	2,79 (1,06)	2,10 (0,44)	2,28 (0,64)	1,80 (0,55)	1,40 (0,24)
32	8	4,25 (1,45)	3,99 (1,64)	4,56 (1,42)	2,76 (0,69)	1,73 (0,29)
48	16	4,61 (1,27)	3,64 (0,41)	5,91 (1,28)	3,10 (0,72)	1,64 (0,15)
72	24	4,74 (0,98)	3,66 (0,37)	5,49 (0,53)	3,09 (0,59)	1,35 (0,09)
144	72	3,78 (0,31)	2,93 (0,11)	2,31 (0,40)	2,52 (0,39)	0,83 (0,03)
168	24	3,26 (0,11)	2,73 (0,26)	1,11 (0,21)	2,54 (0,40)	0,72 (0,07)

Tabla 6.4

Velocidad no acumulativa media de permeación de la piel [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$] n = 3 (SD)			
Tiempo transcurrido (h)	Intervalo de muestreo (h)	Ejemplo comparativo 5	Norspan®
0	0	0	0
8	8	0,27 (0,18)	0,40 (0,10)
24	16	1,79 (0,64)	1,40 (0,24)
32	8	3,30 (0,81)	1,73 (0,29)
48	16	3,31 (0,36)	1,64 (0,15)
72	24	2,44 (0,10)	1,35 (0,09)
144	72	1,02 (0,06)	0,83 (0,03)
168	24	0,74 (0,06)	0,72 (0,07)

Tabla 6.5

Velocidad no acumulativa media de permeación 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 (cm^2)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Norspan® Área de liberación (25 cm^2)
0	0		0	0	0	0	0
8	8		0,51 (0,19)	0,44 (0,09)	0,29 (0,08)	0,42 (0,24)	0,40 (0,10)
		10	5,08	4,42	2,93	4,16	9,97
		15	7,61	6,63	4,40	6,24	9,97
24	16	18,75	9,52	8,28	5,50	7,80	9,97
			2,79 (1,06)	2,10 (0,44)	2,28 (0,64)	1,80 (0,55)	1,40 (0,24)
		10	27,88	21,00	22,79	17,96	35,00
32	8	15	41,81	31,50	34,19	26,94	35,00
		18,75	52,27	39,38	42,73	33,67	35,00
			4,25 (1,45)	3,99 (1,64)	4,56 (1,42)	2,76 (0,69)	1,73 (0,29)
48	16	10	42,50	39,92	45,58	27,63	43,23
		15	63,75	59,88	68,38	41,44	43,23
		18,75	79,69	74,84	85,47	51,80	43,23
72	24		4,61 (1,27)	3,64 (0,41)	5,91 (1,28)	3,10 (0,72)	1,64 (0,15)
		10	46,10	36,35	59,08	31,00	40,89
		15	69,16	54,53	88,63	46,50	40,89
	18,75	86,45	68,16	110,78	58,13	40,89	
			4,74	3,66	5,49	3,09	1,35 (0,09)

Velocidad no acumulativa media de permeación 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 (cm^2)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Norspan® Área de liberación (25 cm^2)
			(0,98)	(0,37)	(0,53)	(0,59)	
		10	47,43	36,60	54,86	30,88	33,78
		15	71,15	54,90	82,29	46,31	33,78
		18,75	88,93	68,62	102,86	57,89	33,78
144	72		3,78 (0,31)	2,93 (0,11)	2,31 (0,40)	2,52 (0,39)	0,83 (0,03)
		10	37,78	29,26	23,06	25,19	20,87
		15	56,67	43,89	34,58	37,78	20,87
		18,75	70,83	54,86	43,23	47,22	20,87
168	24		3,26 (0,11)	2,73 (0,26)	1,11 (0,21)	2,54 (0,40)	0,72 (0,07)
		10	32,63	27,33	11,14	25,40	17,88
		15	48,94	41,00	16,71	38,10	17,88
		18,75	61,17	51,25	20,89	47,63	17,88

Tabla 6.6

Velocidad no acumulativa media de permeación 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 (cm^2)	Ejemplo Comparativo 5	Norspan® Área de liberación (25 cm^2)
0	0		0	0
8	8		0,27 (0,18)	0,40 (0,10)
		10	2,65	9,97
		15	3,98	9,97
		18,75	4,98	9,97
24	16		1,79 (0,64)	1,40 (0,24)
		10	17,88	35,00
		15	26,81	35,00
		18,75	33,52	35,00
32	8		3,30 (0,81)	1,73 (0,29)
		10	32,96	43,23
		15	49,44	43,23
		18,75	61,80	43,23
48	16		3,31 (0,36)	1,64 (0,15)
		10	33,15	40,89
		15	49,72	40,89
		18,75	62,15	40,89
72	24		2,44 (0,10)	1,35 (0,09)
		10	24,36	33,78
		15	36,54	33,78
		18,75	45,68	33,78
144	72		1,02 (0,06)	0,83 (0,03)
		10	10,18	20,87
		15	15,26	20,87
		18,75	19,08	20,87
168	24		0,74 (0,06)	0,72 (0,07)
		10	7,44	17,88
		15	11,17	17,88

Velocidad no acumulativa media de permeación 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 (cm^2)	Ejemplo Comparativo 5	Norspan® Área de liberación (25 cm^2)
		18,75	13,96	17,88

Tabla 6.7

Liberación acumulativa después de 168 horas de liberación [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3					
Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 5	Norspan®
620,56	491,33	494,22	420,16	259,72	175,29

Tabla 6.8

Velocidad de permeación media acumulativa de la piel durante 168 horas [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]					
Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 5	Norspan®
3,69	2,92	2,94	2,50	1,55	1,04

5

Ejemplo 7

[0137] En el Ejemplo 7, se realizó un estudio farmacocinético en sujetos sanos adultos varones y mujeres como parte de un estudio farmacocinético de 2 etapas, de diseño cruzado con 4 partes, aleatorizado, abierto, monodosis, para evaluar la farmacocinética y el potencial de las formulaciones de los TTS del Ejemplo 1, TTS del Ejemplo 2 y TTS del Ejemplo comparativo 5 en cuanto a su equivalencia con el producto comercial existente BuTrans®, también conocido como Norspan®.

10

[0138] Los tratamientos del estudio fueron como se indica a continuación:

15

Tratamientos de prueba:

[0139]

20

- TTS del Ejemplo 1 – siendo la cantidad de base de buprenorfina 12 mg; siendo el área de liberación 10 cm^2 – aplicado durante 7 días consecutivos.
- TTS del Ejemplo 2 – siendo la cantidad de base de buprenorfina 12 mg, siendo el área de liberación 10 cm^2 – aplicado durante 7 días consecutivos.
- TTS del Ejemplo comparativo 5 – siendo la cantidad de base de buprenorfina 6,75 mg; siendo el área de liberación 15 cm^2 – aplicado durante 7 días consecutivos.

25

Tratamiento de referencia:

30

[0140] BuTrans® 20 $\mu\text{g}/\text{h}$ (siendo la cantidad de base de buprenorfina 20 mg; siendo el área de liberación 25 cm^2) – aplicado durante 7 días consecutivos.

[0141] Cada uno de los tratamientos se llevó puesto durante un período de 7 días. Cada sujeto se aleatorizó tanto en relación con el orden como con el sitio del TTS de los tratamientos a administrar a lo largo de los períodos del estudio.

35

[0142] Como este estudio se realizó en sujetos humanos sanos, se co-administró el antagonista opioide naltrexona para reducir los acontecimientos adversos relacionados con opioides. Se administraron 50 mg de naltrexona con 100 ml de agua cada 12 horas comenzando a las -13 horas antes de la aplicación del TTS y continuando hasta las 215 horas post-aplicación del TTS.

40

Selección de los sujetos

Número de sujetos

45

[0143] Se anticipó que se aleatorizarían aproximadamente 32 sujetos para la etapa 1 del estudio, seleccionándose 26 sujetos para completar la etapa 1 del estudio. Se cribó un número adecuado de sujetos en la fase de pre-tratamiento, es decir dentro de 21 días antes de la fase de tratamiento para alcanzar este tamaño muestral.

Procedimiento de cribado

5 **[0144]** Los procedimientos de cribado se realizaron para todos los posibles sujetos en una visita de cribado efectuada dentro de 21 días antes de la fase de tratamiento, es decir antes del Día -1 del período de estudio 1. Las siguientes evaluaciones se realizaron después de que el sujeto firmase el formulario de consentimiento específico del estudio:

- Criterios de inclusión/exclusión
- Demografía (sexo, fecha de nacimiento, raza) e índice de masa corporal (BMI)
- Historia médica (incluyendo confirmación de elegibilidad del médico de atención primaria del sujeto)
- 10 • Examen físico incluyendo altura, peso, e índice de masa corporal
- Hematología (hemoglobina, conteo de glóbulos rojos, hematocrito, plaquetas, conteo y diferencial de glóbulos blancos (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos))
- Química sanguínea (sodio, calcio, potasio, bicarbonato, cloruro, urea, creatinina, ácido úrico, albúmina, proteína total, fosfatasa alcalina, globulina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gama glutamil-transferasa, bilirrubina total, bilirrubina directa, glucosa, fosfato inorgánico, lactato deshidrogenasa, triglicéridos y colesterol)
- 15 • Análisis de orina (gravedad específica, pH, proteína, cetona, sangre oculta, glucosa; y análisis microscópico adicional que se realizará si se detectan anomalías a analizar para los glóbulos rojos, glóbulos blancos, células epiteliales, bacterias, cilindros, y cristales)
- Drogas de abuso en orina (opiáceos, metabolitos de cocaína, barbitúricos, anfetaminas, metadona, benzodiazepinas, fenciclidina, metanfetamina, antidepresivos tricíclicos y cannabinoides) y prueba de alcohol (en orina o respiratorio)
- 20 • Ensayos serológicos (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antígeno de superficie de Hepatitis B (HBsAg), anticuerpo de Hepatitis C)
- Electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG)
- 25 • Prueba de embarazo en suero para las mujeres que potencialmente puedan tener hijos
- FSH sérica para mujeres post-menopáusicas
- Signos Vitales (oximetría de pulso / saturación de oxígeno (SpO₂), frecuencia respiratoria en posición supina, presión sanguínea en posición supina, frecuencia del pulso en posición supina y temperatura oral)
- También se registrarán la historia medicamentosa y las medicaciones concomitantes.

30

Criterios de inclusión

[0145] Los sujetos que cumplieron los siguientes criterios se incluyeron en el estudio.

