

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 154**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2012 PCT/EP2012/058950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12163665**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2012 E 12723144 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2714018**

54 Título: **Sistema de tratamiento transdérmico que contiene buprenorfina y un α -hidroxiácido**

30 Prioridad:

27.05.2011 DE 102011076653

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

27.02.2020

73 Titular/es:

LUYE PHARMA AG (100.0%)

Am Windfeld 35

83714 Miesbach, DE

72 Inventor/es:

FAHRMEIR, JULIA y

SCHURAD, BJÖRN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 745 154 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 tratamiento transdérmico que contiene buprenorfina y un α -hidroxiácido

5 [0001] La invención se refiere a un sistema para la administración transdérmica de buprenorfina que contiene un α -hidroxiácido y polivinilpirrolidona como otro componente polimérico. El sistema de tratamiento transdérmico (STT) permite una administración continua de buprenorfina en una dosis efectiva para el tratamiento durante un período de al menos tres días y se caracteriza en particular por una matriz polimérica en la que el ingrediente activo se estabiliza físicamente.

10 [0002] Se sabe que la administración transdérmica de opioides tiene la ventaja de que el medicamento no tiene que ser introducido a través de cánulas en el cuerpo humano y, por lo tanto, puede aplicarse fácilmente y sin dolor. Al mismo tiempo, sin embargo, es importante que el ingrediente activo se administre continuamente desde el sistema en cantidades suficientes y que la administración se pueda interrumpir de la manera más simple al retirar el sistema.

15 [0003] Para garantizar una administración continua y suficiente del ingrediente activo desde el sistema transdérmico, incluso durante un período de tiempo superior a las 24 h, la carga del sistema debe realizarse con una cantidad de ingrediente activo que suele encontrarse cerca de la saturabilidad del ingrediente activo en la matriz polimérica. Además, debe tenerse en cuenta que la difusión del ingrediente activo a través de la piel humana solo puede tener lugar en forma disuelta. Esto a menudo resulta problemático porque, debido a una menor carga del ingrediente activo en la matriz polimérica, la mayoría de las veces la administración del ingrediente activo desde el sistema no es suficiente o una carga de ingrediente activo cerca o en el intervalo de saturabilidad puede conducir a la cristalización del principio activo y, por lo tanto, no permite una administración del principio activo predecible o definida. Este aspecto es aún más importante ya que precisamente los opioides como la buprenorfina, que es difícil de introducir en la piel, tienen un índice terapéutico muy bajo y no son efectivos en el caso de una dosis insuficiente o, en el caso de una sobredosis, pueden conducir a un deterioro grave del paciente debido al perfil de efectos secundarios.

25 [0004] Además, los cristales de ingrediente activo, que pueden formarse debido a la carga excesiva por recristalización del ingrediente activo, deterioran sustancialmente las propiedades adhesivas del STT y producen irritaciones en la piel.

30 [0005] Los sistemas de tratamiento transdérmicos para administrar la buprenorfina opioide semisintética se han descrito varias veces en el estado de la técnica. En este sentido, se han seguido varios planteamientos para añadir buprenorfina en cantidad suficiente, en particular mediante la adición de un potenciador de permeación elegido adecuadamente.

35 [0006] EP1174137 divulga un sistema de tratamiento transdérmico que contiene buprenorfina y un α -hidroxiácido o ácido láctico, en el ejemplo del 6 al 10% en peso. EP 0 368 409 por ejemplo, proporciona formulaciones para la administración transdérmica de sales de buprenorfina en un vehículo que comprende a) un disolvente polar seleccionado del grupo que consiste en dioles C3-C4, trioles C3-C6 y sus mezclas, y b) un material lipídico polar del grupo de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y mezclas de los mismos, en donde el disolvente polar y el material lipídico polar están presentes en una relación en peso de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 99:1. Se ha descubierto que la buprenorfina se puede administrar sistémicamente en cantidades efectivas.

40 [0007] WO 88/09676 describe ácidos grasos saturados e insaturados con una longitud de cadena de 8-18 átomos de carbono o ésteres de alquilo C1-C4 como promotores de absorción en sistemas de tratamiento transdérmicos basados en agua. La buprenorfina se denomina ahí ingrediente activo administrable por STT. No se mencionan posibles soluciones para sistemas no basados en agua.

