

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 255**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2018** **PCT/EP2018/073498**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2019** **WO19043172**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2018** **E 18759966 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021** **EP 3678646**

54 Título: **Sistema de administración transdérmica que incluye un emulsionante**

30 Prioridad:

04.09.2017 EP 17189273

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
16.03.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WAUER, GABRIEL y
SEIBERTZ, FRANK

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 900 255 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 incluye un emulsionante

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (STT) que comprende una estructura bifásica que incluye una fase interna discontinua dispersa en una fase externa continua, a procedimientos de fabricación y usos del mismo, a métodos de tratamiento correspondientes con los mismos.

10 Antecedentes de la invención

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (STT) pueden distinguirse principalmente en dos tipos de STT para la liberación de principios activos, los llamados STT de tipo matriz y los llamados STT de tipo reservorio.

En un STT de tipo matriz, el principio activo se disuelve y/o dispersa homogéneamente dentro de un portador polimérico, es decir la matriz, que forma con el principio activo y opcionalmente los componentes restantes una capa de matriz. En un sistema de este tipo, la capa de matriz controla la liberación del principio activo desde el STT.

En un STT de tipo reservorio, el principio activo está presente en un reservorio de líquido. En un sistema de este tipo, la liberación del principio activo se controla preferiblemente mediante una membrana de control de velocidad. En particular, el reservorio está sellado entre la capa de respaldo y la membrana de control de velocidad. Además, el STT de tipo reservorio normalmente comprende adicionalmente una capa en contacto con la piel, en la que la capa de reservorio y la capa en contacto con la piel pueden estar separadas por la membrana de control de velocidad. Una ventaja del STT de tipo reservorio es la alta utilización de principio activo debido al reservorio a menudo sobresaturado. Sin embargo, en caso de daño del reservorio, puede producirse una absorción rápida de dosis.

Un STT de microrreservorio se considera en la técnica una forma mixta del STT de tipo matriz y el STT de tipo reservorio y se diferencia de un STT de tipo matriz monofásico homogéneo y un STT de tipo reservorio en el concepto de transporte de principio activo y suministro de principio activo. Un STT de microrreservorio comprende al menos dos fases, a saber, una fase interna dispersa y una fase externa que rodea los depósitos de fase interna. Una solubilidad limitada de la fase interna en la fase externa es un requisito previo para proporcionar tal estructura bifásica. Los STT de microrreservorio se caracterizan generalmente por una utilización mejorada del principio activo en comparación con los STT de tipo matriz, ya que el principio activo contenido en la fase interna sólo se disuelve ligeramente en la fase externa, lo que respalda la ambición de desplazarse del sistema de microrreservorio hacia la piel. Un problema actual del STT de microrreservorio es la insuficiente estabilización de la estructura bifásica, en particular durante el procedimiento de fabricación del STT.

Por ejemplo, una composición bifásica que va a recubrirse se prepara normalmente por lotes y luego se almacena durante algún tiempo hasta que el aparato de recubrimiento esté listo para recubrir la composición. El tiempo entre la preparación de la composición y el recubrimiento de la composición en una rutina de producción normal puede ser casi cero, si después de mezclar la composición se transferirá a la estación de recubrimiento y se recubre directamente y puede ser de hasta varios días, por ejemplo, de cuatro a seis días, para almacenar la composición durante el tiempo de fallo del aparato de recubrimiento o un fin de semana u otros motivos para la interrupción del procedimiento de recubrimiento. Una vez preparada la composición bifásica en la etapa de mezclado, el sistema tiende a una separación de fases. Los depósitos de fase interna tienden a fusionarse y los depósitos más grandes formados pueden sedimentar durante el almacenamiento.

Adicionalmente, durante el procedimiento de recubrimiento, actúan fuerzas de cizallamiento sobre la composición de recubrimiento bifásica dando como resultado una fuerte coalescencia de la fase interna y una distribución descontrolada de los depósitos de fase interna fusionados dentro de la composición de recubrimiento y en la capa de matriz bifásica final.

Sin desear vincularse a ninguna teoría, se cree que el tamaño y la distribución del tamaño de los depósitos influye en la liberación del principio activo desde el STT. Los depósitos grandes liberan el principio activo demasiado rápido y proporcionan un alto suministro de principio activo no deseado al comienzo del periodo de dosificación (también conocido como "estallido de fármaco") y un fallo del sistema durante periodos de dosificación más largos puesto que la pérdida del principio activo al comienzo conducirá a una pérdida de fuerza impulsora más adelante en el periodo de dosificación. Por tanto, la permeación del principio activo no es predecible y puede ser demasiado rápida, no suficientemente larga y no suficientemente continua.

Por tanto, existe la necesidad de controlar suficientemente el tamaño y la distribución de tamaño de los depósitos. En particular, debe impedirse la fusión de los depósitos durante el tiempo de almacenamiento entre el mezclado y el recubrimiento y durante el procedimiento de recubrimiento.

Para reducir el tamaño inicial de los depósitos (gotas) en la composición de recubrimiento bifásica, puede homogeneizarse la composición. Sin embargo, puede observarse la coalescencia de la fase interna durante el almacenamiento de la composición de recubrimiento bifásica y, en particular, bajo tensión de cizallamiento durante el procedimiento de recubrimiento.

El documento WO 2014/195352 se refiere a un STT de microrreservorio para la administración transdérmica de buprenorfina y muestra que pueden controlarse la fusión de los depósitos y el aumento de tamaño correspondiente de los depósitos mediante el uso de una sustancia de aumento de la viscosidad. Se afirma que la sustancia de aumento de la viscosidad aumenta la viscosidad de los depósitos (fase interna) dentro de la disolución de adhesivo (fase externa) durante la producción y dentro de la matriz adhesiva (fase externa) durante el almacenamiento de la capa que contiene buprenorfina secada.

Se afirma en el documento WO 2014/195352 que es necesario un aparato de recubrimiento por rodillos para proporcionar la ampliación a escala necesaria y la precisión de recubrimiento necesaria para la producción a escala comercial. La fuerza de cizallamiento aplicada a la mezcla de recubrimiento durante el recubrimiento en un aparato de recubrimiento por rodillos es diferente y mayor que en una técnica de recubrimiento a escala de laboratorio como cuando se usa el aparato de recubrimiento Erichsen. La fuerza de cizallamiento en un aparato de recubrimiento por rodillos provoca una fusión adicional de los depósitos. Aunque se demostró que la sustancia de aumento de la viscosidad tiene un efecto estabilizador sobre el sistema bifásico, los depósitos de la capa de matriz todavía están sujetos a un cierto aumento de tamaño con altas fuerzas de cizallamiento, como las fuerzas de cizallamiento que se aplican durante la preparación del capa de matriz bifásica usando un aparato de recubrimiento por rodillos. El documento WO 2014/079573 se refiere a un STT de tipo microrreservorio que comprende una capa de matriz que contiene un adhesivo de silicona, una disolución etanólica de rotigotina y PVP. Por tanto, sigue siendo deseable impedir los depósitos se fusionen, en particular, durante el procedimiento de fabricación de un sistema bifásico, particularmente durante el procedimiento de recubrimiento.