- 35 1. Aportar consentimiento informado por escrito.
2. Sujetos varones o mujeres sanos, de edad de 18 a 55 inclusive.
3. Los sujetos mujeres que sean sexualmente activos o que pasen a ser sexualmente activos deben estar dispuestos a usar métodos anticonceptivos altamente efectivos a lo largo del estudio. Un método altamente efectivo de anticoncepción se define como aquel que da como resultado una baja tasa de fracaso (es decir menos de 1% por año) cuando se usa de manera constante y correcta, tal como esterilización, implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, algunos DIUs (Dispositivo Intrauterino), o vasectomía de la pareja.
- 40 4. Los sujetos mujeres que incluyen a aquellos de hasta 1 año post-menopausia deben tener una prueba de embarazo en suero negativa.
5. Sujetos mujeres que se encuentran con la post-menopausia durante < 1 año y que poseen un elevado nivel de hormona foliculo estimulante (FSH) en suero o que están tratadas con terapia hormonal sustitutiva (HRT).
- 45 6. Sujetos varones que están dispuestos a usar anticonceptivos con sus parejas a lo largo del estudio y durante 10 días después de completar el estudio y están de acuerdo con informar al investigador si su pareja queda embarazada durante este tiempo.
7. Peso corporal en el intervalo de 55 a 100 kg y un BMI ≥ 18 y ≤ 29 .
- 50 8. Sanos y libres de hallazgos anómalos importantes según se determine por la historia médica, examen físico, constantes vitales, pruebas de laboratorio y ECG.
9. Dispuestos a ingerir todo el alimento suministrado a lo largo del estudio.
10. El médico de atención primaria del sujeto ha confirmado dentro de los últimos 12 meses que no hay nada en la historia médica del sujeto que impediría su inscripción en un estudio clínico.
- 55 11. Se abstendrán de realizar ejercicio extenuante durante el estudio completo. No iniciarán un nuevo programa de ejercicios ni participarán en ningún ejercicio físico inusualmente extenuante.

Criterios de exclusión

60 **[0146]** Los siguientes criterios excluyeron del estudio a posibles sujetos.

1. Sujetos mujeres que están embarazadas o en lactancia.
2. Todo historial de abuso de drogas o alcohol.

3. Todo historial de afecciones que pudieran interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos.

4. Uso de medicamentos que contienen opioides o antagonistas de opioide en los últimos 30 días.

5. Todo historial de náuseas o vómitos frecuentes sin importar su etiología.

6. Todo historial de ataques o traumatismo craneal sintomático.

7. Participación en un estudio farmacológico clínico durante los 90 días previos a la dosis inicial de este estudio o participación en cualquier otro estudio durante este estudio.

8. Cualquier enfermedad significativa durante las 4 semanas previas a la entrada a este estudio.

9. Historial de factores de riesgo adicional con respecto a Torsades de Pointes (por ejemplo insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, historia personal o familiar de síndrome de QT largo, síncope, o historia familiar de muerte súbita).

10. Afecciones cardíacas anormales que incluyen cualquiera de las siguientes:

- Intervalo QTc mayor de 450 msegundos en el cribado o en el ingreso antes de la primera dosis.
- Aumento en el QTc de más de 60 msegundos sobre los valores de pre-dosis de cada período de estudio.

11. Uso de medicación dentro de 5 veces la vida media o un mínimo de 14 días para medicación sujeta a receta ó 7 días para preparaciones de venta libre (incluyendo vitaminas, suplementos herbales y/o minerales), el que sea mayor, antes de la primera dosis del tratamiento del estudio y durante el estudio (con la excepción del uso continuado de HRT y de anticonceptivos). Nota: los sujetos que toman anticonceptivos orales que contienen inhibidores de CYP3A4 tales como gestodeno se deberían excluir ya que esto puede conducir a concentraciones plasmáticas elevadas.

12. Rechazo a abstenerse totalmente de bebidas que contienen cafeína o xantina hasta que se tome la última muestra de PK del estudio.

13. Ingesta semanal de alcohol que supere el equivalente a 14 unidades/semana para las mujeres y 21 unidades/semana para los varones.

14. Consumo de bebidas alcohólicas dentro de 48 horas antes de la administración del fármaco del estudio, y rechazo a abstenerse de ingerir alcohol mientras dure el confinamiento del estudio y durante al menos 72 horas después de la última dosis de naltrexona.

15. Historial de fumador dentro de 45 días de la administración del fármaco del estudio y rechazo a abstenerse de fumar durante el estudio.

16. Sangre o productos sanguíneos donados dentro de 90 días antes de la administración del fármaco del estudio o en cualquier momento durante el estudio, excepto lo que requiera este protocolo.

17. Resultados positivos de detección de drogas en orina, prueba de alcohol, prueba de embarazo, HBsAg, anticuerpo de Hepatitis C, o pruebas de VIH.

18. Hipersensibilidad o sensibilidad conocida a la buprenorfina, la naltrexona o compuestos relacionados o a cualquiera de los excipientes o cualquier contraindicación según se detalla en el resumen de las características del Producto.

19. Historia clínicamente significativa de reacción alérgica a apósitos o *elastoplasto*.

20. Sujetos con tatuajes o con cualquier trastorno dermatológico en los sitios propuestos para la aplicación del TTS, o con una historia de eczema/atrofia cutánea.

21. Sujetos que no permitan la eliminación de pelo en los sitios propuestos de aplicación del TTS y que pueda evitar la colocación adecuada del TTS.

22. Rechazo a permitir que se informe a su médico de atención primaria.

[0147] Los sujetos que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, se aleatorizaron en el estudio.

Procedimientos de la fase de tratamiento

Aleatorización

[0148] La aleatorización se completó una vez que se verificaron todos los criterios de inclusión y exclusión. El orden de aleatorización se determinó sobre una lista de aleatorización central mantenida en el lugar (una lista por lugar).

[0149] Los sujetos se aleatorizaron según el orden de los tratamientos y los sitios de la piel para la aplicación del TTS. Existen 4 posibles sitios de aplicación del TTS:

- Región deltoidea del brazo no dominante
- Región deltoidea del brazo dominante
- Parte superior derecha de la espalda
- Parte superior izquierda de la espalda.

Procedimientos de registro

[0150] Cada día previo al tratamiento (por ejemplo Día -1 ó Día 17), se registraron los sujetos en la unidad de estudio. Se llevaron a cabo los siguientes procedimientos:

5

- Revisión del consentimiento y la elegibilidad
- Prueba de embarazo en orina (solamente sujetos mujeres que potencialmente pueden tener hijos)
- Detección de alcohol (por prueba de aliento) y
- Detección de drogas en orina en la visita de cribado
- 10 • Dosificación de naltrexona HCl
- Acontecimientos adversos
- Las medicaciones concomitantes se registrarán.

10

La aleatorización se produjo una vez en el estudio el Día -1.

15

Procedimientos del estudio

[0151] La fase de tratamiento incluyó períodos de estudio con una aplicación de dosis única. Se llevaron a cabo los siguientes procedimientos en cada período:

20

- Bioquímica de pre-dosificación (en ayunas) según el cribado
- Aplicación del TTS
- Constantes vitales (frecuencia respiratoria en posición supina, presión sanguínea en posición supina, frecuencia del pulso en posición supina)
- 25 • SpO₂
- Muestras sanguíneas para mediciones de concentración del fármaco obtenidas antes de la dosis y en momentos pre-especificados durante la totalidad del transcurso del estudio para cada sujeto; el TTS fue retirado a las 168 horas después de la aplicación del TTS; la extracción sanguínea debe ser realizada inmediatamente antes de retirar el TTS
- 30 • ECG de 12 derivaciones (tomado antes de cada aplicación de un TTS, a las 72, 120, y 168 horas después de cada aplicación de TTS en cada período de estudio y en el examen médico post-estudio)
- La temperatura oral se registró en momentos especificados, a lo largo del estudio
- Acontecimientos Adversos; registrados a lo largo del estudio de forma continua mientras existía un confinamiento a la unidad de estudio y mediante preguntas abiertas. Cualquier reacción de la piel registrada también se registrará como acontecimiento adverso.
- 35 • Medicaciones concomitantes; se registran en el Cribado y durante todo el estudio
- Evaluación de la piel del sitio del TTS y evaluaciones de la duración y la observación; las evaluaciones de la duración de uso del TTS se valoraron justo después de la aplicación y, luego, a la misma hora cada día de uso del TTS. Las evaluaciones de observación del TTS se realizaron justo antes de la retirada del TTS. Se evaluará la reacción en el sitio de la piel a los 30 minutos después de retirar el TTS.
- 40

[0152] Cuando se programó más de un procedimiento en el mismo instante de tiempo, se siguió idealmente el siguiente orden de procedimientos:

45

- Recogida de muestras sanguíneas con BTDS dentro de ± 5 minutos del tiempo de muestreo programado, post dosis. La muestra antes de la dosis se debe tomar dentro de la hora antes de la dosificación del fármaco bajo estudio
- Constantes vitales y ECG (dentro de ± 15 minutos del tiempo programado)
- Oximetría de pulso (dentro de ± 15 minutos del tiempo programado)
- Evaluación de la reacción de la piel en el sitio de aplicación (dentro de ± 5 minutos del tiempo programado)
- 50 • Observaciones de la duración del uso del TTS (dentro de ± 30 minutos del tiempo programado)
- Observación del TTS en su retirada (dentro de $- 30$ minutos del tiempo programado)
- Alimentos y fluidos (tiempo de inicio dentro de ± 30 minutos del tiempo programado).

50

[0153] A lo largo del Período de Estudio cuando los sujetos tenían el TTS aplicado, se les permitía ducharse (no bañarse) pero tenían que abstenerse de lavar, o frotar el sitio de aplicación del TTS. Los sujetos también tenían que abstenerse de darse una ducha hasta el día después de la aplicación del TTS. El TTS se retiró el octavo día del Período de Estudio después de la extracción de sangre a las 168 horas después de la aplicación del TTS.

55

Período de lavado

60

[0154] Se produjo un período mínimo de lavado de 10 días entre la retirada de un TTS y la aplicación de otro.

Confinamiento a la unidad de estudio

5 [0155] Los sujetos fueron confinados a la unidad de estudio desde el Ingreso el día antes de la administración del fármaco de estudio hasta el momento en que se completaron los procedimientos post-aplicación TTS de las 192 horas. Los sujetos volvieron a la unidad para los procedimientos post-estudio de las 216, 240, 264 y 288 horas y el Examen Post-Estudio Médico. Durante el confinamiento en la unidad, los sujetos recibirán comidas normalizadas.

Mediciones farmacocinéticas

10

[0156] Se obtuvieron muestras sanguíneas para evaluaciones farmacocinéticas para cada sujeto en predosis y a las 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144, 168, 169, 172, 176, 180, 192, 216, 240, 264 y 288 horas post-aplicación del TTS.

15

[0157] Para cada muestra, se extrajeron 4 ml de sangre en tubos de 4 ml que contenían solución de K₂EDTA, un anticoagulante. Las muestras fueron centrifugadas antes de los 30 minutos desde su recogida. Después de la centrifugación (1500 G, 4°C, 15 minutos), el plasma se transfirió, mediante pipeta, a 2 tubos de polipropileno de 3 ml etiquetados, y se almacenó a -20°C antes de 1 hora desde su recogida.