45 [0008] WO 91/19474 describe la administración transdérmica de buprenorfina a una velocidad de administración efectiva de 1 $\mu\text{g/h}$ y un tamaño de parche de 10 a 100 cm^2 , correspondiente a una velocidad de administración de aproximadamente 0,05 a 5,0 $\mu\text{g/cm}^2\cdot\text{h}$. El ingrediente activo se disuelve en un adhesivo sensible a la presión; un potenciador de permeación puede estar presente. El adhesivo sensible a la presión puede incluir disolventes de naturaleza orgánica y basados en agua. Los potenciadores de permeación preferidos son diversas mezclas de un éster y un éter.

50 [0009] En EP 0 430 019 se describe un sistema de tratamiento transdérmico basado en un material polimérico y una combinación de un plastificante y un disolvente. Se dice que la combinación de un plastificante y un disolvente mejora la penetración de la buprenorfina que se introduce mal en la piel.

[0010] WO 96/19975 reivindica la absorción transdérmica de buprenorfina por medio de un adyuvante que forma masas fundidas congeladas. La formación de masas fundidas congeladas sirve para evitar la recristalización del ingrediente activo en la matriz polimérica. La característica del adyuvante aquí es que es sólido a temperatura ambiente normal. Como adyuvantes ilustrativos se mencionan dodecanol o ácido levulínico. El uso de adyuvantes, que generalmente son sólidos a temperatura ambiente, suele tener la desventaja de que las propiedades adhesivas de la matriz se degradan con su uso, por lo que para su aplicación también es necesaria una ayuda para la fijación, generalmente en forma de un apósito adicional superpuesto (esparadrapo). Este tipo de parche se conoce con el nombre de Transtec PRO® o Norspan®. Este aspecto se vuelve más importante cuanto más largo sea el tiempo de aplicación del sistema transdérmico. El uso de un sistema de tratamiento transdérmico que contiene buprenorfina según WO 96/19975 durante un período de aplicación de al menos cinco días se describe en WO 98/36728, donde en este documento se presentan datos de concentración sanguínea *in vivo*.

[0011] Por lo tanto, es deseable disponer de un sistema de tratamiento transdérmico en el que la administración del principio activo buprenorfina desde el sistema durante un período de aplicación de tres días o más pueda dosificarse mejor.

[0012] La presente invención, en comparación con el estado de la técnica, persigue un nuevo enfoque para solucionar los problemas mencionados anteriormente, a saber, influir en la administración de buprenorfina desde el sistema terapéutico transdérmico cambiando la solubilidad del ingrediente activo en la matriz.

[0013] La invención se definirá mediante las reivindicaciones. Con el sistema descrito aquí es posible proporcionar un parche terapéutico con el ingrediente activo buprenorfina durante un período de aplicación de tres días o más, que administra el ingrediente activo continuamente durante dicho período y en la cantidad requerida para el tratamiento, cuya matriz polimérica contiene el ingrediente activo en una forma físicamente más estable y cuyas propiedades adhesivas están diseñadas para que el STT tenga buenas propiedades de adherencia durante un período de aplicación de tres a siete días.

[0014] Por lo tanto, la presente invención se refiere a un sistema de tratamiento transdérmico que contiene buprenorfina que comprende:

- i) una capa de soporte y
- ii) una matriz polimérica que contiene la buprenorfina y al menos un α -hidroxiácido y polivinilpirrolidona como componente polimérico adicional.

[0015] A través de la adición de un α -hidroxiácido se estabiliza la solubilidad del principio activo en la matriz del STT, es decir, el ingrediente activo está disponible en cantidad suficiente en forma disuelta en cualquier momento durante el período de aplicación. Esta cantidad de buprenorfina, que está libremente disponible debido al ácido α -hidroxi contenido, ahora determina el comportamiento de liberación del parche. Es posible ajustar el gradiente de concentración de buprenorfina en la superficie interfacial entre el parche y la piel mediante la adición del α -hidroxiácido en cantidades adecuadamente seleccionadas y, por lo tanto, aumentar la cantidad de buprenorfina liberada del parche y/o regular el comportamiento de liberación de buprenorfina durante el período de aplicación o un período determinado durante la aplicación.

[0016] Según la invención, se entiende que un α -hidroxiácido significa un ácido hidroxicarboxílico que tiene al menos un grupo hidroxilo que se encuentra en la posición α con respecto al grupo carboxilo. Como ejemplo de un α -hidroxiácido se puede mencionar el ácido láctico tanto en forma de los dos enantiómeros como en forma racémica (ácido DL-láctico), ácido α -hidroxicaprílico, ácido tartárico, ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido glicólico, ácido cítrico y sus mezclas.