Dado que la tolerancia a una variabilidad en la liberación de principio activo es muy limitada en vista de una posible sobredosificación o infradosificación y una posible irritación de la piel, por ejemplo, provocada por una liberación excesiva de principio activo al comienzo del periodo de aplicación, la variabilidad del STT de microrreservorio debe controlarse suficientemente.

Por tanto, existe una necesidad en la técnica de un STT de microrreservorio mejorado.

Objetos y sumario de la invención

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un STT de microrreservorio para la administración transdérmica de un principio activo con una estabilidad mejorada de la capa de matriz bifásica.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un STT de microrreservorio para la administración transdérmica de un principio activo con una resistencia mejorada a las fuerzas de cizallamiento.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un microrreservorio de STT para la administración transdérmica de un principio activo con una liberación mejorada del principio activo.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un microrreservorio de STT para la administración transdérmica de un principio activo con un suministro de principio activo más constante y continuo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un microrreservorio de STT para la administración transdérmica de un principio activo con una alta utilización de principio activo, es decir un STT, que no requiere una gran cantidad en exceso del principio activo para proporcionar una cantidad adecuada de principio activo. propiedades de suministro del principio activo durante un periodo de administración a la piel de un paciente durante al menos 1 día (24 horas), durante al menos 3 días (72 horas) o aproximadamente 7 días (168 horas).

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado de fabricación de un STT de microrreservorio.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una reproducibilidad mejorada en el procedimiento de fabricación de un STT de microrreservorio.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención mejorar las propiedades de almacenamiento de una composición bifásica.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención controlar el tamaño de los depósitos de fase interna de una composición bifásica.

5 Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención impedir un aumento de tamaño de los depósitos de fase interna de una composición bifásica durante el procedimiento de fabricación de un STT.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una resistencia mejorada de la fase interna de una composición bifásica a la coalescencia.

10 Estos y otros objetos se logran mediante la presente invención que, según un aspecto, se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de un principio activo que comprende una estructura estratificada que contiene principio activo, comprendiendo la estructura estratificada que contiene principio activo A) una capa de respaldo, y B) una capa de matriz bifásica, teniendo la capa de matriz bifásica a) una fase externa continua que tiene una composición que comprende del 70 al 100% en peso de al menos un
15 polímero, b) una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende el principio activo y un agente de disolución (por ejemplo, ácido carboxílico) para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna, en el que la fase interna discontinua forma depósitos dispersos en la fase externa continua, y c) un emulsionante en una cantidad del 0,1 al 20% en peso basado en la capa de matriz bifásica, en el que el emulsionante se selecciona de un grupo que
20 consiste en emulsionante que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso igual de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el
25 tubo de ensayo.

Según un aspecto específico, la invención se refiere al uso de un emulsionante basado en polisiloxano en un sistema terapéutico transdérmico con una capa de matriz bifásica que contiene principio activo que tiene una fase interna discontinua y una fase externa continua para controlar el tamaño de esfera máximo de la fase
30 interna discontinua de la capa de matriz bifásica.

Según un aspecto específico, la invención se refiere al uso de un emulsionante seleccionado del grupo que consiste en un emulsionante basado en poliisobutileno, un emulsionante basado en aceite de ricino etoxilado y un emulsionante basado en poloxámero en un sistema terapéutico transdérmico con una capa de matriz bifásica que contiene principio activo que tiene una fase interna discontinua y una fase externa continua para controlar el
35 tamaño de esfera máximo de la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.

Según un aspecto específico, la invención se refiere a un método de estabilización de una mezcla de recubrimiento bifásica que comprende una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende un principio activo y un agente de disolución (por ejemplo, ácido carboxílico) para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna, formando la fase interna depósitos dispersos en una fase externa continua que comprende un polímero, mezclando la mezcla de recubrimiento bifásica con un emulsionante que se selecciona de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso
40 igual de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el
45 tubo de ensayo.

Según un aspecto específico, la invención se refiere a un método de fabricación de una capa de matriz bifásica que comprende las etapas de: (1) preparar una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada según el párrafo anterior, (2) recubrir la mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada sobre una película en una cantidad que proporcione un peso por área deseado, (3) evaporar los disolventes para proporcionar una capa de matriz
50 bifásica con el peso por área deseado.

Según un aspecto específico, la invención se refiere a un método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico según la presente invención, que comprende las etapas de: (1) proporcionar una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada que comprende (a) un polímero, (b) un principio activo, (c) un agente de disolución para el principio activo, (d) un emulsionante, (e) un disolvente, (f) opcionalmente una sustancia de aumento de la viscosidad, (2) recubrir la mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada sobre una película en una cantidad que proporcione un peso por área deseado, (3) evaporar los disolventes para proporcionar una capa de matriz bifásica con el peso por área deseado, (4) laminar la capa de matriz bifásica a una capa de respaldo para proporcionar una estructura estratificada que contiene principio activo, (5) opcionalmente laminar la estructura estratificada que contiene principio activo a una capa en contacto con la piel adicional, (6) opcionalmente perforar los sistemas individuales de la estructura estratificada autoadhesiva que contiene buprenorfina con el área de
60
65

liberación deseada, y (7) opcionalmente adherir a los sistemas individuales una estructura estratificada autoadhesiva libre de agente activo que también comprende una capa de respaldo y una capa de adhesivo sensible a la presión libre de principio activo y que es más grande que los sistemas individuales de estructura estratificada autoadhesiva que contiene buprenorfina.

5

Definiciones

Dentro del significado de esta invención, el término “sistema terapéutico transdérmico” (STT) se refiere a un sistema mediante el cual el principio activo (por ejemplo, buprenorfina o diclofenaco) se administra mediante suministro transdérmico, por ejemplo, en el área local que va a tratarse o en la circulación sistémica y se refiere a la unidad de dosificación individual completa que se aplica, después de retirar un revestimiento desprendible presente opcionalmente, a la piel de un paciente, y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de principio activo en una estructura estratificada que contiene principio activo y opcionalmente una capa superpuesta de adhesivo adicional en la parte superior de la estructura estratificada que contiene principio activo. La estructura estratificada que contiene principio activo puede estar ubicada en un revestimiento desprendible (una capa protectora separable), por lo que el STT puede comprender además un revestimiento desprendible. Dentro del significado de esta invención, el término “STT” se refiere en particular a sistemas que proporcionan una administración transdérmica, excluyendo la administración activa, por ejemplo, mediante iontoforesis o microporación. Los sistemas terapéuticos transdérmicos también pueden denominarse sistemas de administración transdérmica de fármacos (SATF) o sistemas de administración transdérmica (SAT).

Los STT que tienen una capa de matriz bifásica según esta invención también se conocen como “STT de microrreservorio”.