20

[0158] Las concentraciones plasmáticas de los analitos fueron cuantificados a través de metodología de espectrometría de masas en tándem - cromatografía líquida (LC-MS/MS) usando un ensayo previamente validado.

[0159] Para cada sujeto, los siguientes parámetros farmacocinéticos se calcularon sobre la base de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina:

25

- AUC_t (pg.h/ml) – el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde la hora 0 hasta la última concentración plasmática medible, calculada por el método trapezoidal lineal;
- AUC_{INF} (pg.h/ml) – el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada al infinito, calculada mediante la fórmula:

30

AUC_{INF} = AUC_t + $\frac{C_{Last}}{\text{LambdaZ}}$, donde C_{Last} es la última concentración plasmática medible y LambdaZ es la constante de la velocidad aparente de fase terminal;

35

- C_{max} (pg/ml) – la concentración plasmática máxima observada;
- t_{max} (h) – el tiempo hasta la máxima concentración plasmática;
- LambdaZ (1/h) – la constante de la velocidad aparente de la fase terminal, donde LambdaZ es la magnitud de la pendiente de la regresión lineal de la concentración logarítmica con respecto al perfil de tiempo durante la fase terminal;
- t_{1/2Z} (h) – la vida media aparente de la fase terminal en plasma (cuando sea posible), donde t_{1/2Z} = (ln2)/LambdaZ.

40

[0160] Los valores de concentración plasmática por debajo del nivel de cuantificación se establecieron igual a cero para el análisis.

45

[0161] Los valores de AUC se calcularon utilizando el método trapezoidal lineal. Después de retirar el BTDS, cuando fue posible, los valores de LambdaZ se estimaron utilizando aquellos puntos que se determinó que estaban en la fase terminal logarítmico-lineal. Se determinó t_{1/2Z} a partir de la relación de ln 2 a LambdaZ.

Criterios de interrupción para sujetos individuales

50

[0162] Los sujetos que cumplieran uno o más de los siguientes criterios de interrupción fueron cesados en el estudio:

55

- Pruebas de función hepática o prueba de creatinina notablemente anómalas
- Saturación de O₂ de 85% o menos
- Aumento en el QTc de más de 60 msegundos sobre los valores de pre-dosis de cada período de estudio o QTc mayor de 500 msegundos
- Reacción adversa grave al fármaco
- Náuseas y vómitos severos
- Reacción severa en el sitio del TTS o una reacción local que requiere la retirada del TTS o que se interrumpa la infusión
- Presión sanguínea sistólica (BP) ≥ 180 mm Hg
- Frecuencia cardíaca (HR) ≥ 140 bpm
- Otros valores y cambios de BP y HR con respecto a la línea basal si están asociados a un compromiso cardiovascular.

60

Restricciones del estudio

[0163] De acuerdo con los criterios de inclusión / exclusión, los sujetos tenían que estar dispuestos a ingerir todos los alimentos suministrados a lo largo del estudio. Los menús se normalizaron mientras los sujetos están en la unidad de Estudio. Los menús fueron los mismos para cada período de estudio. Sin embargo, los menús de cada día no necesitaron ser idénticos. Los sujetos tenían que consumir solo los alimentos que se les ofrecía mientras estaban en la unidad. La alimentación y el agua se limitarán de la siguiente manera:

- A los sujetos se les ofreció una cena y un tentempié tras el registro de entrada a la unidad de estudio el día antes de la dosificación para su consumo > 8 horas antes de la dosificación.
- Los sujetos recibieron un desayuno ligero 1 hora antes del comienzo del tratamiento. Hubo acceso libre a agua potable durante todo el día, excepto en los 30 minutos antes de las mediciones de las constantes vitales o del inicio del tratamiento. Se proporcionaron una comida baja en grasas (< 30% de grasa), una cena, y un tentempié nocturno a las 4, 10, y 14 horas después de la aplicación del TTS. Con las comidas se suministraron bebidas de té descafeinado o café descafeinado.
- Las comidas fueron proporcionadas a la misma hora cada día (como en el Día 1). Hubo acceso libre a agua potable y bebidas descafeinadas durante todo el día, excepto en los 30 minutos antes de las mediciones de las constantes vitales.
- El desayuno será opcional después de que se hayan completado todos los procedimientos del estudio.

[0164] Los sujetos tuvieron que abstenerse de fumar dentro de los 45 días de la administración del fármaco del estudio y durante el estudio completo. Los sujetos tuvieron que abstenerse de beber alcohol a partir de las 48 horas antes de la primera administración del fármaco del estudio hasta 72 horas después de la última dosis de naltrexona del último período de estudio. No se permitieron alimentos o bebidas que contienen cafeína o xantina durante el estudio desde el ingreso antes del tratamiento, hasta después de que se hubo tomado la última muestra del estudio farmacocinético.

Período de seguimiento

[0165] Dentro de los 7 a 10 días después de la última visita / dosis de medicación de estudio del sujeto, se realizó un seguimiento de los sujetos que completaron la fase de tratamiento o aquellos que interrumpieron el tratamiento prematuramente.

Procedimientos de finalización del estudio

[0166] Los sujetos que completaron la Fase de Tratamiento realizaron los siguientes procedimientos de Visitas de Finalización/Interrupción:

- Los sujetos asistieron a la Visita Médica Post-Estudio 7 a 10 días después de la retirada de su último TTS, si este fue el último tratamiento recibido en el caso de finalización/interrupción del estudio
- Se monitorizó la seguridad y se llevaron a cabo procedimientos Médicos Post-Estudio que incluyen los siguientes:
 - Examen físico incluyendo pesaje
 - Hematología (tal como para la visita de cribado)
 - Química sanguínea (tal como para la visita de cribado)
 - Análisis de orina (tal como para la visita de cribado)
 - Prueba de embarazo en suero para mujeres que potencialmente puedan tener hijos
 - ECG de 12 derivaciones
 - Constantes vitales (frecuencia respiratoria en posición supina, presión sanguínea en posición supina, frecuencia del pulso en posición supina)
 - Oximetría de pulso
 - Temperatura oral
 - Revisión de acontecimientos adversos
 - Revisión de terapia concomitante.

[0167] Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 5 y las Tablas 7.1 a 7.11 a continuación:

Tabla 7.1

Resultados estadísticos para parámetros farmacocinéticos (población de análisis completo): TTS del Ejemplo 1 (12 mg / 10 cm ²) y TTS del Ejemplo 2 (12 mg / 10 cm ²) con respecto a BuTrans® (20 mg / 25 cm ²)			
	Cmax (pg/ml)		
	TTS del Ejemplo 1	TTS del Ejemplo 2	BuTrans®
n ^a	26	28	28
Media ^b	312,20	301,28	383,63

ES 2 647 516 T3

SD ^c	169,48	163,41	176,63
SE ^d	33,24	30,88	33,38
MediaGeo ^e	270,93	261,30	346,47
log SD ^f	0,552	0,560	0,467
log SE ^g	0,108	0,106	0,088
Min ^h	92,80	80,80	120,03
Mediana ⁱ	260,87	283,00	376,74
Max ^k	708,13	829,94	872,38
AUCt (pg.h/ml)			
	TTS del Ejemplo 1	TTS del Ejemplo 2	BuTrans®
n ^a	26	28	28
Media ^b	29682,11	31223,49	44323,44
SD ^c	13814,72	15305,33	19273,58
SE ^d	2709,29	2892,44	3642,36
MediaGeo ^e	26904,86	27468,57	40613,23
log SD ^f	0,452	0,534	0,428
log SE ^g	0,089	0,101	0,081
Min ^h	12074,7	9263,5	14312,1
Mediana ⁱ	25820,52	26981,95	40866,71
Max ^k	64020,0	63874,7	100315,6
AUCINF (pg.h/ml)			
	TTS del Ejemplo 1	TTS del Ejemplo 2	BuTrans®
n ^a	24	23	25
Media ^b	30689,03	33483,34	45108,89
SD ^c	14387,48	15193,45	19782,01
SE ^d	2936,83	3168,05	3956,40
MediaGeo ^e	27724,63	30024,46	41273,54
log SD ^f	0,462	0,495	0,434
log SE ^g	0,094	0,103	0,087
Min ^h	12498,8	10821,7	14619,5
Mediana ⁱ	26437,33	32248,48	43282,61
Max ^k	64907,6	64670,1	101394,2
tmax (h)			
	TTS del Ejemplo 1	TTS del Ejemplo 2	BuTrans®
n ^a	26	28	28
Media ^b	79,12	72,00	81,93
SD ^c	34,50	31,33	37,56
SE ^d	6,77	5,92	7,10
Min ^h	36,00	24,00	24,00
Mediana ⁱ	78,00	66,00	72,00
Max ^k	172,00	144,00	169,00
LambdaZ (1/h)			
	TTS del Ejemplo 1	TTS del Ejemplo 2	BuTrans®
n ^a	24	23	25
Media ^b	0,0179	0,0192	0,0175
SD ^c	0,0079	0,0087	0,0068
SE ^d	0,0016	0,0018	0,0014
Min ^h	0,007	0,008	0,007
Mediana ⁱ	0,0165	0,0165	0,0164
Max ^k	0,043	0,044	0,041
t1/2Z (h)			
	TTS del Ejemplo 1	TTS del Ejemplo 2	BuTrans®
n ^a	24	23	25

Media^b	44,77	42,75	44,73
SD^c	16,96	17,66	16,82
SE^d	3,46	3,68	3,36
Min^h	15,94	15,92	16,75
Medianaⁱ	41,96	41,92	42,22
Max^k	93,79	83,91	98,27

^a n = número de sujetos con datos disponibles (valores distintos de cero).
^b Media = media aritmética; la suma de todos los valores de observaciones dividido por el número total de observaciones.
^c SD = desviación estándar.
^d SE = error estándar.
^e MediaGeo = media geométrica; la media de los datos transformados logarítmicamente, transformados nuevamente a la escala original.
^f log SD = desviación estándar de los datos transformados logarítmicamente.
^g log SE = error estándar de los datos transformados logarítmicamente.
^h Min = valor mínimo.
ⁱ Mediana = valor central cuando se ordena la lista de valores.
^k Max = valor máximo.