[0017] Ha resultado particularmente ventajoso usar un α -hidroxiácido líquido, como el ácido DL-láctico y en particular el ácido láctico Ph. Eur., que está disponible en Sigma Aldrich, VWR o Carl Roth. Estos compuestos, que son líquidos a temperatura ambiente (25° C), no solo influyen en las propiedades de administración de buprenorfina de la manera deseada, sino que también pueden mejorar las propiedades adhesivas de la matriz polimérica debido a su consistencia líquida, de modo que el STT sin la adición de otros adyuvantes y en particular de plastificantes tiene mejores propiedades en cuanto a su comodidad de uso.

[0018] Al añadir el α -hidroxiácido en una matriz polimérica dada, la saturabilidad de la buprenorfina en la matriz polimérica se puede aumentar en comparación con aquellas matrices que no contienen el α -hidroxiácido. Una cantidad ventajosa del α -hidroxiácido aquí es del 1 al 10% en peso, basado en el peso de la matriz polimérica que contiene el ingrediente activo. Debido al posible aumento en la saturabilidad es posible, con el STT descrito aquí, introducir más principio activo en una matriz dada en comparación con los sistemas sin la adición de α -hidroxiácido. Además, debido a la mayor saturabilidad, se puede mejorar la estabilidad física, es decir, evitar la recristalización del ingrediente activo en la matriz y, por lo tanto, la estabilidad de almacenamiento del sistema.

- [0019] En lo que respecta a la saturabilidad o la concentración de saturación de la buprenorfina en la presente invención, estos datos se refieren a una temperatura de 25 °C. La saturabilidad se determina de la siguiente manera: se preparan una serie de parches con concentraciones crecientes de buprenorfina y se almacenan a 25 °C. Los parches se observan durante un período de seis meses. La concentración más alta, a la que después de seis meses no se ha cristalizado ningún ingrediente activo (o ha precipitado como un sólido), representa el límite inferior de la saturabilidad. La concentración más baja a la que ha cristalizado el ingrediente activo después de seis meses (o ha precipitado como un sólido) representa el límite superior de la saturabilidad. La saturabilidad está entonces dentro del intervalo formado por los dos valores límite. La precisión del método de medición se puede aumentar reduciendo los intervalos entre las concentraciones. La observación se realiza visualmente (a simple vista).
- [0020] A través de la adición del α -hidroxiácido se influye ventajosamente en la estabilidad física del ingrediente activo en la matriz polimérica. Esto significa que se evita o al menos se retrasa la recristalización de la buprenorfina en la matriz polimérica significativamente mediante la adición de α -hidroxiácido. El contenido de α -hidroxiácido para mejorar la estabilidad física o prevenir la recristalización de la buprenorfina está preferiblemente en el intervalo del 1 al 10% en peso, preferiblemente en el intervalo del 2 al 8% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 3 al 7% en peso.
- [0021] Con respecto al ingrediente activo buprenorfina contenido en el sistema, este término en esta descripción significa tanto la base libre como una sal fisiológicamente aceptable, un hidrato y/o un solvato de buprenorfina.