Dentro del significado de esta invención, el término “estructura estratificada que contiene principio activo” se refiere a la estructura estratificada que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo y comprende una capa de respaldo y al menos una capa de matriz bifásica. Preferiblemente, la estructura estratificada que contiene principio activo es una estructura estratificada autoadhesiva que contiene principio activo. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de principio activo en el STT suficiente para proporcionar un tratamiento, si el STT lo administra a un paciente, tal como a modo de ejemplo el tratamiento del dolor. Un STT contiene generalmente más agente activo en el sistema de lo que se proporciona de hecho a la piel y el área local que va a tratarse o la circulación sistémica. Esta cantidad en exceso de principio activo suele ser necesaria para proporcionar suficiente fuerza impulsora para el suministro desde el STT al área local que va a tratarse o la circulación sistémica.

35

Dentro del significado de esta invención, los términos “agente activo”, “principio activo” y similares (tales como a modo de ejemplo, el término “buprenorfina” o “diclofenaco”), se refieren al principio activo (tal como por ejemplo buprenorfina o diclofenaco) en cualquier forma química y morfológica y estado físico farmacéuticamente aceptables. Estas formas incluyen, sin limitación, el principio activo en su forma de base libre/ácido libre, forma protonada o parcialmente protonada del principio activo, sus sales, cocristales y, en particular, sales de adición de ácido/base formadas mediante la adición de un ácido/base inorgánico u orgánico tales como a modo de ejemplo clorhidrato de buprenorfina o maleato de buprenorfina, solvatos, hidratos, clatratos, complejos, etcétera, así como principios activos en forma de partículas que pueden ser micronizadas, cristalinas y/o amorfas, y cualquier mezcla de las formas mencionadas anteriormente. En la presente invención, el principio activo forma una disolución con el agente de disolución en la fase interna de una capa de matriz bifásica. No obstante, el principio activo puede estar disperso en parte en la fase externa de la capa de matriz bifásica.

Cuando se menciona que el principio activo se usa en una forma particular en la fabricación del STT, esto no excluye las interacciones entre esta forma del agente activo y otros componentes de la estructura estratificada que contiene principio activo, por ejemplo, formación de sal o complejación, en el STT final. Esto significa que, incluso si el principio activo se incluye en su forma de base/ácido libre, puede estar presente en el STT final en forma protonada o parcialmente protonada/ o desprotonada o parcialmente desprotonada o en forma de una sal de adición de ácido, o, si se incluye en forma de sal, partes del mismo pueden estar presentes como base libre en el STT final.

55

El material de partida del principio activo incluido en el STT durante la fabricación del STT puede estar en forma de partículas y/o disuelto. El principio activo puede estar presente, por ejemplo, en la estructura estratificada que contiene principio activo en forma de partículas y/o disuelto.

Dentro del significado de esta invención, el término “partículas” se refiere a un material particulado sólido que comprende partículas individuales, cuyas dimensiones son despreciables en comparación con el material. En particular, las partículas son sólidos, incluyendo sólidos plásticos/deformables, incluyendo materiales amorfos y cristalinos.

Dentro del significado de esta invención, el término “depósito” tal como se usa en referencia a “depósitos dispersos” se refiere a áreas distinguibles, por ejemplo distinguibles visualmente, dentro de la capa de matriz

bifásica. Dichos depósitos son, por ejemplo, gotas y esferas. Dentro del significado de esta invención, el término gotas se usa preferiblemente para los depósitos en la composición de recubrimiento bifásica y el término esferas se usa preferiblemente para los depósitos en la capa de matriz bifásica. Los depósitos pueden identificarse mediante el uso de un microscopio. Los tamaños de los depósitos pueden determinarse mediante una medición por microscopía óptica (por ejemplo, mediante un microscopio Leica MZ16 que incluye una cámara, por ejemplo Leica DSC320) tomando imágenes de la capa de matriz bifásica en diferentes posiciones con un factor de intensificación de entre 10 y 400 veces, dependiendo del límite de detección requerido. Mediante el uso de software de análisis de imágenes, pueden determinarse los tamaños de los depósitos.

Dentro del significado de esta invención, el tamaño de los depósitos se refiere al diámetro de los depósitos medido usando una imagen microscópica de la capa de matriz bifásica.

Dentro del significado de esta invención, el término “capa de matriz” se refiere a una capa que contiene el principio activo y que proporciona el área de liberación. La capa de matriz del STT según esta invención es bifásica, es decir, una capa de matriz bifásica, que tiene una fase externa continua que comprende del 70 al 100% en peso de al menos un polímero y una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende el principio activo y un agente de disolución para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna. Si al menos un polímero en la fase externa continua es un polímero adhesivo sensible a la presión, la capa de matriz bifásica también puede representar la capa de adhesivo del STT, de modo que no esté presente ninguna capa en contacto con la piel adicional. Alternativamente, puede estar presente una capa en contacto con la piel adicional como capa de adhesivo y/o se proporciona una capa superpuesta de adhesivo. La capa en contacto con la piel adicional se fabrica normalmente de manera que esté libre de principio activo. Sin embargo, debido al gradiente de concentración, el principio activo migrará desde la capa de matriz bifásica a la capa en contacto con la piel adicional a lo largo del tiempo, hasta que se alcance un equilibrio. La capa en contacto con la piel adicional puede estar presente en la capa de matriz bifásica o separada de la capa de matriz bifásica por una membrana, preferiblemente una membrana de control de velocidad. Preferiblemente, la capa de matriz bifásica tiene suficientes propiedades adhesivas, es decir, es autoadhesiva, de modo que no está presente ninguna capa en contacto con la piel adicional.

Preferiblemente, la capa de matriz bifásica según la invención se obtiene después de recubrir y secar la composición de recubrimiento que contiene disolvente tal como se describe en el presente documento (capa de matriz basada en disolvente). Una capa de matriz basada en disolvente de este tipo también puede describirse como capa de matriz bifásica secada. Alternativamente, se obtiene una capa de matriz bifásica después de recubrimiento en estado fundido y enfriamiento (capa de matriz basada en fusión en caliente). La capa de matriz bifásica según la invención es preferiblemente una capa bifásica secada. La capa de matriz bifásica (que contiene principio activo) también puede fabricarse laminando dos o más de tales capas solidificadas (por ejemplo, capas secadas o enfriadas) de la misma composición para proporcionar el peso por área deseado.

Dentro del significado de esta invención, el término “adhesivo sensible a la presión” (también abreviado como “PSA” por sus siglas en inglés) se refiere a un material que se adhiere, en particular, con la presión de los dedos, es pegajoso de manera permanente, ejerce una intensa fuerza de retención y debe poder retirarse de superficies lisas sin dejar residuos. Una capa de adhesivo sensible a la presión, cuando está en contacto con la piel, es “autoadhesiva”, es decir, proporciona adhesión a la piel de modo que normalmente no se necesita más ayuda para la fijación sobre la piel. Una estructura estratificada “autoadhesiva” incluye una capa de adhesivo sensible a la presión para el contacto con la piel que puede proporcionarse en forma de una capa de matriz bifásica de adhesivo sensible a la presión o en forma de una capa adicional, es decir, una capa en contacto con la piel de adhesivo sensible a la presión. Todavía puede emplearse una capa de adhesivo para avanzar en la adhesión. Las propiedades adhesivas sensibles a la presión de un adhesivo sensible a la presión dependen del polímero o de la composición polimérica usado.