Tabla 7.2

Resultados estadísticos para parámetros farmacocinéticos (población de análisis completo): TTS del Ejemplo comp. 5 (6,75 mg / 15 cm ²) con respecto a BuTrans® (20 mg / 25 cm ²)				
	Cmax (pg/ml)		AUCt (pg.h/ml)	
	TTS de Ej. comp. 5	BuTrans®	TTS de Ej. comp. 5	BuTrans®
n^a	28	28	28	28
Media^b	288,29	383,63	27709,30	44323,44
SD^c	137,67	176,63	13213,42	19273,58
SE^d	26,02	33,38	2497,10	3642,36
MediaGeo^e	258,05	346,47	25025,91	40613,23
log SD^f	0,484	0,467	0,456	0,428
log SE^g	0,091	0,088	0,086	0,081
Min^h	111,98	120,03	11539,6	14312,1
Medianaⁱ	254,25	376,74	24401,87	40866,71
Max^k	595,80	872,38	57931,7	100315,6
	AUCINF (pg.h/ml)		tmax (h)	
	TTS de Ej. comp. 5	BuTrans®	TTS de Ej. comp. 5	BuTrans®
n^a	26	25	28	28
Media^b	28850,38	45108,89	108,21	81,93
SD^c	13805,37	19782,01	38,02	37,56
SE^d	2707,46	3956,40	7,19	7,10
MediaGeo^e	26019,04	41273,54	NA ^l	NA ^l
log SD^f	0,461	0,434	NA ^l	NA ^l
log SE^g	0,090	0,087	NA ^l	NA ^l
Min^h	11702,00	14619,5	48,00	24,00
Medianaⁱ	25186,06	43282,61	96,00	72,00
Max^k	60731,70	101394,2	169,00	169,00
	LambdaZ (1/h)		t1/2Z (h)	
	TTS de Ej. comp. 5	BuTrans®	TTS de Ej. comp. 5	BuTrans®
n^a	26	25	26	25
Media^b	0,0172	0,0175	50,38	44,73
SD^c	0,0090	0,0068	27,38	16,82
SE^d	0,0018	0,0014	5,37	3,36
Min^h	0,004	0,0070	13,80	16,75
Medianaⁱ	0,0157	0,0164	44,14	42,22

Max^k	0,050	0,041	154,54	98,27
------------------------	-------	-------	--------	-------

^a n = número de sujetos con datos disponibles (valores distintos de cero).
^b Media = media aritmética; la suma de todos los valores de observaciones dividido por el número total de observaciones.
^c SD = desviación estándar.
^d SE = error estándar.
^e MediaGeo = media geométrica; la media de los datos transformados logarítmicamente, transformados nuevamente a la escala original.
^f log SD = desviación estándar de los datos transformados logarítmicamente.
^g log SE = error estándar de los datos transformados logarítmicamente.
^h Min = valor mínimo.
ⁱ Mediana = valor central cuando se ordena la lista de valores.
^k Max = valor máximo.
^l NA = no aplicable.

Tabla 7.3

AUCt media por área de liberación (pg.h/ml-cm ²)			
TTS de Ejemplo 1	TTS de Ejemplo 2	TTS del Ejemplo comp. 5	BuTrans®
2690,49	2746,86	1668,39	1624,53

Tabla 7.4

Resumen del modelo mixto ^a para parámetros farmacocinéticos Cmax, AUCt, y AUCINF (población de análisis completo): TTS de Ejemplo 1 (12 mg) con respecto a BuTrans® (20 mg)					
		Media ^b LS		Media ^c LS	
	n ^d	TTS de Ejemplo 1	BuTrans®	Relación TTS de Ejemplo 1 / BuTrans® (%)	Intervalo de Confianza 90% (%)
Cmax	25	278,48	352,93	78,90 ^e	[66,65, 93,41]
AUCt	25	27289,42	42335,49	64,46 ^f	[55,05, 75,48]
AUCINF	20	26968,66	40541,38	66,52 ^f	[58,09, 76,18]

^a Datos analizados usando un modelo lineal de efectos mixtos con tratamiento, secuencia real y período como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Los análisis sólo consideran sujetos que completaron los dos períodos de la respectiva comparación de tratamiento.
^b Media de mínimos cuadrados; transformada nuevamente de escala logarítmica a escala lineal.
^c Media de mínimos cuadrados; transformada nuevamente de diferencia en escala logarítmica a relación en escala lineal.
^d Número de sujetos con datos disponibles tanto para el Ejemplo 1 como para BuTrans®.
^e equivalente a la relación Cmax relativa.
^f equivalente a la biodisponibilidad relativa.

Tabla 7.5

Resumen del modelo mixto ^a para parámetros farmacocinéticos Cmax, AUCt, y AUCINF (población de análisis completo): TTS del Ejemplo 2 (12 mg) con respecto a BuTrans® (20 mg)					
		Media ^b LS		Media ^c LS	
	n ^d	TTS del Ejemplo 2	BuTrans®	Relación TTS del Ejemplo 2 / BuTrans® (%)	Intervalo de Confianza 90% (%)
Cmax	24	267,94	338,34	79,19 ^e	[69,03, 90,86]
AUCt	24	28021,68	39507,72	70,93 ^f	[61,99, 81,15]
AUCINF	16	31910,44	42095,11	75,81	[62,53, 91,90]

^a Datos analizados usando un modelo lineal de efectos mixtos con tratamiento, secuencia real y período como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Los análisis sólo consideran sujetos que completaron los dos períodos de la respectiva comparación de tratamiento.
^b Media de mínimos cuadrados; transformada nuevamente de escala logarítmica a escala lineal.
^c Media de mínimos cuadrados; transformada nuevamente de diferencia en escala logarítmica a relación en escala lineal.
^d Número de sujetos con datos disponibles tanto para el Ejemplo 2 como para BuTrans®.
^e equivalente a la relación Cmax relativa.
^f equivalente a la biodisponibilidad relativa.

Tabla 7.6

Resumen del modelo mixto ^a para parámetros farmacocinéticos Cmax, AUCt, y AUCINF (población de análisis completo): TTS del Ejemplo comp. 5 (6,75 mg) con respecto a BuTrans® (20 mg)					
		Media ^b LS		Media ^c LS	
	n ^d	TTS de Ej. Comp. 5	BuTrans®	Relación TTS del Ej. comp. 5 / BuTrans® (%)	Intervalo de Confianza 90% (%)
Cmax	26	274,03	348,94	78,53 ^e	[65,43, 94,26]
AUCt	26	26037,56	41121,81	63,32 ^f	[52,64, 76,16]
AUCINF	21	26782,27	41460,21	64,60 ^f	[51,62, 80,84]

^a Datos analizados usando un modelo lineal de efectos mixtos con tratamiento, secuencia real y período como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Los análisis sólo consideran sujetos que completaron los dos períodos de la respectiva comparación de tratamiento.

^b Media de mínimos cuadrados; transformada nuevamente de escala logarítmica a escala lineal.

^c Media de mínimos cuadrados; transformada nuevamente de diferencia en escala logarítmica a relación en escala lineal.

^d Número de sujetos con datos disponibles tanto para el TTS del Ejemplo comp. 5 como para BuTrans®.

^e equivalente a la relación Cmax relativa.

^f equivalente a la biodisponibilidad relativa.

Tabla 7.7

Resumen del modelo mixto ^a para el parámetro farmacocinético t1/2Z (población de análisis completo): TTS de Ejemplo 1 (12 mg) con respecto a BuTrans® (20 mg)					
		Media ^b LS			
	n ^c	Ejemplo 1	BuTrans®	Ejemplo 1 – BuTrans®	Intervalo de Confianza 90% (%)
t1/2Z	20	42,69	42,62	0,07	[-4,38, 4,53]

^a Datos analizados usando un modelo lineal de efectos mixtos con tratamiento, secuencia real y período como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Los análisis sólo consideran sujetos que completaron los dos períodos de la respectiva comparación de tratamiento.

^b Media de mínimos cuadrados.

^c Número de sujetos con datos disponibles tanto para el Ejemplo 1 como para BuTrans®.

Tabla 7.8

Resumen del modelo mixto ^a para el parámetro farmacocinético t1/2Z (población de análisis completo): TTS del Ejemplo 2 (12 mg) con respecto a BuTrans® (20 mg)					
		Media ^b LS			
	n ^c	Ejemplo 2	BuTrans®	Ejemplo 2 – BuTrans®	Intervalo de Confianza 90% (%)
t1/2Z	16	43,16	44,63	-1,47	[-10,63, 7,70]

^a Datos analizados usando un modelo lineal de efectos mixtos con tratamiento, secuencia real y período como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Los análisis sólo consideran sujetos que completaron los dos períodos de la respectiva comparación de tratamiento.

^b Media de mínimos cuadrados.

^c Número de sujetos con datos disponibles tanto para el Ejemplo 2 como para BuTrans®.

Tabla 7.9

Resumen del modelo mixto ^a para el parámetro farmacocinético t1/2Z (población de análisis completo): TTS del Ejemplo comp. 5 (6,75 mg) con respecto a BuTrans® (20 mg)					
Media ^b LS					
	n ^c	TTS de Ej. comp. 5	BuTrans®	Comp. TTS del Ejemplo 5 – BuTrans®	Intervalo de Confianza 90% (%)
t1/2Z	21	52,64	42,59	10,05	[0,32, 19,78]

^a Datos analizados usando un modelo lineal de efectos mixtos con tratamiento, secuencia real y período como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Los análisis sólo consideran sujetos que completaron los dos períodos de la respectiva comparación de tratamiento.
^b Media de mínimos cuadrados.
^c Número de sujetos con datos disponibles tanto para el TTS del Ejemplo comp. 5 como para BuTrans®.

Tabla 7.10

Evaluación de la Bioequivalencia con respecto a BuTrans® para un aumento ^a del 36% en las concentraciones en plasma para el TTS del Ejemplo 2		
	Relación TTS del Ejemplo 2 / BuTrans® (%)	Intervalo de Confianza 90% (%)
ln(Cmax)	106,93	[91,92; 124,41]
ln(AUCt)	95,37	[82,07; 110,82]
ln(AUCINF)	100,56	[85,63; 118,10]

^a Calculado basándose en datos del TTS del Ejemplo 2 (12 mg) de sujetos individuales.

- 5 **[0168]** Se esperaría que un aumento de aproximadamente un 36 % en las concentraciones en plasma para el TTS del Ejemplo 2 hiciera que el TTS fuera bioequivalente a BuTrans® (20 mg / 25 cm²), también conocido como Norspan®, en un estudio de dosis única.

Tabla 7.11

Evaluación de la Bioequivalencia con respecto a BuTrans® para un aumento ^a de 50% en concentraciones en plasma para el TTS del Ejemplo comparativo 5		
	Relación TTS del Ejemplo Comp. 5 / BuTrans® (%)	Intervalo de Confianza 90% (%)
ln(Cmax)	119,77	[102,53; 139,91]
ln(AUCt)	97,43	[83,70; 113,41]
ln(AUCINF)	101,14	[85,04; 120,29]

^a Calculado basándose en datos del TTS del Ejemplo comp. 5 (6,75 mg) de sujetos individuales.