- [0022] Como se indicó anteriormente, es posible mediante la adición del α -hidroxiácido en una matriz polimérica dada, influir en la solubilidad, por lo que, en comparación con el sistema sin α -hidroxiácido, la carga de la matriz con el ingrediente activo puede incrementarse significativamente. Por lo tanto, el ingrediente activo buprenorfina está contenido en la matriz polimérica en una concentración de hasta el 30% en peso, preferiblemente en el intervalo del 5 al 20% en peso, preferiblemente en el intervalo del 8 al 15% en peso, y con particular preferencia en el intervalo del 9 al 13% en peso. El porcentaje en peso unitario se refiere aquí al peso total de la capa polimérica que incluye el ingrediente activo y otros ingredientes. En una forma de realización, la relación de masa de ingrediente activo a α -hidroxiácido puede estar en el intervalo de 10:1 a 1:1, preferiblemente 6:1 a 1,5:1 y en particular en el intervalo de 3:1 a 2:1. El contenido de buprenorfina del STT generalmente está en el intervalo de 0,05 a 2 mg/cm², preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 1,5 mg/cm², en particular en el intervalo de 0,5 a 1,2 mg/cm².
- [0023] El área del STT que contiene el principio activo suele estar en el intervalo de 2,5 a 100 cm², preferiblemente en el intervalo de 4 a 60 cm², en particular en el intervalo de 5 a 50 cm², en donde la matriz polimérica que contiene buprenorfina según una forma de realización tiene un gramaje en el intervalo de 30 a 120 g/m², preferiblemente de 40 a 100 g/m², en particular en el intervalo de 50 a 90 g/m².
- [0024] Según una forma de realización, el STT consiste en una capa polimérica que contiene ingrediente activo, sin embargo, el sistema según la invención también puede contener capas adicionales que contengan ingrediente activo que tengan la misma o diferente carga de ingrediente activo o también capas exentas de ingrediente activo.
- [0025] En principio, todos los polímeros que se usan convencionalmente para los sistemas transdérmicos y que son fisiológicamente inocuos son adecuados para la preparación de la matriz polimérica. Los ejemplos incluyen poliacrílatos, polimetacrílatos, poliestirols, polibutadienos, poliisoprenos, poliisobutilenos y polisiliconas y sus mezclas.
- [0026] En vista de su estabilidad ventajosa y sus buenas propiedades adhesivas así como la capacidad de usar disolventes orgánicos en la matriz, según una forma de realización, se usan los homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, ésteres de ácido acrílico o ésteres de ácido metacrílico. Particularmente ventajosos son los polímeros del grupo de poliacrílatos, en particular los copolímeros de acrilatos y/o metacrílatos de alquilo cuyo grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono, con un comonomero con grupos funcionales ácidos. Estos copolímeros comprenden aquí compuestos poliméricos de ésteres de ácido acrílico tales como acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de butilo, acrilato de butil-metilo y acrilato de isooctilo y suelen consistir en el 50 al 95% en peso del monómero principal o de los monómeros principales, en el 2 al 40% en peso de un monómero modificador o mezcla de monómeros y en el 2 al 20% en peso de uno o más monómeros con grupos funcionales.
- [0027] Por grupo funcional ácido se entiende en este contexto un grupo carboxi (-COOH). Su función en un polímero adhesivo sensible a la presión es la absorción de humedad; además, también actúa como un sitio de unión para la reticulación intermolecular.
- [0028] El experto en la materia conoce los poliacrílatos con grupos carboxifuncionales comercializados, por ejemplo, por la empresa Henkel con los nombres de producto DURO-TAK® 387-2051, DURO-TAK® 387-2052, DURO-TAK® 387-2054, DURO-TAK® 87-2074, DURO-TAK® 387-2353, DURO-TAK® 87-2852, DURO-TAK® 87-2677, DURO-TAK® 87-2194 o DURO-TAK® 87-2196.