Dentro del significado de esta invención, el término “capa en contacto con la piel” se refiere a la capa incluida en la estructura estratificada que contiene principio activo que va a estar en contacto directo con la piel del paciente durante la administración. Esta puede ser la capa de matriz bifásica. Cuando el STT comprende una capa en contacto con la piel adicional, las otras capas de la estructura estratificada que contiene principio activo no entran en contacto con la piel y no tienen necesariamente propiedades autoadhesivas. Tal como se ha señalado anteriormente, una capa en contacto con la piel adicional unida a la capa de matriz bifásica puede absorber a lo largo del tiempo partes del principio activo. Puede usarse una capa en contacto con la piel adicional para potenciar la adherencia. Los tamaños de una capa en contacto con la piel adicional y la capa de matriz bifásica suelen ser coextensivos y corresponden al área de liberación. Sin embargo, el área de la capa en contacto con la piel adicional también puede ser mayor que el área de la capa de matriz bifásica. En tal caso, el área de liberación todavía se refiere al área de la capa de matriz bifásica.

Dentro del significado de esta invención, el término “peso por área” se refiere al peso de una capa específica, por ejemplo de la capa de matriz bifásica, después del recubrimiento y secado o después del recubrimiento en estado fundido y enfriamiento, expresada en g/m². Los valores de peso por área están sujetos a una tolerancia

de $\pm 10\%$, preferiblemente $\pm 7,5\%$, debido a la variabilidad de fabricación.

Si no se indica lo contrario, “%” se refiere al % en peso.

5 Dentro del significado de esta invención, el término “polímero” se refiere a cualquier sustancia que consiste en las denominadas unidades de repetición obtenidas polimerizando uno o más monómeros, e incluye homopolímeros que consisten en un tipo de monómero y copolímeros que consisten en dos o más tipos de monómeros. Los polímeros pueden tener cualquier arquitectura tal como polímeros lineales, polímero en estrella, polímeros en peine, polímeros en cepillo, de cualquier disposición de monómeros en el caso de copolímeros, por ejemplo, copolímeros alternantes, al azar, de bloque, o polímeros de injerto. El peso molecular mínimo varía dependiendo del tipo de polímero y lo conoce el experto. Los polímeros pueden tener, por ejemplo, un peso molecular superior a 2000, preferiblemente superior a 5000 y más preferiblemente superior a 10.000 Dalton. De manera correspondiente, los compuestos con un peso molecular por debajo de 2000, preferiblemente por debajo de 5000 o más preferiblemente por debajo de 10.000 Dalton se denominan habitualmente oligómeros.

15 Dentro del significado de esta invención, el término “capa superpuesta adhesiva” se refiere a una estructura estratificada autoadhesiva que está libre de principio activo y tiene un área más grande que la estructura que contiene principio activo y proporciona un área adicional que se adhiere a la piel, pero no un área de liberación del principio activo. De ese modo, potencia las propiedades adhesivas generales del STT. La capa superpuesta adhesiva comprende una capa de respaldo que puede proporcionar propiedades oclusivas o no oclusivas y una capa de adhesivo. Preferiblemente, la capa de respaldo de la capa superpuesta adhesiva proporciona propiedades no oclusivas.

25 Dentro del significado de esta invención, el término “capa de respaldo” se refiere a una capa que soporta la capa de matriz bifásica o forma el respaldo de la capa superpuesta adhesiva. Al menos una capa de respaldo en el STT y generalmente la capa de respaldo de la capa de matriz bifásica es sustancialmente impermeable al principio activo contenido en la capa durante el periodo de almacenamiento y administración y, por tanto, impide la pérdida activa o la contaminación cruzada según los requisitos reglamentarios. Preferiblemente, la capa de respaldo también es oclusiva, lo que significa que es sustancialmente impermeable al agua y al vapor de agua.

30 Los materiales adecuados para una capa de respaldo incluyen poli(tereftalato de etileno) (PET), polietileno (PE), copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), poliuretanos, y mezclas de los mismos. Por tanto, las capas de soporte adecuadas son, por ejemplo, materiales laminados de PET, materiales laminados de EVA-PET y materiales laminados de PE-PET. También son adecuados los materiales de soporte tejidos o no tejidos.

35 El STT según la presente invención puede caracterizarse por determinados parámetros medidos en una prueba de permeación en la piel *in vitro*.

40 En general, la prueba de permeación en la piel *in vitro* se realiza en una celda de difusión de Franz, con piel humana o animal y preferiblemente con piel humana cortada con dermatomo de espesor parcial con un grosor de desde 200 μm hasta 800 μm y una epidermis intacta, y con tampón fosfato pH 5,5 ó 7,4 como medio receptor (32°C con azida en solución salina al 0,1%) con o sin la adición de un máximo del 40% en volumen de disolvente orgánico, por ejemplo etanol, acetonitrilo, isopropanol, dipropilenglicol, PEG 400, de modo que un medio receptor pueda contener, por ejemplo, el 60% en volumen de tampón fosfato pH 5,5, el 30% en volumen de dipropilenglicol y el 10% en volumen de acetonitrilo.

45 Cuando no se indique de otro modo, la prueba de permeación en la piel *in vitro* se realiza con piel humana cortada con dermatomo de espesor parcial con un grosor de 800 μm y una epidermis intacta, y con tampón fosfato pH 5,5 como medio receptor (32°C con azida en solución salina al 0,1%). La cantidad de agente activo que ha permeado al medio receptor se determina a intervalos regulares usando un método de HPLC validado con un detector fotométrico de UV tomando un volumen de muestra. El medio receptor se reemplaza completa o parcialmente por medio nuevo cuando se toma el volumen de muestra, y la cantidad medida de agente activo que ha permeado se relaciona con la cantidad permeada entre los dos últimos puntos de muestreo y no con la cantidad total permeada hasta el momento.

55 Por tanto, dentro del significado de esta invención, el parámetro “cantidad permeada” se proporciona en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y se refiere a la cantidad de agente activo que ha permeado en un intervalo de muestreo en cierto tiempo transcurrido. Por ejemplo, en una prueba de permeación *in vitro* tal como se describió anteriormente, en la que la cantidad de agente activo que ha permeado al medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “cantidad permeada” de agente activo puede administrarse, por ejemplo, para el intervalo de muestreo desde la hora 8 hasta la hora 12 y corresponde a la medición en la hora 12, en la que el medio receptor se ha cambiado completamente en la hora 8.

65 La cantidad permeada también puede facilitarse como una “cantidad permeada acumulada”, correspondiente a la cantidad acumulada de agente activo que ha permeado en un cierto punto en el tiempo. Por ejemplo, en una prueba de permeación *in vitro* tal como se describió anteriormente, en la que la cantidad de agente activo que ha permeado al medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “cantidad permeada

acumulada" de agente activo en la hora 12 corresponde a la suma de las cantidades permeadas desde la hora 0 hasta la hora 2, de la hora 2 a la hora 4, de la hora 4 a la hora 8 y de la hora 8 a la hora 12.