- 10 **[0169]** No se esperaría que ni siquiera un aumento de aproximadamente un 50 % en las concentraciones en plasma para el TTS del Ejemplo Comparativo 5 hiciese que el TTS fuera bioequivalente a BuTrans® (20 mg / 25 cm²), también conocido como Norspan®, en un estudio de dosis única. La exposición se refiere a los siguientes puntos adicionales:

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

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

- 25 a) al menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,
 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 c) un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido carboxílico con buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

- 30 donde dicha capa adhesiva 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 mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

2. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 1, donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina.
- 5 3. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 1, donde dicho ácido carboxílico es ácido levulínico.
- 10 4. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 1, donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y dicho ácido carboxílico es ácido levulínico.
- 15 5. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 1, donde dicho adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxanos o poliisobutilenos.
- 20 6. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 1, donde dicho adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxanos.
- 25 7. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 1, 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.
- 30 8. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de 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.
- 35 9. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 8, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3,5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 7 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 21 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 15 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 10. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 8, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 6 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 11 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 15 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 11. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 10, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que se sitúa en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm², o aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm²,

aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm²,
aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm², o
aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm².

5 12. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 11, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que se sitúa en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,5 cm², o aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm²,
10 aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 18 cm²,
aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 27 cm², o
aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 35 cm².

13. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 11, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que se sitúa en el intervalo de
15 aproximadamente 2,5 cm² a aproximadamente 4 cm²,
aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 8 cm²,
aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 16 cm²,
aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 23 cm², o
20 aproximadamente 23,5 cm² a aproximadamente 32 cm².

14. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm² y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de
25 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de
30 aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

16. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm² y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de
40 aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

17. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de
45 aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

18. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de
50 aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

19. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,5 cm² y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de
55 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3,5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está

en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 7 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

21. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 18 cm² y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de

10

aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

22. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 27 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de

15

aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 21 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20

23. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 35 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de

25

aproximadamente 15 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 2,5 cm² a aproximadamente 4 cm² y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de

30

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 8 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de

35

aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 6 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40

26. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 16 cm² y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de

45

aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 11 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

27. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 23 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de

50

aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

55

28. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 23,5 cm² a aproximadamente 32 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de

60

aproximadamente 15 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

29. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 1

- mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 30. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 29, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3,5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 31. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 29, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 32. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 29 a 31, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm².
- 20 33. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 32, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,5 cm².
- 25 34. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 32, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 2,5 cm² a aproximadamente 4 cm².
- 30 35. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 14, 19, 24, ó 29 a 34, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 7.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 35 36. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 35, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 8.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 40 37. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 35, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 8.000 pg.h/ml a aproximadamente 16.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 45 38. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 14, 19, 24, o 29 a 37, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
- 50 39. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 14, 19, 24, o 29 a 37, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
- 55 40. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 14, 19, 24, o 29 a 39, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y 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 6,5 cm².
- 60 41. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
42. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 41, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 7 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
43. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 41, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 3,5 mg a

- aproximadamente 6 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 44. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 41 a 43, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm².
- 10 45. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 44, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm².
- 15 46. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 44, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 8 cm².
- 20 47. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 15, 20, 25, o 41 a 46, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 14.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 25 48. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 47, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 16.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 30 49. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 47, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 16.000 pg.h/ml a aproximadamente 32.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 35 50. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 15, 20, 25, o 41 a 49, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
- 40 51. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 15, 20, 25, o 41 a 49, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
- 45 52. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 15, 20, 25, o 41 a 51, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y 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 cm².
- 50 53. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 54. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 53, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 60 55. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 53, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 11 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
56. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 53 a 55, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm².
57. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 56, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 18 cm².

58. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 56, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 16 cm².
59. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 16, 21, 26, o 53 a 58, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 28.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
60. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 59, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 32.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
61. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 59, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 32.000 pg.h/ml a aproximadamente 64.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
62. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 16, 21, 26, o 53 a 61, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
63. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 16, 21, 26, o 53 a 61, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
64. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 16, 21, 26, o 53 a 63, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y 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 cm².
65. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
66. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 65, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 21 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
67. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 65, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
68. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 65 a 67, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm².
69. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 68, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 27 cm².
70. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 68, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 23 cm².
71. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 17, 22, 27, o 65 a 70, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 42.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.

72. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 71, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 48.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 5 73. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 71, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 48.000 pg.h/ml a aproximadamente 96.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 10 74. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 17, 22, 27, o 65 a 73, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
- 15 75. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 17, 22, 27, o 65 a 73, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media en el intervalo de aproximadamente 26 a aproximadamente 35 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.
- 20 76. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 77. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 76, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 78. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 76, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico en el intervalo de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 79. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 76 a 78, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm².
- 40 80. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 79, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 35 cm².
- 45 81. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 79, donde el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 23,5 cm² a aproximadamente 32 cm².
- 50 82. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 18, 23, 28, o 76 a 81, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 62.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 55 83. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 82, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 64.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 60 84. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 82, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 64.000 pg.h/ml a aproximadamente 128.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
85. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 18, 23, 28, o 76 a 84, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración.

86. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 18, 23, 28, o 76 a 84, donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media en el intervalo de aproximadamente 36 a aproximadamente 45 $\mu\text{g/h}$ durante aproximadamente 168 horas de administración.
- 5 87. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 86, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una media aritmética de t_{max} de aproximadamente 60 h a aproximadamente 120 h después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 10 88. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 87, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una media aritmética de t_{max} de aproximadamente 66 h a menos de 108 h después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 15 89. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 87, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una media aritmética de t_{max} de aproximadamente 72 h a aproximadamente 96 h después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 20 90. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 89, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media por área de liberación de más de $1.700 \text{ pg}\cdot\text{h/ml}\cdot\text{cm}^2$ durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 25 91. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 90, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media por área de liberación de más de $1.900 \text{ pg}\cdot\text{h/ml}\cdot\text{cm}^2$ durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 30 92. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 90, donde dicho sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media por área de liberación de más de $2.300 \text{ pg}\cdot\text{h/ml}\cdot\text{cm}^2$ durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos.
- 35 93. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 92, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de $0,55 \text{ mg/cm}^2$ de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 94. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 93, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de $0,6 \text{ mg/cm}^2$ de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 95. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 93, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de $0,7 \text{ mg/cm}^2$ de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50 96. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 93, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de $0,8 \text{ mg/cm}^2$ de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 97. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 93, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de $0,9 \text{ mg/cm}^2$ de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
98. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 93, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 1 mg/cm^2 de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
99. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 93, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de $1,1 \text{ mg/cm}^2$ de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 60 100. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 92, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente $0,55 \text{ mg/cm}^2$ a aproximadamente 2 mg/cm^2 o desde aproximadamente $0,6 \text{ mg/cm}^2$ a aproximadamente 2 mg/cm^2 de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

101. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 100, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 0,7 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 102. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 100, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 0,8 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 103. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 100, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 0,9 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 104. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 100, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 1 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 105. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 100, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 1,1 mg/cm² a aproximadamente 2 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 106. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 5% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 107. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 106, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 6% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 108. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 106, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 7% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 109. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 106, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 8% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 110. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 106, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 9% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50 111. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 6% a aproximadamente 20% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 112. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 111, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 7% a aproximadamente 20% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 60 113. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 111, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 8% a aproximadamente 20% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
114. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 111, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde más de 9% a aproximadamente 20% de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
115. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 114, donde la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco de más de 6 mg/cm².
116. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 115, donde la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco de más de 8 mg/cm².
117. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 115, donde la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco de más de 10 mg/cm².

- 5 118. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 114, donde la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco en el intervalo de 6 mg/cm² a aproximadamente 14 mg/cm².
119. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 118, donde la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco en el intervalo de 8 mg/cm² a aproximadamente 14 mg/cm².
- 10 120. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 118, donde la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco en el intervalo de 10 mg/cm² a aproximadamente 13 mg/cm².
- 15 121. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 118, donde la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco en el intervalo de 11,5 mg/cm² a aproximadamente 12,5 mg/cm².
- 20 122. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 121, donde el ácido carboxílico es ácido levulínico, conteniendo dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, las mismas cantidades porcentuales de ácido levulínico y buprenorfina, basándose en la cantidad porcentual de base de buprenorfina.
- 25 123. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 121, donde el ácido carboxílico es ácido levulínico, conteniendo dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, unas cantidades porcentuales de ácido levulínico menores que las cantidades porcentuales de buprenorfina, basándose en la cantidad porcentual de base de buprenorfina.
- 30 124. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 123, donde el ácido carboxílico es ácido levulínico, conteniendo dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, más de un 5 % de ácido levulínico.
- 35 125. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 124, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 6% de ácido levulínico.
- 40 126. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 124, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 7% de ácido levulínico.
- 45 127. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 124, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 8% de ácido levulínico.
- 50 128. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 124, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene más de 9% de ácido levulínico.
- 55 129. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 78, donde el ácido carboxílico es ácido levulínico, conteniendo dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, desde aproximadamente 6% a aproximadamente 20% de ácido levulínico.
- 60 130. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 129, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 7% a aproximadamente 20% de ácido levulínico.
131. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 129, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde aproximadamente 6% a aproximadamente 9% de ácido levulínico.
132. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 129, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde más de 9% a aproximadamente 15% de ácido levulínico.
133. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 129, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde más de 9% a aproximadamente 15% de base de buprenorfina y desde aproximadamente 6% a aproximadamente 9% de ácido levulínico.

134. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 129, donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene desde más de 9% a aproximadamente 15% de base de buprenorfina y desde más de 9% a aproximadamente 15% de ácido levulínico.
- 5 135. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 134, estando la capa adhesiva sensible a la presión recubierta a un peso seco de aproximadamente 12 mg/cm², y donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y la capa adhesiva sensible a la presión, seca, contiene aproximadamente 10% de base de buprenorfina, y donde el ácido carboxílico es ácido levulínico la capa adhesiva
10 sensible a la presión, seca, contiene aproximadamente 7% de ácido levulínico.
136. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 134, estando la capa adhesiva sensible a la presión recubierta a un peso seco de aproximadamente 12 mg/cm², y donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y la capa adhesiva sensible a la presión, seca, contiene aproximadamente 10% de base de buprenorfina, y donde el ácido carboxílico es ácido levulínico la capa adhesiva
15 sensible a la presión, seca contiene aproximadamente 10% de ácido levulínico.
137. Conjunto de cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 136, donde
20 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 1,5 cm² a aproximadamente 5,5 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4,5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
25 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 9mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
30 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 14 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 14 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
35 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 13 cm² a aproximadamente 17 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
40 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 24 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 138. Conjunto de cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 136, donde
el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 2 cm² a aproximadamente 4 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 2 mg a
50 aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 4,5 cm² a aproximadamente 7,5 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 5 mg a
55 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 adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 8 cm² a aproximadamente 12 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 10 mg a
60 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 adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 13 cm² a aproximadamente 16 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 16 mg a