- 5 [0029] Para modificar o mejorar el límite de fluencia y/o resistencia al corte del poliacrilato, se puede añadir un reticulador al STT según la invención. La reticulación de los adhesivos sensibles a la presión de acrilato generalmente tiene lugar a través de los grupos funcionales del comonomero introducidos en el polímero, en el caso de los copolímeros de poliacrilato ácidos preferidos a través de los grupos carboxi, y se conoce en el estado de la técnica. Los agentes complejantes que interactúan con los grupos funcionales del polímero, tales como, por ejemplo, compuestos de cinc y titanio, se añaden con mucha frecuencia como reticuladores. La concentración de reticulante rara vez supera el 1% en peso.
- 10 [0030] Por buenas propiedades adhesivas se entiende que la matriz polimérica se adhiere a la piel durante la aplicación. Esto no excluye que se usen sustancias adicionales para mejorar la adhesión del sistema de tratamiento transdérmico y/o un esparadrapo al sistema que contiene el principio activo.
- 15 [0031] Según una forma de realización, el poder adhesivo del STT que contiene buprenorfina es tal que el sistema se mantiene en la piel de forma segura durante un período de aplicación de al menos tres, preferiblemente de cuatro a cinco, más preferiblemente de seis a siete días, y se puede retirar de la piel con poco o ningún daño o irritación de la piel. Cuando en el contexto de la presente invención se hace referencia al poder adhesivo, su medición se lleva a cabo según la norma DIN correspondiente. Por ejemplo, DIN EN1939.
- [0032] La matriz polimérica puede, por supuesto, contener otros aditivos comúnmente utilizados en sistemas transdérmicos. Los ejemplos incluyen sustancias promotoras de la permeación, plastificantes, adhesivos, disolventes e inhibidores de la cristalización y otras sustancias poliméricas.
- 20 [0033] Para mejorar la estabilidad química de la buprenorfina en el sistema transdérmico se pueden añadir antioxidantes adicionales. Los antioxidantes preferidos en este sentido son butilhidroxitoluol, butilhidroxianisol, palmitato (vitamina C), tocoferol y sus derivados.
- 25 [0034] Los potenciadores de permeación adecuados para el ingrediente activo son conocidos en el estado de la técnica. Estos pueden seleccionarse del grupo de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y sus mezclas. Según una forma de realización, los ésteres de ácidos grasos, especialmente los ésteres de ácido oleico y los ésteres de sorbitano (anhídrido de 1,4-sorbitano) y ácidos grasos de cadena media y larga se pueden añadir al sistema de tratamiento transdérmico. Estos potenciadores de permeación también pueden actuar ventajosamente como plastificantes y/o también modular la liberación del ingrediente activo del sistema transdérmico. Un ejemplo de un éster de ácido graso del ácido oleico es oleato de oleilo (sin. éster oléico del ácido oléico, oleato decílico, éster decílico del ácido octadecenoico); como ejemplos de ésteres de sorbitano pueden nombrarse el monolaurato de sorbitano (sin. monododecanoato de sorbitano), monoestearato de sorbitano, tristearato de sorbitano, monooleato de sorbitano y monopalmitato de sorbitano y sus mezclas. El oleato de oleilo se comercializa, por ejemplo, con el nombre Cetiol® y el monolaurato de sorbitano con el nombre Span 20. La concentración del promotor de permeación suele ser de hasta el 25% en peso, preferiblemente del 3 al 22% en peso, en particular del 5 al 20% en peso.
- 30 [0035] Como otro compuesto polimérico, la matriz polimérica contiene polivinilpirrolidona (PVP).
- 35 [0036] La capa de soporte del STT se encuentra, cuando se aplica el sistema, en la cara opuesta a la piel humana de la matriz polimérica que contiene el ingrediente activo. La capa de soporte puede tener propiedades oclusivas o no oclusivas. Dichas capas de soporte pueden consistir, en una forma de realización preferida, en poliolefinas, en particular polietileno, o en poliésteres y poliuretanos. También se pueden utilizar, ventajosamente, capas que contengan varios polímeros diferentes dispuestos uno encima del otro. Un material particularmente preferido para la capa de soporte es un tereftalato de polietileno comercializado por Mitsubishi con el nombre de Hostaphan. Otros materiales adecuados incluyen celofán, acetato de celulosa, etilcelulosa, copolímeros plastificados de acetato de vinilo y cloruro de vinilo, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, tereftalato de polietileno, nailon, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilideno, copolímero de metacrilato de etileno, papel que puede recubrirse opcionalmente, tejidos textiles, películas de poliéster, como películas de tereftato de polietileno. Particularmente preferidos son el papel de aluminio y los materiales compuestos de polímero y metal. El espesor de la capa de soporte es, como es habitual en el estado de la técnica, por ejemplo, de 5 µm a 300 µm, en particular de 10 a 150 µm de espesor nominal.
- 40 [0037] Se deducirán otras características de la invención de la lectura de la siguiente descripción de unos ejemplos de realización junto con las reivindicaciones y los dibujos adjuntos. Debe observarse que la invención no se limita a las formas de realización de los ejemplos de realización, sino que está determinada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. En particular, en el caso de las formas de realización según la invención, las características mencionadas en los ejemplos de realización explicados a continuación se pueden realizar en un número y combinación distintos de los ejemplos. En la siguiente explicación de algunos ejemplos de realización de la invención, se hace referencia a las figuras adjuntas, en las que
- 45
- 50
- 55