Dentro del significado de esta invención, el parámetro "tasa de permeación en la piel" para un cierto intervalo de muestreo en cierto tiempo transcurrido se proporciona en $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ y se calcula a partir de la cantidad permeada en dicho intervalo de muestreo medido mediante una prueba de permeación *in vitro* tal como se describió anteriormente en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, dividida entre las horas de dicho intervalo de muestreo. Por ejemplo la tasa de permeación de la piel en una prueba de permeación *in vitro* tal como se describió anteriormente, en la que se ha medido la cantidad de agente activo que ha permeado al medio receptor, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "tasa de permeación en la piel" en la hora 12 se calcula como la cantidad permeada en el intervalo de muestreo desde la hora 8 hasta la hora 12 dividida entre 4 horas.

Puede calcularse una "tasa de permeación en la piel acumulada" a partir de la cantidad permeada acumulada respectiva dividiendo la cantidad permeada acumulada entre el tiempo transcurrido. Por ejemplo en una prueba de permeación *in vitro* tal como se describió anteriormente, en la que la cantidad de agente activo que ha permeado al medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "tasa de permeación en la piel acumulada" en la hora 12 se calcula como la cantidad permeada acumulada para la hora 12 (véase anteriormente) dividida entre 12 horas.

Dentro del significado de esta invención, los parámetros anteriores "cantidad permeada" y "tasa de permeación en la piel" (así como "cantidad permeada acumulada" y "tasa de permeación en la piel acumulada") se refieren a valores medios calculados a partir de al menos 3 experimentos de prueba de permeación *in vitro*. Cuando no se indique de otro modo, la desviación estándar (D.E.) de estos valores medios se refiere a una desviación estándar muestral corregida, calculada mediante la fórmula:

$$D.E. = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

en la que n es el tamaño de muestra, $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ son los valores observados y $\bar{x}$ es el valor medio de los valores observados.

Para permitir una comparación de los valores medios absolutos entre los estudios, puede usarse como patrón interno una formulación de referencia que incluya el mismo principio activo. Por ejemplo, para un sistema de administración de diclofenaco, puede usarse como patrón interno el producto comercial de referencia parche de Voltaren® y para un sistema de administración de buprenorfina, el producto comercial de referencia Norspan®, o en el futuro cualquier producto comercial basado en estos sistemas. Puede usarse una comparación de los valores, por ejemplo la media acumulada de los productos de referencia respectivos en el estudio anterior y posterior para obtener un factor de corrección para tener en cuenta las diferencias de un estudio a otro.

Dentro del significado de esta invención, el término "periodo de tiempo prolongado" se refiere a un periodo de al menos o aproximadamente 24 h, al menos o aproximadamente 48 h, al menos o aproximadamente 84 h, al menos o aproximadamente 168 h, al menos o aproximadamente 1 día, al menos o aproximadamente 3,5 días, o al menos o aproximadamente 7 días, o a un periodo de aproximadamente 24 h a aproximadamente 168 h o de 1 a 7 día(s), o de aproximadamente 24 h a aproximadamente 84 h o de 1 a 3,5 día(s).

Dentro del significado de esta invención, el término "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura no modificada que se encuentra en el interior del laboratorio en el que se realizan los experimentos y normalmente se encuentra entre 15 y 35°C, preferiblemente entre 18 y 25°C aproximadamente.

Dentro del significado de esta 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 recibe tratamiento preventivo o profiláctico para una afección, o al que se le ha diagnosticado con una afección que debe tratarse.

Dentro del significado de esta invención, los términos "composición de recubrimiento" y "mezcla de recubrimiento" se refieren a una composición que comprende todos los componentes de la capa de matriz en un disolvente, que puede recubrirse sobre la capa de respaldo o el revestimiento desprendible para formar la capa de matriz tras secado.

Dentro del significado de esta invención, el término "composición de adhesivo sensible a la presión" se refiere a un adhesivo sensible a la presión al menos en mezcla con un disolvente (por ejemplo, n-heptano o acetato de etilo).

Dentro del significado de esta invención, el término “disolver” se refiere al procedimiento de obtención de una disolución, que es transparente y no contiene partículas, visible a simple vista.

- 5 Dentro del significado de esta invención, el término “disolvente” se refiere a cualquier sustancia líquida, que es preferiblemente un líquido orgánico volátil tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, hexano, n-heptano, tolueno y mezclas de los mismos. El término “agente de disolución para el principio activo” debe distinguirse del mismo porque se refiere únicamente a un disolvente que puede solubilizar el principio activo y con el que es posible dispersar la mezcla principio activo-disolvente en forma de
10 pequeños depósitos (por ejemplo, gotas) en una capa de matriz preparada basándose en polímeros.

Breve descripción de los dibujos

- 15 La figura 1A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene diclofenaco del ejemplo comparativo 1.
La figura 1B representa la capa de matriz bifásica que contiene diclofenaco del ejemplo comparativo 1.
La figura 2A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene diclofenaco del ejemplo comparativo 2.
20 La figura 2B representa la capa de matriz bifásica que contiene diclofenaco del ejemplo comparativo 2.
La figura 3A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene diclofenaco del ejemplo 1.
La figura 3B representa la capa de matriz bifásica que contiene diclofenaco del ejemplo 1.
25 La figura 4A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene diclofenaco del ejemplo 2.
La figura 4B representa la capa de matriz bifásica que contiene diclofenaco del ejemplo 2.
30 La figura 5A representa la cantidad permeada acumulada del parche de Voltaren®, el ejemplo comparativo 2 y el ejemplo 2 a lo largo de un intervalo de tiempo de 96 horas.
La figura 5B representa la tasa de permeación en la piel del parche de Voltaren®, el ejemplo comparativo 2 y el ejemplo 2 a lo largo de un intervalo de tiempo de 96 horas.
35 La figura 6A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo comparativo 3.
La figura 6B representa la capa de matriz bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo comparativo 3.
40 La figura 7A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo 4.
La figura 7B representa la capa de matriz bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo 4.
45 La figura 8A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo 5.
La figura 8B representa la capa de matriz bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo 5.
La figura 9A representa la cantidad permeada acumulada de Norspan®, el ejemplo comparativo 3, el ejemplo 4 y el ejemplo 5 a lo largo de un intervalo de tiempo de 168 horas.
50 La figura 9B representa la tasa de permeación en la piel de Norspan®, el ejemplo comparativo 3, el ejemplo 4 y el ejemplo 5 a lo largo de un intervalo de tiempo de 168 horas.
55 La figura 10A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo 7.
La figura 10B representa la capa de matriz bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo 7.
La figura 11A representa la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo 8.
60 La figura 11B representa la capa de matriz bifásica que contiene buprenorfina del ejemplo 8.
La figura 12A representa la cantidad acumulada de permeación del ejemplo comparativo 3, el ejemplo 7 y el ejemplo 8 a lo largo de un intervalo de 168 horas.
65 La figura 12B representa la tasa de permeación en la piel del ejemplo comparativo 3, el ejemplo 7 y el ejemplo 8

a lo largo de un intervalo de 168 horas.

El ejemplo 13A representa los resultados de la prueba de combinación según los ejemplos 10a a 10h.