- aproximadamente 19 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 5 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 22 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 139. Conjunto de cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 136, donde
- el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 2 cm² a aproximadamente 3 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 2,5 mg a
- 15 aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 4,5 cm² a aproximadamente 6 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 5 mg a
- 20 aproximadamente 7 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 adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 9 cm² a aproximadamente 11 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 11 mg a
- 25 aproximadamente 13 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 adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 14 cm² a aproximadamente 16 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 17 mg a
- 30 aproximadamente 19 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 adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 18 cm² a aproximadamente 21 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 22 mg a
- 35 aproximadamente 25 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
140. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 139, donde dicha estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de buprenorfina se encuentra unida a una segunda estructura de
- 40 capas, autoadhesiva, exenta de agente activo, más grande, para potenciar las propiedades de adhesividad del sistema terapéutico transdérmico en conjunto.
141. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 140, donde dicha segunda estructura de capas, autoadhesiva, exenta de agente activo, comprende una capa de refuerzo y una capa adhesiva sensible a la
- 45 presión, exenta de agente activo, de adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilatos.
142. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 140, donde dicha segunda estructura de capas, autoadhesiva, exenta de agente activo, comprende una capa de refuerzo y una capa adhesiva sensible a la
- 50 presión, exenta de agente activo, de adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano.
143. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 140, donde dicho adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxano en la capa adhesiva sensible a la presión,
- 55 contenedora de buprenorfina, y/o en la capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo y que es resistente a aminas.
144. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 143, donde el adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxano, y el polisiloxano es resistente a aminas
- 60 siendo un producto de la reacción de condensación de polidimetilsiloxano bloqueado en los extremos por silanol, con una resina de sílice, y terminándose la funcionalidad de silanol residual con grupos de trimetilsiloxi.
145. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 144, donde el adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxano, y donde para la producción de la capa
- contenedora de buprenorfina y de la capa de adhesivo sensible a la presión, exenta de agente activo, se usa una composición adhesiva en heptano, del adhesivo sensible a la presión, basado en polisiloxano.

146. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 145, donde el adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxano y se caracteriza por una viscosidad en solución a 25°C y con un contenido de sólidos de 60 % en heptano, de más de aproximadamente 150 mPa s.
- 5 147. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 146, donde el adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxano y se caracteriza por una viscosidad en solución a 25°C con un contenido de sólidos de 60 % en heptano, de aproximadamente 200 mPa s a aproximadamente 700 mPa s.
- 10 148. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 146, donde el adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxano y se caracteriza por una viscosidad en solución a 25°C y con un contenido de sólidos de 60 % en heptano, de aproximadamente 350 mPa s a aproximadamente 600 mPa s.
- 15 149. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 146, donde el adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxano y se caracteriza por una viscosidad en solución a 25°C y con un contenido de sólidos de 60 % en heptano, de 480 mPa s a aproximadamente 550 mPa s o, alternativamente, de aproximadamente 400 a menos de 480 mPa s.
- 20 150. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 146, donde el adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxano se caracteriza por una viscosidad en solución a 25°C y con un contenido de sólidos de 60 % en heptano, de aproximadamente 500 mPa s o, alternativamente, de aproximadamente 450 mPa s.
- 25 151. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 150, donde el adhesivo sensible a la presión de base polimérica en la capa que contiene buprenorfina y en la capa exenta de agente activo es un adhesivo sensible a la presión, resistente a aminas, basado en polisiloxano, y el polisiloxano es un producto de la reacción de condensación de polidimetilsiloxano bloqueado en sus extremos por silanol, con una resina de sílice, y la funcionalidad de silanol residual se termina con grupos de trimetilsiloxi, y está caracterizado por una viscosidad en solución a 25°C y con un contenido de sólidos de 60 % en heptano, de más de 400 mPa s, y por que la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco de recubrimiento de aproximadamente 12 mg/cm² y contiene aproximadamente 10% de base de buprenorfina y aproximadamente 10% de ácido levulínico.
- 30 152. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 151, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de más de 1,3 µg/cm²-h a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 35 153. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 152, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de más de 1,5 µg/cm²-h a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 40 154. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 152, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de más de 1,7 µg/cm²-h a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 45 155. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 152, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de más de 2 µg/cm²-h a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 50 156. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 152, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de más de 2,5 µg/cm²-h a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 55 157. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 152, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de más de 3 µg/cm²-h a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 60 158. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 151, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de aproximadamente 1,3 µg/cm²-h a aproximadamente 4 µg/cm²-h a lo largo de una prueba de 168 horas.
159. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 158, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana

- dermatomizada, de aproximadamente $1,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 5 160. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 158, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 10 161. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 158, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de aproximadamente $2,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 15 162. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 158, que proporciona una velocidad acumulativa media de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de aproximadamente $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a aproximadamente $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a lo largo de una prueba de 168 horas.
- 20 163. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 162, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de $220 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un período de tiempo de 168 horas.
- 25 164. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 163, que proporciona una liberación acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de $390 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un período de tiempo de 168 horas.
- 30 165. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 163, que proporciona una liberación acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de aproximadamente $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un período de tiempo de 168 horas.
- 35 166. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 163, que proporciona una liberación acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de aproximadamente $450 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un período de tiempo de 168 horas.
- 40 167. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 163, que proporciona una liberación acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de aproximadamente $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un período de tiempo de 168 horas.
- 45 168. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 163, que proporciona una liberación acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de aproximadamente $600 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un período de tiempo de 168 horas.
- 50 169. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 168, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, 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 hasta la hora 24,
 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 hasta la hora 32,
 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
 $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 hasta la hora 72,
 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 hasta la hora 144, y
 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 hasta la hora 168.
- 60 170. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 169, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, 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 hasta la hora 24,
 $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 hasta la hora 32,

40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 hasta la hora 72,
 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $280 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 hasta la hora 144, y
 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 hasta la hora 168.

5

171. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con el punto 169, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ en las primeras 8 horas,
 10 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 8 hasta la hora 24,
 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 hasta la hora 32,
 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $90 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $130 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 hasta la hora 72,
 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $280 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 hasta la hora 144, y
 15 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 hasta la hora 168.

10

15

172. Conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, para usarse cada uno de ellos de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 171, donde

el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 1 cm^2 a aproximadamente $4,8 \text{ cm}^2$ y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

20

el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 3 cm^2 a aproximadamente $9,5 \text{ cm}^2$ y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

25

el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 6 cm^2 a aproximadamente 19 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

30

el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 12 cm^2 a aproximadamente $28,5 \text{ cm}^2$ y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

35

el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 16 cm^2 a aproximadamente 38 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40

45

173. Conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, para usarse cada uno de ellos de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 171, donde

el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 1 cm^2 a aproximadamente $4,5 \text{ cm}^2$ y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3,5 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

50

el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 3 cm^2 a aproximadamente 9 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

55

el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 6 cm^2 a aproximadamente 18 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

60

el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 12 cm^2 a aproximadamente 27 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

5 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 35 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 28 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 174. Conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, para usarse cada uno de ellos de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 171, donde

el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 2,5 cm² a aproximadamente 4 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 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 adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 8 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

20 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 16 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

25 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 23 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

30 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 23,5 cm² a aproximadamente 32 cm² y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

175. Sistema terapéutico transdérmico seleccionado de un conjunto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 172 a 174, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y donde

40 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 cm² y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 5 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

45 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 cm² y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 10 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

50 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 cm² y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 20 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

55 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 cm² y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 30 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

60 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 cm² y que proporciona una velocidad de liberación media nominal de aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración,

donde el producto de referencia se prepara mediante las siguientes etapas:

1. homogeneizar 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 equivalga a aproximadamente 80 g/m² 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 cm², 12,5 cm², 25 cm², 37,5 cm² y 50 cm², respectivamente, por medio de herramientas de corte adecuadas, y eliminar los bordes que quedan entre los sistemas individuales,

para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

176. Sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina para la administración transdérmica de buprenorfina, seleccionado de:

un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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 AUCt media de más de 7.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos;

un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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 AUCt media de más de 14.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos; y

un tercer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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 AUCt media de más de 28.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos; y

un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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 AUCt media de más de 42.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos; y

un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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 AUCt media de más de 62.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos,

para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

177. Sistema terapéutico transdérmico para usarse de acuerdo con el punto 176, donde el primer sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,5 cm²; y

el segundo sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm²; y

el tercer sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 18 cm²; y
 el cuarto sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de
 5 aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 27 cm²; y
 el quinto sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de
 10 aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 35 cm².

178. Sistema terapéutico transdérmico para usarse de acuerdo con el punto 176, donde el primer sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 2,5 cm² a aproximadamente 4 cm²; y
 15 el segundo sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 8 cm²; y
 20 el tercer sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 16 cm²; y
 25 el cuarto sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 17 cm² a aproximadamente 23 cm²; y
 30 el quinto sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 23,5 cm² a aproximadamente 32 cm².

179. Sistema terapéutico transdérmico para usarse de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 176 a 178, donde
 35 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 8.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos; y
 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 16.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de
 40 sujetos; y
 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 32.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos; y
 45 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 48.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de sujetos; y
 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona una AUCt media de más de 64.000 pg.h/ml, durante aproximadamente 168 horas de administración, después de la administración de una dosis única a una población de
 50 sujetos.

180. Sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina para la administración transdérmica de buprenorfina, seleccionado de:

55 un primer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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 durante aproximadamente 168 horas de administración;

60 un segundo sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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 durante aproximadamente 168 horas de administración; y

un tercer sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

5

un cuarto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

10

un quinto sistema terapéutico transdérmico que proporciona un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm² y que contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 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

15

aproximadamente 40 µg/h durante aproximadamente 168 horas de administración, para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

181. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con el punto 180, donde el primer sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,5 cm²; y

20

el segundo sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de

25

aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9 cm²; y el tercer sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de

30

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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de

35

aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 18 cm²; y el cuarto sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de

40

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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de

40

aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 27 cm²; y el quinto sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de

45

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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de

50

aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 35 cm², para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.