la Figura 1a muestra una sección transversal a través de un sistema de tratamiento transdérmico en una representación esquemática,

la Figura 1b muestra una sección transversal a través de un sistema de tratamiento transdérmico con un esparadrapo en una representación esquemática, y

5 la Figura 2 ilustra la capacidad de liberación del principio activo de varios STT en función del tiempo.

[0038] En la Figura 1a y la Figura 1b se muestra la estructura de un sistema de tratamiento transdérmico en sección transversal. El sistema de tratamiento transdérmico consiste en una capa de soporte 1, una matriz polimérica 2 que contiene el ingrediente activo y una película protectora (película desprendible) 3, que sirve para proteger la matriz que contiene el ingrediente activo y se retira antes de la aplicación del parche. Por supuesto, el STT también puede
10 contener varias matrices poliméricas diferentes que contengan o no principio activo. La capa de soporte 1 del STT tiene la misma área que la matriz polimérica 2 que contiene el ingrediente activo, de modo que ni la capa de soporte sobresale de la matriz que contiene el principio activo ni la matriz que contiene el principio activo sobresale de la capa de soporte. La película protectora 3 sobresale, como es habitual en los STT, de la matriz polimérica que contiene el principio activo o la capa de soporte.

15 [0039] Para facilitar la extracción del embalaje del parche, está presente una capa de recubrimiento 4 (Figura 1a), que esencialmente descansa suelta sobre la capa de soporte y se adhiere a ella, por ejemplo, por fuerzas electrostáticas.

[0040] Según una forma de realización, el STT también puede estar cubierto con una ayuda de fijación (esparadrapo) 5 (Figura 1b), que se aplica firmemente a la capa de soporte y sobresale de la matriz que contiene el
20 ingrediente activo. Este esparadrapo generalmente consiste en una capa de soporte y una matriz polimérica de adhesivo sensible a la presión generalmente sin principio activo y sirve para fijar el STT que contiene buprenorfina sobre la piel. Las ayudas de fijación o esparadrapos son conocidos en el estado de la técnica. Para mejorar la extracción del embalaje del parche, también puede estar presente una capa de recubrimiento 4 que descansa suelta sobre el esparadrapo.

25 [0041] La capa de soporte del esparadrapo se encuentra, cuando se aplica el sistema, en la cara opuesta a la piel humana del STT. Las formas de realización incluyen capas de soporte tanto oclusivas como no oclusivas. Dichas capas posteriores pueden consistir, en una forma de realización preferida, en poliolefinas, en particular polietileno, o en poliésteres y poliuretanos. También se pueden utilizar capas que contengan varios polímeros diferentes dispuestos uno encima del otro. Un material particularmente preferido para la capa de soporte es una poliolefina comercializada por la empresa Mylan Technologies Inc. con el nombre de Mediflex®1000. Otros materiales adecuados incluyen celofán, acetato de celulosa, etilcelulosa, copolímeros plastificados de acetato de vinilo y cloruro de vinilo, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, tereftalato de polietileno, nailon, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilideno, copolímero de metacrilato de etileno, papel que puede recubrirse opcionalmente, tejidos textiles,
30 películas de poliéster, como películas de tereftalato de polietileno. Particularmente preferidos son las poliolefinas y los materiales compuestos de polímero y metal. El espesor de la capa de soporte es, como es habitual en el estado de la técnica, por ejemplo, de 10 µm a 1000 µm, en particular de 40 a 500 µm de espesor nominal.

[0042] La película protectora 3 de la matriz que contiene el ingrediente activo que debe retirarse antes de la aplicación puede proporcionarse con un corte 6 (Figura 1a) que facilite la retirada de la película protectora de la matriz que contiene el ingrediente activo y facilite una aplicación del parche sin tocar la matriz que contiene el
40 ingrediente activo con las manos.

[0043] La película protectora se hace preferiblemente de material polimérico, que opcionalmente también puede ser metalizado. Ejemplos de materiales poliméricos utilizados preferiblemente son poliuretanos, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polipropileno, policarbonato, poliestireno, polietileno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y, opcionalmente, papel recubierto superficialmente con polímeros correspondientes. Este es preferiblemente una película protectora recubierta con fluoropolímero o siliconada por una o ambas caras. Se prefieren particularmente las películas de poliéster recubiertas con fluoropolímero o siliconadas disponibles comercialmente, como los productos comerciales siliconados por una cara Primeliner 100 µm (de la empresa Loparex) o los productos comerciales recubiertos con fluoropolímero por una cara Scotchpak 1022 o Scotchpak 9742 (de la empresa 3M).

50 [0044] La producción de un sistema de tratamiento transdérmico se lleva a cabo, por ejemplo, disolviendo primero el ingrediente activo en un disolvente adecuado para este propósito, añadiendo a continuación esta solución a la mezcla de polímero/adyuvante y mezclando hasta que quede homogéneo. La solución de recubrimiento que contiene el ingrediente activo se aplica luego como una capa uniforme sobre la capa de soporte, se seca y se lamina con la película protectora para formar un laminado. En una etapa posterior, se troquelan los parches con la forma y

el tamaño deseados del laminado, opcionalmente provistos de un esparadrappo y optativamente con una capa de recubrimiento siliconada o recubierta con fluoropolímero.

5 [0045] En una forma de realización, el STT que contiene buprenorfina logra la misma curva de nivel de plasma sanguíneo, o al menos lo más cerca posible, que los productos conocidos en el mercado Norspan®, Transtec® Pro o buprenorfina AWD Matrix®. En particular, los STT son bioequivalentes al producto Norspan®.