5 El ejemplo 13B representa los resultados de la prueba de combinación según los ejemplos 10i a 10r.

Descripción detallada

Estructura de stt

10

Según una determinada realización de la invención, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de un principio activo comprende una estructura estratificada que contiene principio activo, comprendiendo la estructura estratificada que contiene principio activo

15

A) una capa de respaldo, y

B) una capa de matriz bifásica, teniendo la capa de matriz bifásica

20

a) una fase externa continua que tiene una composición que comprende del 70 al 100% en peso de al menos un polímero,

b) una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende el principio activo y un agente de disolución para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna,

25

en el que la fase interna discontinua forma depósitos dispersos en la fase externa continua, y

c) un emulsionante en una cantidad del 0,1 al 20% en peso basado en la capa de matriz bifásica.

30

Los emulsionantes adecuados se seleccionan de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso igual de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el tubo de ensayo.

35

Sin desear vincularse a ninguna teoría, se cree que el emulsionante estabiliza la estructura bifásica (la fase interna dispersa en la fase externa) durante la producción y durante el almacenamiento del STT, en particular, durante el procedimiento de fabricación de la capa de matriz bifásica cuando se aplican fuerzas de cizallamiento. Debido a una distribución de tamaño más homogénea de los depósitos de fase interna, aumenta la resistencia a la coalescencia y no aumenta significativamente el diámetro de los depósitos.

40

Según una determinada realización de la presente invención, la capa de matriz bifásica es la capa en contacto con la piel del STT.

45

Según otra determinada realización de la presente invención, puede estar presente una membrana de control de velocidad adicional y/o una capa en contacto con la piel adicional (libre de principio activo o que la contenga).

50

Según determinadas realizaciones de la invención, el STT comprende además de la estructura estratificada autoadhesiva que contiene principio activo unida a la misma, una estructura estratificada autoadhesiva libre de principio activo más grande, por ejemplo, un adhesivo periférico o una capa superpuesta adhesiva, para potenciar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transdérmico general. Dicha estructura estratificada autoadhesiva libre de principio activo también comprende una capa de respaldo. En determinadas realizaciones, esta capa adicional es de color beige. El área de dicha segunda estructura estratificada autoadhesiva libre de principio activo se añade al tamaño total del STT pero no se añade al área de liberación. El adhesivo sensible a la presión en las estructuras de capa autoadhesiva que contiene principio activo y libre de principio activo puede ser el mismo o diferente.

55

60

Según la invención, la estructura estratificada que contiene principio activo comprende una capa de respaldo y una capa de matriz bifásica que contiene principio activo. En una determinada realización, la estructura estratificada que contiene principio activo consiste en estos dos elementos.

65

En una realización preferida de la presente invención, la estructura estratificada que contiene principio activo es una estructura estratificada autoadhesiva que contiene principio activo, que comprende una capa de respaldo y una capa de matriz bifásica de adhesivo sensible a la presión (que contiene principio activo). La estructura estratificada que contiene principio activo puede comprender además una capa en contacto con la piel adicional.

Capa de matriz bifásica

- 5 La capa de matriz bifásica del STT según esta invención contiene depósitos dispersos de una fase interna en una fase externa continua, y un emulsionante.
- Según la invención, la fase externa continua de la capa bifásica que contiene principio activo es una composición que comprende del 70% al 100% en peso de al menos un polímero.
- 10 Según la invención, la fase interna discontinua es una composición que comprende el principio activo y un agente de disolución para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna.
- 15 Según la invención, el emulsionante está contenido en la capa de matriz bifásica en una cantidad del 0,1 al 20% en peso y se selecciona de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso igual de la composición de la fase externa continua del sistema bifásico durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el tubo de ensayo.
- 20 En una realización preferida de la presente invención, el emulsionante está contenido en una cantidad del 0,1 a menos del 20%, o del 0,5 al 10%, del 0,5 al 8% o del 0,5 al 5% en peso basado en la capa de matriz bifásica.
- 25 El principio activo puede estar contenido en una cantidad de desde el 1 hasta el 30%, preferiblemente en una cantidad de desde el 1 hasta el 15%, más preferiblemente en una cantidad de desde el 2 hasta el 12% en peso basado en la capa de matriz bifásica.
- 30 El principio activo también puede estar contenido en una cantidad de desde 0,1 hasta 5 mg/cm², preferiblemente en una cantidad de desde 0,5 hasta 1,5 mg/cm², más preferiblemente en una cantidad de desde 3 hasta 5 mg/cm² basado en la capa de matriz bifásica.
- 35 El agente de disolución para el principio activo está presente en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna. Por tanto, la cantidad de agente de disolución para el principio activo contenida en la capa de matriz bifásica depende del principio activo y del agente de disolución.
- 40 En una realización preferida de la presente invención, el agente de disolución para el principio activo está contenido en una cantidad de desde el 2 hasta el 20%, preferiblemente en una cantidad de desde el 5 hasta el 15%, más preferiblemente en una cantidad de desde el 6 hasta el 12% en peso basado en la capa de matriz bifásica.
- 45 En una realización preferida de la presente invención, el agente de disolución para el principio activo se selecciona del grupo que consiste en ácidos carboxílicos (por ejemplo, C₃ a C₂₄), alcoholes de cadena larga con más de cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₅ a C₂₆), éteres de polioxietileno de alcoholes grasos, ésteres de cadena larga con más de cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₅ a C₂₆), o mezclas de los mismos.
- 50 En una realización preferida de la presente invención, el agente de disolución para el principio activo se selecciona del grupo que consiste en ácidos carboxílicos (por ejemplo, C₃ a C₂₄), alcoholes de cadena larga con más de cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₅ a C₂₆), alcoholes grasos, éteres de polioxietileno de alcoholes grasos, ésteres de cadena larga con más de cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₅ a C₂₆), ésteres de ácidos grasos o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el principio activo está en disolución en un ácido carboxílico para formar una mezcla principio activo-ácido carboxílico en la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.
- 55 En una realización preferida de la presente invención, el agente de disolución para el principio activo se selecciona del grupo que consiste en ácidos carboxílicos, alcoholes grasos, éteres de polioxietileno de alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el principio activo está en disolución en un ácido carboxílico para formar una mezcla principio activo-ácido carboxílico en la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.
- 60 Los ácidos carboxílicos adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácidos carboxílicos C₃ a C₂₄ que incluyen ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico, y mezclas de los mismos.
- 65 Según una determinada realización de la presente invención, cuando se usa buprenorfina como principio activo, la capa de matriz bifásica contiene depósitos dispersos de buprenorfina disuelta en ácido levulínico.

Según otra determinada realización de la presente invención, cuando se usa diclofenaco como principio activo, la capa de matriz bifásica contiene depósitos dispersos de diclofenaco disuelto en ácido oleico.

5 El ácido levulínico y el ácido oleico son escasamente solubles en los disolventes orgánicos de los adhesivos poliméricos. Por consiguiente, la mezcla líquida de principio activo y tales agentes de disolución para el principio activo (ácido levulínico o ácido oleico) pueden dispersarse en la mezcla de polímeros, reteniéndose la dispersión después de la eliminación del disolvente orgánico. En una capa de matriz de este tipo, la solubilidad del principio activo depende prácticamente sólo de la cantidad de agente de disolución para el principio activo.