55

182. Sistema terapéutico transdérmico para usarse de acuerdo con el punto 180, donde el primer sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de 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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de

60

aproximadamente 2,5 cm² a aproximadamente 4 cm²; y el segundo sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de

60

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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de

aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 8 cm²; y el tercer sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de

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 un tamaño del área de liberación en el intervalo de

aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 16 cm²; y el cuarto sistema terapéutico transdérmico contiene una cantidad de dicha buprenorfina en el intervalo de

183. Sistema terapéutico transdérmico para usarse de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 176 a 182, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de
- 5 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 hasta la hora 24,
 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 hasta la hora 32,
 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 120 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 hasta la hora 72,
 10 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 hasta la hora 144, y
 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 hasta la hora 168.
184. Sistema terapéutico transdérmico para usarse de acuerdo con el punto 183, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de
- 15 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 hasta la hora 24,
 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 hasta la hora 32,
 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 hasta la hora 72,
 20 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 280 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 hasta la hora 144, y
 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 hasta la hora 168.
185. Sistema terapéutico transdérmico para usarse de acuerdo con el punto 183, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de
- 25 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 hasta la hora 24,
 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 hasta la hora 32,
 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 90 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
 30 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 130 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 hasta la hora 72,
 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 280 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 hasta la hora 144, y
 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 hasta la hora 168.
186. Conjunto de sistemas terapéuticos transdérmicos para usarse de acuerdo con la invención, que incluyen al menos dos sistemas terapéuticos transdérmicos seleccionados del primer, segundo, tercer, cuarto y quinto sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 176 a 185.
- 35 187. Sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina para la administración transdérmica de buprenorfina, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de
- 40 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 hasta la hora 24,
 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 hasta la hora 32,
 45 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 120 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 hasta la hora 72,
 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 hasta la hora 144, y
 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 hasta la hora 168,
 para su uso en un método de tratamiento del dolor mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico
 50 durante 7 días sobre la piel de un paciente.
188. Sistema terapéutico transdérmico para usarse de acuerdo con el punto 187, que comprende una estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de base de buprenorfina, la cual comprende
- 55 A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y
 B) una capa adhesiva 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) al menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, y
 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina,
 donde dicha capa adhesiva sensible a la presión contenedora de base de buprenorfina es la capa en contacto con la
 60 piel.
189. Sistema terapéutico transdérmico que comprende buprenorfina para la administración transdérmica de buprenorfina, donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una liberación

- no acumulativa de base de buprenorfina, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, 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 hasta la hora 24,
- 5 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 24 hasta la hora 32,
- 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 120 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
- 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 48 hasta la hora 72,
- 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 72 hasta la hora 144, y
- 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ desde la hora 144 hasta la hora 168, y
- 10 que comprende una estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de base de buprenorfina, la cual comprende
- A) una capa de refuerzo impermeable a la base de buprenorfina, y
- B) una capa adhesiva 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) al menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y
- c) un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubiliza en él para formar una mezcla, y la solución de
- 20 ácido carboxílico con base de buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión, donde dicha capa adhesiva 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 mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.
- 25 190. Método para tratar el dolor en un paciente mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 189 durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.
191. Método para tratar el dolor en un paciente mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 189 durante 7 días sobre la piel de un paciente.
- 30 192. Método para tratar el dolor en un paciente mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 189 durante una semana sobre la piel de un paciente.
193. Uso de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 189 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 35 194. Uso de un sistema terapéutico transdérmico para la fabricación de un medicamento en un método para tratar el dolor de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 190 a 192.
- 40 195. Método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 189, que comprende las etapas de
1. proporcionar una mezcla o solución adhesiva que contiene buprenorfina, la cual comprende
- a) base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- b) un ácido carboxílico,
- 45 c) un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, y
- d) disolvente
2. aplicar un recubrimiento de dicha mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina sobre una película en una cantidad para proporcionar el peso seco deseado de recubrimiento,
3. secar dicha mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina, aplicada como recubrimiento, para proporcionar una capa adhesiva contenedora de buprenorfina con el peso seco deseado de recubrimiento,
- 50 4. laminar dicha capa adhesiva contenedora de buprenorfina con una capa de refuerzo para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina,
5. troquelar los sistemas individuales a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina con el área de liberación deseada, y
- 55 6. 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.
- 60 196. Método de acuerdo con el punto 195, donde en la etapa 1, hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y el ácido carboxílico es ácido levulínico, y los mismos se suspenden en etanol, y posteriormente se combinan con un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, basado en polisiloxano en heptano, para proporcionar la mezcla o solución adhesiva que contiene buprenorfina.

197. Método para tratar el dolor en un paciente mediante la aplicación, durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente, de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que comprende una estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de buprenorfina, la cual comprende

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

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

a) al menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,

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

c) un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido carboxílico con buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

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

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

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

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

a) al menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,

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

c) un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido carboxílico con buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa en contacto con la piel, para su uso en un método para tratar el dolor mediante la aplicación de dicho sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

199. Método para tratar el dolor en un paciente mediante la aplicación en la piel de dicho paciente, durante aproximadamente 168 horas, de un sistema terapéutico transdérmico, que comprende una estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de base de buprenorfina, la cual comprende

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

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

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

b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y

c) ácido levulínico, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido levulínico con la base de buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

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

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

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

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

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

b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y

c) ácido levulínico, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido levulínico con la base de buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

donde dicha capa adhesiva sensible a la presión contenedora de base de buprenorfina es la capa en contacto con la piel, para su uso en un método para tratar el dolor mediante la aplicación de dicho sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

201. Método para tratar el dolor en un paciente mediante la aplicación en la piel de dicho paciente, durante aproximadamente 168 horas, de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que comprende una estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de buprenorfina, la cual comprende

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

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

- a) al menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- c) un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la solución de ácido carboxílico con buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

5

10 donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa que contacta la piel y contiene más de aproximadamente 0,55 mg/cm² o más de 0,6 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

A) una capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, y
 B) una capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, donde la capa adhesiva comprende

20

- a) al menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- c) un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la solución de ácido carboxílico con buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

25

donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, es la capa que contacta la piel y contiene más de aproximadamente 0,55 mg/cm² o más de 0,6 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para tratar el dolor mediante la aplicación de dicho sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

30

203. Método para tratar el dolor en un paciente mediante la aplicación en la piel de dicho paciente, durante aproximadamente 168 horas, de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de base de buprenorfina, que comprende una estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de base de buprenorfina, la cual comprende

35

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

40

- a) al menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxanos,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y
- c) ácido levulínico, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido levulínico con base de buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

45

donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, es la capa que contacta la piel y contiene más de aproximadamente 0,55 mg/cm² o más de 0,6 mg/cm² de base de buprenorfina.

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

50

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

55

- a) al menos un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxanos,
- b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y
- c) ácido levulínico, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido levulínico con base de buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de base de buprenorfina, es la capa que contacta la piel y contiene más de aproximadamente 0,55 mg/cm² o más de 0,6 mg/cm² de base de buprenorfina, para su uso en un método para tratar el dolor mediante la aplicación de dicho sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente.

60

205. Conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes para la administración transdérmica de base de buprenorfina, seleccionados a partir de cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, un primero, un segundo, un tercero, un cuarto y un quinto sistema terapéutico transdérmico, donde cada uno de los cinco sistemas

terapéuticos transdérmicos diferentes comprende una estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de buprenorfina, la cual comprende

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

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

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

b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina, y

c) ácido levulínico, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido levulínico con la base de buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,

donde,

el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 4,8 cm² y contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de base de buprenorfina;

el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 3 cm² a aproximadamente 9,5 cm² y contiene de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 8 mg de base de buprenorfina;

y

el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 6 cm² a aproximadamente 19 cm² y contiene de aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 16 mg de base de buprenorfina; y

el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 12 cm² a aproximadamente 28,5 cm² y contiene de aproximadamente 11,5 mg a aproximadamente 24 mg de base de buprenorfina; y

el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de aproximadamente 16 cm² a aproximadamente 38 cm² desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 32 mg de base de buprenorfina,

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

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina, que comprende una estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de buprenorfina, la cual comprende
- 5
- A) una capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, y
 B) una capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, sobre dicha capa de refuerzo impermeable a la buprenorfina, comprendiendo la capa adhesiva
- 10
- a) al menos un adhesivo sensible a la presión de base polimérica,
 b) una cantidad analgésicamente eficaz de base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 c) un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente de modo que dicha cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina se solubiliza en él, para formar una mezcla, y la mezcla de ácido carboxílico con buprenorfina forma depósitos dispersos en dicho adhesivo sensible a la presión,
- 15
- donde dicha capa adhesiva 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 mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico durante 7 días sobre la piel de un paciente.
- 20
2. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha buprenorfina está presente en forma de base de buprenorfina y/o dicho ácido carboxílico es ácido levulínico.
- 25
3. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho adhesivo sensible a la presión de base polimérica está basado en polisiloxanos o poliisobutilenos.
4. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, 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.
- 30
5. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, situándose la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico, en el intervalo de
- 35
- 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 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 misma, o
 15 mg a 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40
- 45
6. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de manera que el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que se sitúa en el intervalo de
- 50
- 1 cm² a 4,8 cm², o
 3 cm² a 9,5 cm², o
 6 cm² a 19 cm², o
 12 cm² a 28,5 cm², o
 16 cm² a 38 cm².
- 55
7. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de manera que el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 1 cm² a 4,8 cm² y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de 1 mg a 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 60
8. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de manera que el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 3 cm² a 9,5 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida

en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de 3,5 mg a 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 9. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de manera que el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 6 cm² a 19 cm² y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de 6,5 mg a 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 10. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de manera que el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 12 cm² a 28,5 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de 11,5 mg a 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 11. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de manera que el tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 16 cm² a 38 cm², y la cantidad de dicha buprenorfina contenida en el sistema terapéutico transdérmico está en el intervalo de 15 mg a 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 12. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, conteniendo dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, más de 0,55 mg/cm², o más de 0,6 mg/cm² de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 13. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, está recubierta a un peso seco de más de 6 mg/cm², o de más de 8 mg/cm².
- 30 14. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el ácido carboxílico es ácido levulínico, conteniendo dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, las mismas cantidades porcentuales de ácido levulínico y buprenorfina, basándose en la cantidad porcentual de base de buprenorfina, o en donde dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, contiene unas cantidades porcentuales de ácido levulínico menores que las cantidades porcentuales de buprenorfina, basándose en la cantidad porcentual de base de buprenorfina.
- 35 15. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, estando unida dicha estructura de capas, autoadhesiva, contenedora de buprenorfina, a una segunda estructura de capas, autoadhesiva, exenta de agente activo, más grande, para potenciar las propiedades de adhesividad del sistema terapéutico transdérmico en conjunto.
- 40 16. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, comprendiendo dicha segunda estructura de capas, autoadhesiva, exenta de agente activo, una capa de refuerzo y una capa adhesiva sensible a la presión, exenta de agente activo, de adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilatos o polisiloxano.
- 45 17. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una velocidad acumulativa, media, de permeación de la piel, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada con un grosor de 800 µm, con una epidermis intacta, de acuerdo con las Directrices de OECD (adoptadas el 13 de Abril de 2004), de más de 1,3 µg/cm²-h a lo largo de una prueba de 168 horas, cuando se usa una solución de tampón fosfato de pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriano, a una temperatura de 32 ± 1°C, y/o que proporciona una liberación acumulativa de base de buprenorfina, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada con un grosor de 800 µm, con una epidermis intacta, de acuerdo con las Directrices de OECD (adoptadas el 13 de Abril de 2004), de 220 µg/cm² a 640 µg/cm² a lo largo de un periodo de tiempo de 168 horas, cuando se usa una solución de tampón fosfato de pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriano, a una temperatura de 32 ± 1°C.
- 50 55 60 18. Sistema terapéutico transdérmico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y que proporciona una velocidad no acumulativa de base de buprenorfina, medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada con un grosor de 800 µm, con una epidermis intacta, de acuerdo con las Directrices de OECD (adoptadas el 13 de Abril de 2004), 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,
- 10 cuando se usa una solución de tampón fosfato de pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriano, a una temperatura de $32 \pm 1^\circ\text{C}$.
19. Conjunto de dos a cinco sistemas terapéuticos transdérmicos diferentes, para usarse cada uno de ellos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde
- 15 el primer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 1 cm^2 a 4,8 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 1 mg a 4 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 20 el segundo sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 3 cm^2 a 9,5 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 3,5 mg a 8 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 25 el tercer sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 6 cm^2 a 19 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 6,5 mg a 16 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 30 el cuarto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 12 cm^2 a 28,5 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 11,5 mg a 24 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 35 el quinto sistema terapéutico transdérmico proporciona un tamaño de dicha capa adhesiva sensible a la presión, contenedora de buprenorfina, que proporciona el área de liberación que está en el intervalo de 16 cm^2 a 38 cm^2 y contiene una cantidad de dicha buprenorfina de 15 mg a 32 mg de base de buprenorfina o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 20. Método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de buprenorfina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende las etapas de
1. proporcionar una mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina, que comprende
- 45 a) base de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
 b) un ácido carboxílico,
 c) un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, y
 d) disolvente
- 50 2. aplicar un recubrimiento de dicha mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina sobre una película en una cantidad para proporcionar el peso seco deseado de recubrimiento,
3. secar dicha mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina, aplicada como recubrimiento, para proporcionar una capa adhesiva contenedora de buprenorfina con el peso seco deseado de recubrimiento,
- 55 4. laminar dicha capa adhesiva contenedora de buprenorfina con una capa de refuerzo para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina,
- 60 5. troquelar los sistemas individuales a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de buprenorfina con el área de liberación deseada, y
6. 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.