[0046] Los STT que contienen buprenorfina pueden usarse para el tratamiento del dolor. Otra indicación incluye el tratamiento de drogodependencia.

Ejemplo 1 - Estabilidad física del STT

10 [0047] La estabilidad física de la buprenorfina en una matriz polimérica que contenía ácido láctico se examinó durante un período de prueba de 2 meses a 25 °C y 40 °C. A modo de comparación, también se investigó un STT correspondiente sin adición de ácido láctico.

15 [0048] Para ello, la buprenorfina se disolvió completamente en tetrahidrofurano con agitación. El oleato de oleilo junto con ácido láctico se añadió a la solución de copolímero de acrilato-acetato de vinilo (por ejemplo, DURO TAK® 387-2052, DURO TAK® 387-2054) y se agitó. Posteriormente, la polivinilpirrolidona (PVP, por ejemplo, Povidon K90) se dispersó con agitación sobre la masa de recubrimiento y se agitó el tiempo necesario hasta obtener una masa transparente y sin grumos. Una cantidad ventajosa de polivinilpirrolidona contribuye en esta etapa a ajustar de manera óptima la viscosidad de la solución de recubrimiento con respecto a una buena capacidad de recubrimiento de la masa. Por último, se añadió la solución del ingrediente activo y se agitó hasta obtener una homogeneidad completa.

20 [0049] La composición de recubrimiento homogénea se aplicó como una película delgada sobre una película recubierta con fluoropolímero (por ejemplo Scotchpak™ 1022). Los disolventes se evaporaron en un horno de secado a una temperatura de 60 °C a 120 °C y la película de matriz seca se laminó con una lámina de soporte de tereftalato de polietileno (por ejemplo, Hostaphan MN 15 MED u Hostaphan MN 12 MED). Los parches se troquelaron del laminado. Opcionalmente, los parches están provistos de un esparadrappo.

25 [0050] En la Tabla 1 se muestra una descripción general de la composición del Ejemplo 1 según la invención y del ejemplo comparativo.

Tabla 1

Ejemplo	Fórmula	Aspecto a 25 °C (microscopio)	Aspecto a 40 °C (microscopio)
		cristales	cristales
Ejemplo 1	10% de buprenorfina, 10% de PVP, 10% de oleato de oleilo, 10% de ácido láctico, poliacrilato DURO-TAK DT 2052	no disponible	no disponible
Ejemplo comparativo	10% de buprenorfina, 10% de PVP, 10% de oleato de oleilo, poliacrilato DURO-TAK DT 2052	no disponible	disponible

30 [0051] Como se puede ver en la Tabla 1, no se observa cristalización del principio activo después de un período de prueba de 2 meses a 25 °C y 40 °C cuando se usa ácido láctico; la buprenorfina se estabiliza físicamente mediante la adición de ácido láctico en la matriz polimérica y, por lo tanto, se puede evitar una recristalización del ingrediente activo.

Ejemplo 2 - permeación en la piel *in vitro*

35 [0052] En este ejemplo se investigó la influencia del ácido láctico en la permeación del ingrediente activo. Se prepararon dos STT que contenían buprenorfina A y B como se describe en el Ejemplo 1, variando la cantidad de ácido láctico contenido.

[0053] Las composiciones de estos STT se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	STT A (%)	STT B (%)
Buprenorfina	11	11
PVP	10	10
Ácido láctico	3	6
Oleato de oleilo	15	15
DuroTak 2052/2054	61	58

[0054] Como ejemplo comparativo sirvió el STT Norspan® que contiene buprenorfina disponible comercialmente.