10 En una determinada realización preferida de la presente invención, el ácido carboxílico (por ejemplo, ácido oleico o ácido levulínico) está contenido en una cantidad de desde el 2 hasta el 20%, preferiblemente desde el 5 hasta el 15%, en particular desde el 6 hasta el 12%, en peso basado en la capa de matriz bifásica.

15 En aún otra realización de la presente invención, el ácido carboxílico (por ejemplo, ácido oleico o ácido levulínico) y el principio activo están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico en una razón de cantidad de desde 0,3:1 hasta 5:1, preferiblemente desde 0,5:1 hasta 2:1, en particular desde 2:1 hasta 5:1.

20 Puesto que el ácido carboxílico, tal como por ejemplo el ácido levulínico, puede absorberse asimismo a través de la piel, la cantidad en el STT puede ser menor a medida que transcurre el tiempo de aplicación y puede conducir a una reducción de la solubilidad del principio activo, tal como por ejemplo buprenorfina. Como resultado, la disminución de la actividad termodinámica del principio activo, tal como por ejemplo buprenorfina, debido al agotamiento, se compensa entonces por la solubilidad reducida del fármaco en los depósitos de principio activo/ácido carboxílico, por ejemplo depósitos de buprenorfina/ácido levulínico o depósitos de diclofenaco/ácido oleico.

25 La capa de matriz bifásica según esta invención puede tener un peso por área de más de 60 g/m², o de más de 60 g/m² a 200 g/m², preferiblemente de más de 70 m/g² a 120 g/m², más preferiblemente de desde 80 hasta 120 g/m², y aún más preferido de desde 80 hasta 100 g/m².

30 Según una determinada realización, la capa de matriz bifásica tiene un peso por área de desde 80 hasta 120 g/m² y el diclofenaco sódico está contenido en una cantidad de desde el 1 hasta el 15% en peso de la capa bifásica.

35 Según una determinada realización, la capa de matriz bifásica tiene un peso por área de desde 80 hasta 120 g/m² y la base de buprenorfina está contenida en una cantidad de desde el 1 hasta el 15% en peso de la capa bifásica.

40 En una realización preferida de la presente invención, la capa de matriz bifásica es una capa de matriz bifásica de adhesivo sensible a la presión.

Según una determinada realización, la capa de matriz bifásica se obtiene a partir de una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene disolvente después de recubrimiento sobre una película y evaporación de los disolventes.

45 En una determinada realización de la presente invención, el contenido de la fase interna discontinua en la capa de matriz bifásica es de desde el 5 hasta el 40% en volumen basado en el volumen de la capa de matriz bifásica.

Según la presente invención, los depósitos dispersos pueden tener un tamaño de esfera máximo de menos de 50 µm, preferiblemente menos de 40 µm, más preferiblemente menos de 30 µm, en particular menos de 20 µm. El tamaño de los depósitos de fase interna (esferas) puede determinarse mediante una medición por microscopía óptica tal como se describió con más detalle anteriormente.

50 En una determinada realización de la presente invención, la capa de matriz bifásica comprende además una sustancia de aumento de la viscosidad, que está contenida preferiblemente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 15%, preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 8% en peso de la capa de matriz bifásica.

60 Las sustancias de aumento de la viscosidad adecuadas pueden seleccionarse del grupo que consiste en derivados de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, poli(ácidos acrílicos) de alta masa molecular y/o sus sales y/o sus derivados tales como ésteres, polivinilpirrolidona, dióxido de sílica coloidal, alginato de sodio, goma tragacanto, goma xantana, bentonita, carragenanos y goma guar, y mezclas de los mismos. En una determinada realización, el STT según la invención no contiene una sustancia de aumento de la viscosidad de este tipo.

65 En determinadas realizaciones de la presente invención en las que está contenida una sustancia de aumento de

la viscosidad, la sustancia de aumento de la viscosidad es polivinilpirrolidona, más preferiblemente polivinilpirrolidona soluble. El término "polivinilpirrolidona soluble" se refiere a polivinilpirrolidona que es soluble en más del 10% en al menos etanol, preferiblemente también en agua, dietilenglicol, metanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, cloroformo, cloruro de metileno, 2-pirrolidona, macrogol 400, 1,2-propilenglicol, 1,4-butanodiol, glicerol, trietanolamina, ácido propiónico y ácido acético. Los ejemplos de polivinilpirrolidonas que están disponibles comercialmente incluyen Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F suministrados por BASF, o povidona K90F. Los ejemplos de polivinilpirrolidonas que están disponibles comercialmente incluyen Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F suministrados por BASF, o povidona K90F. En particular, la sustancia de aumento de la viscosidad es una polivinilpirrolidona soluble que tiene un valor K de 30 o 90, preferiblemente de 90. Dentro del significado de esta invención, el valor K se refiere a un valor calculado a partir de la viscosidad relativa de la polivinilpirrolidona en agua, según las monografías de la Farm. Eur. y de la USP para "povidona".

La capa de matriz bifásica del STT según la invención puede comprender además uno o más antioxidantes. Antioxidantes adecuados son metabisulfito de sodio, palmitato de ascorbilo, tocoferol y ésteres del mismo, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o galato de propilo, preferiblemente metabisulfito de sodio, palmitato de ascorbilo y tocoferol. Los antioxidantes pueden estar presentes de manera conveniente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 0,5% de la capa de matriz bifásica.

La capa de matriz bifásica según la invención puede comprender, además de los componentes mencionados anteriormente, otros diversos excipientes o aditivos, por ejemplo del grupo de solubilizantes, cargas, agentes de pegajosidad, sustancias que influyen en las propiedades de barrera del estrato córneo en el sentido de aumentar la permeabilidad del principio activo, reguladores de pH y conservantes.

En general, se prefiere según la invención que no se requieran más aditivos. En determinadas realizaciones, el STT no contiene aditivos.

Cuando se usa una capa en contacto con la piel adicional, los componentes de la capa de matriz bifásica, tales como el agente de disolución para el principio activo, el principio activo, la sustancia de aumento de la viscosidad opcional y excipientes o aditivos adicionales opcionales, pueden migrar a lo largo del tiempo a la capa en contacto con la piel adicional. Sin embargo, esto depende de los componentes y el material de la capa en contacto con la piel.

En determinadas realizaciones de la presente invención, la capa de matriz bifásica comprende el principio activo en disolución en un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido oleico o ácido levulínico) y una sustancia de aumento de la viscosidad (por ejemplo, polivinilpirrolidona) para formar una mezcla que contiene sustancia de aumento de la viscosidad, ácido carboxílico y principio activo en la fase interna discontinua de la capa bifásica.

En otras determinadas realizaciones de la presente invención, la capa de matriz bifásica comprende el principio activo en disolución en un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido oleico o ácido levulínico) y no está presente ninguna sustancia de aumento de la viscosidad (por ejemplo, polivinilpirrolidona) en la capa de matriz bifásica.