- 5 21. Método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde, en la etapa 1, hay presencia de buprenorfina en forma de base de buprenorfina y el ácido carboxílico es ácido levulínico, y se suspenden en etanol y posteriormente se combinan con un adhesivo sensible a la presión de base polimérica, basado en polisiloxano en heptano, para proporcionar la mezcla o solución adhesiva contenedora de buprenorfina.

Figura 1

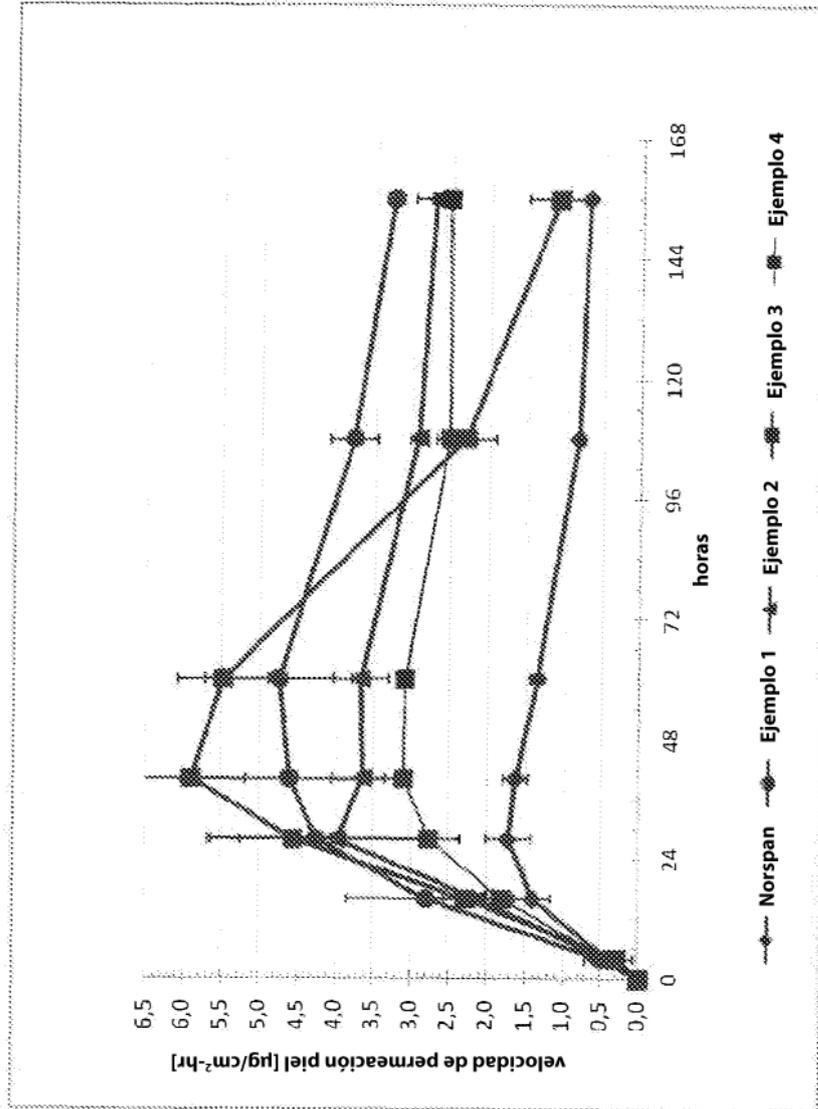


Figura 2

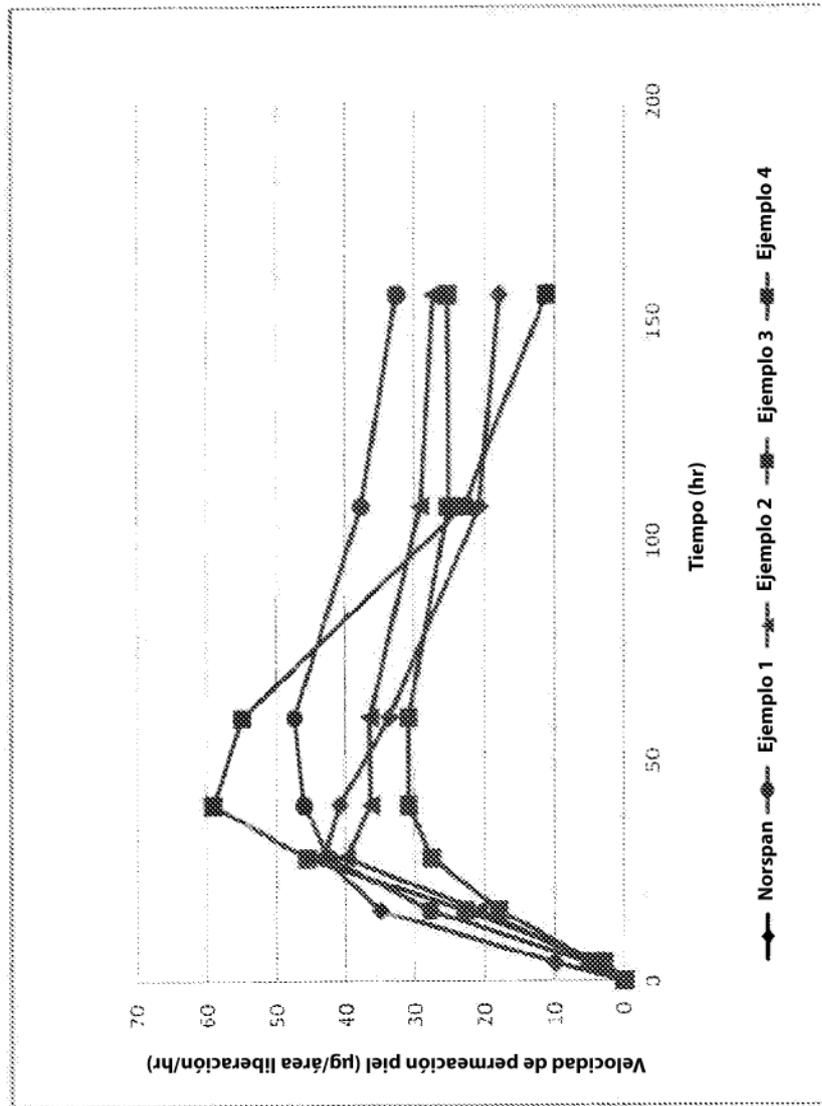


Figura 3

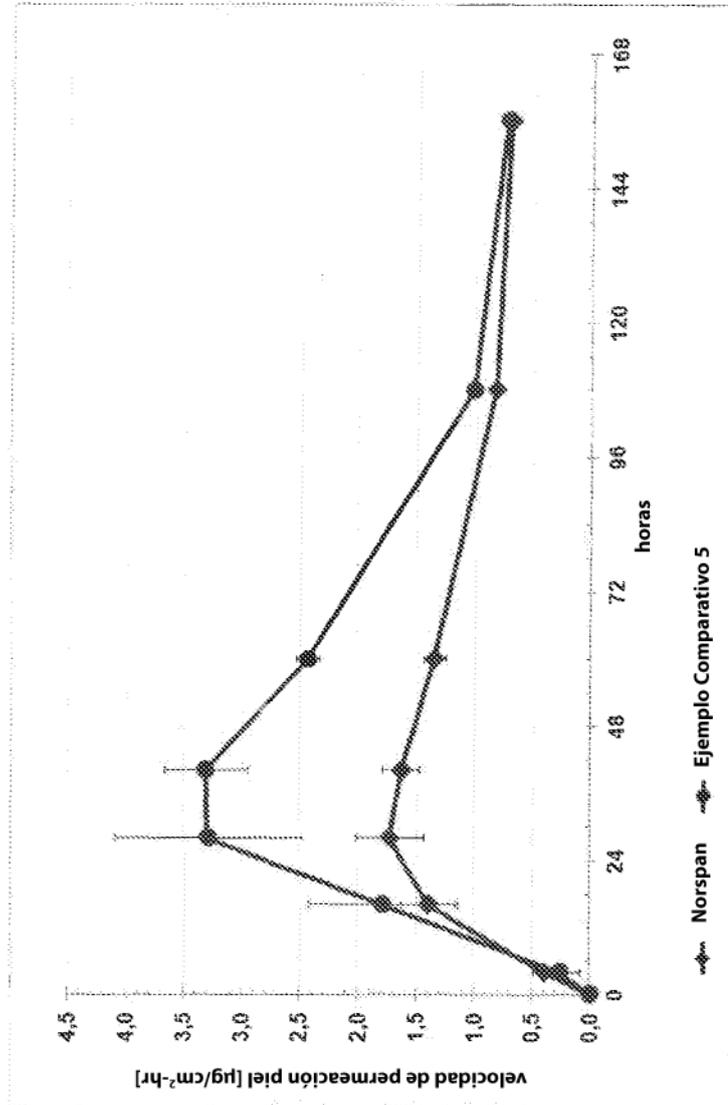


Figura 4