5 [0055] La permeación en la piel *in vitro* de los STT A y B así como del ejemplo comparativo Norspan® se determinó en piel de oreja de cerdo con la ayuda de células de difusión estáticas a una temperatura de 32 °C. Los resultados comparativos se muestran en la Figura 2: Los STT A y B muestran una permeación de buprenorfina *in vitro*, durante el período de prueba de 168 horas, continua y muy comparable al producto Norspan® disponible comercialmente.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de tratamiento transdérmico (STT) que contiene buprenorfina que comprende (i) una capa de soporte y (ii) una matriz polimérica que contiene buprenorfina, al menos un α -hidroxiácido y polivinilpirrolidona como componente polimérico adicional.
- 5 2. STT según la reivindicación 1, en donde el α -hidroxiácido es líquido a temperatura ambiente.
3. STT según la reivindicación 1 o 2, en donde el α -hidroxiácido es ácido láctico.
4. STT según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el α -hidroxiácido está presente en una concentración en el intervalo del 1 al 10% en peso, preferiblemente en el intervalo del 2 al 8% en peso y con particular preferencia en el intervalo del 3 al 7% en peso.
- 10 5. STT según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la buprenorfina está en forma de base, una sal, como hidrato y/o solvato.
6. STT según una de las reivindicaciones anteriores, en donde la buprenorfina está presente en la matriz polimérica en una concentración en el intervalo del 5 al 20% en peso, preferiblemente en el intervalo del 8 al 15% en peso y con particular preferencia en el intervalo del 9 al 13% en peso.
- 15 7. STT según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el contenido de buprenorfina en el STT está en el intervalo de 0,05 a 2 mg/cm², preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 1,5 mg/cm² y en particular en el intervalo de 0,5 a 1,2 mg/cm².
8. STT según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero de la matriz polimérica (ii) es un copolímero de acrilato.
- 20 9. STT según la reivindicación 8, en donde el copolímero de acrilato contiene grupos funcionales carboxi.
10. STT según la reivindicación 8 o 9, en donde el copolímero de acrilato contiene un reticulante.
11. STT según una de las reivindicaciones anteriores, en donde se añaden uno o más ésteres de ácido graso de sorbitano a la matriz polimérica, en particular monolaurato de sorbitano.
- 25 12. STT según una de las reivindicaciones anteriores, en el que se añaden uno o más ésteres de ácido oleico, en particular oleato de oleilo, a la matriz polimérica.
13. STT según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la buprenorfina se administra durante un período de al menos 3 días en una dosis terapéuticamente efectiva.
14. STT según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor.
- 30 15. STT según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de drogodependencia.

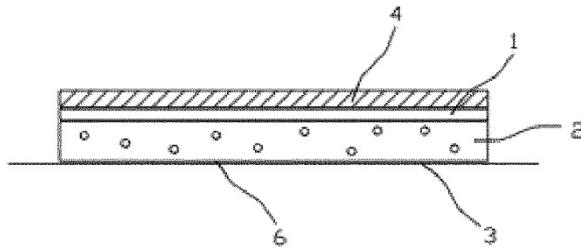


Figura 1a

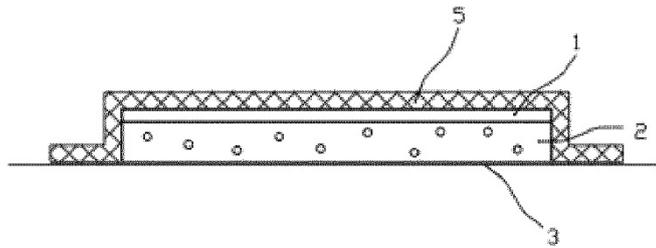


Figura 1b

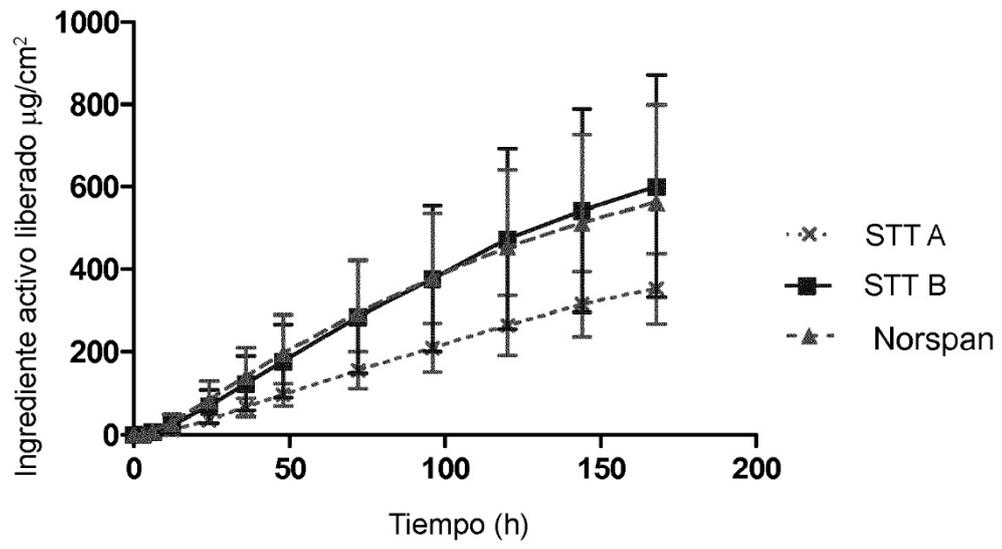


Figura 2