Emulsionante

Según la invención, el sistema terapéutico transdérmico comprende un emulsionante en una cantidad del 0,1 al 20% en peso basado en la capa de matriz bifásica, en el que el emulsionante se selecciona de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad igual en peso de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el tubo de ensayo. Si se observa que la separación de fases es del 20% o más, debe entenderse dentro de la presente invención que el emulsionante sometido a prueba no es adecuado.

La combinación para la prueba del emulsionante puede realizarse con un agitador mecánico, por ejemplo con un agitador Vibrax-VXR de IKA, en el que se ajusta la combinación entre las etapas 3 a 5. Sin embargo, también pueden usarse otros agitadores mecánicos.

La capa de matriz bifásica puede contener del 0,1 a menos del 20%, preferiblemente del 0,5 al 10%, más preferiblemente del 0,5 al 8% y en particular del 0,5 al 5% en peso del emulsionante según la presente invención.

Los emulsionantes adecuados según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en un emulsionante basado en polisiloxano, un emulsionante basado en poliisobutileno, un emulsionante basado en aceite de ricino etoxilado, un emulsionante basado en poloxámero, y mezclas de los mismos.

En una determinada realización de la presente invención, el emulsionante está basado en polisiloxano.

Preferiblemente, el emulsionante según la presente invención comprende al menos un polidimetilsiloxano copolimerizado o polimerizado de manera entrecruzada con polietilenglicol, en el que preferiblemente el al menos un polidimetilsiloxano se copolimeriza con polietilenglicol y polipropilenglicol. El polietilenglicol usado para la copolimerización con polidimetilsiloxano tiene un número promedio de unidades de repetición de óxido de etileno de 5 a 30, preferiblemente de 5 a 25, en particular de 10 a 20 o de 7 a 20.

Los emulsionantes adecuados basados en polisiloxano pueden seleccionarse del grupo que consiste en: fosfato de dimeticona-PEG-7, fosfato de dimeticona-PEG-10, fosfato de dimeticona-PEG/PPG-7/4, fosfato de dimeticona-PEG/PPG-12/4, PEG/PPG-3/10-dimeticona, PEG/PPG-4/12-dimeticona, PEG/PPG-6/11-dimeticona, PEG/PPG-8/14-dimeticona, PEG/PPG-14/4-dimeticona, PEG/PPG-15/15-dimeticona, PEG/PPG-16/2-dimeticona, PEG/PPG-17/18-dimeticona, PEG/PPG-18/18-dimeticona, PEG/PPG-19/19 v, PEG/PPG-20/6-dimeticona, PEG/PPG-20/15-dimeticona, PEG/PPG-20/20-dimeticona, PEG/PPG-20/29-dimeticona, PEG/PPG-22/23-dimeticona, PEG/PPG-22/24-dimeticona, PEG/PPG-25/25-dimeticona, tensioactivo de PEG/PPG-27/27-dimeticona - agente solubilizante - PEG/PPG-20/23-dimeticona, PEG/PPG-23/6-dimeticona. Es una realización preferida según la invención que el emulsionante esté basado en polisiloxanos seleccionados del grupo que consiste en polímero entrecruzado de PEG-12-dimeticona, PEG-10-dimeticona, PEG-12-dimeticona, PEG/PPG-18/18-dimeticona, PEG/PPG-19/19-dimeticona, copolímero de bis-isobutil-PEG/PPG-18/18-dimeticona, y mezclas de los mismos, en particular polímero entrecruzado de PEG-12-dimeticona, PEG-12-dimeticona, PEG/PPG-18/18-dimeticona, PEG/PPG-19/19-dimeticona, y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el emulsionante según la presente invención está basado en una mezcla de PEG-12-dimeticona y PEG/PPG-19/19-dimeticona. En aún otra realización preferida, el emulsionante según la presente invención es PEG-12-dimeticona.

El emulsionante según la presente invención está basado preferiblemente en polisiloxano y se usa como una dispersión, que contiene del 1 al 95% en peso de un disolvente.

El emulsionante según la presente invención está basado preferiblemente en polisiloxano y se usa como una dispersión, que comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en ciclopentasiloxano, dimeticona y una mezcla de isoparafina C₁₃₋₁₆ e isoparafina C₁₀₋₁₃.

En una realización particular de la presente invención, el emulsionante está basado en polímero entrecruzado de PEG-12-dimeticona y se usa como una dispersión, que contiene del 85 al 90% en peso de ciclopentasiloxano, basado en PEG/PPG-18/18-dimeticona y se usa como una dispersión que contiene del 85 al 90% en peso de ciclopentasiloxano, basado en PEG/PPG-19/19-dimeticona y se usa como una dispersión, que contiene del 40 al 60% en peso de ciclopentasiloxano, o basado en una mezcla de PEG-12-dimeticona y PEG/PPG-19/19-dimeticona y en el que se usa PEG/PPG-19/19-dimeticona como una dispersión, que contiene del 40 al 60% en peso de ciclopentasiloxano. Si el emulsionante según la presente invención está basado en una mezcla de PEG-12-dimeticona y PEG/PPG-19/19-dimeticona y en el que se usa PEG/PPG-19/19-dimeticona como una dispersión, que contiene del 40 al 60% en peso de ciclopentasiloxano, la razón en peso de la PEG-12-dimeticona y la dispersión de PEG/PPG-19/19-dimeticona es de 0,5:1 a 1:5, preferiblemente de 1:1 a 1:3, en particular de 1:1,1 a 1:2,3.

En otra determinada realización de la presente invención, el emulsionante está basado en poliisobutileno. Preferiblemente, el emulsionante según la presente invención es un emulsionante hidrófilo basado en poliisobutileno.

Se prefiere que el emulsionante basado en poliisobutileno comprenda al menos un poliisobutileno unido a un derivado de ácido succínico. Preferiblemente, el poliisobutileno tiene un peso molecular promedio en número de Mn = de 300 a 10.000. Los emulsionantes basados en poliisobutileno que comprenden al menos un poliisobutileno unido a un ácido succínico están disponibles, por ejemplo, con el nombre de producto LAKPOL (PIBSA), por ejemplo LAKPOL 1110 (PIBSA).

Si el emulsionante basado en poliisobutileno comprende al menos un poliisobutileno unido a un ácido succínico, el ácido succínico está unido preferiblemente a un compuesto hidrófilo que comprende al menos dos polietilenglicoles que tienen un número promedio de unidades de repetición de óxido de etileno de 1 a 50, o de 1 a 10.

En otra determinada realización de la presente invención, el emulsionante está basado en aceite de ricino etoxilado. El aceite de ricino etoxilado adecuado se selecciona del grupo que consiste en aceites de ricino de polioxil con de 20 a 50 unidades de oxietileno, preferiblemente de 30 a 40, y aceites de ricino hidrogenados de polioxil con de 30 a 70 unidades de oxietileno, preferiblemente de 35 a 60. Preferiblemente, el aceite de ricino etoxilado se selecciona del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado de polioxil 35, aceite de ricino de polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxil 60, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el emulsionante es aceite de ricino hidrogenado de polioxil 35.

En otra determinada realización de la presente invención, el emulsionante está basado en poloxámero. Los poloxámeros, también conocidos como copolímero de polioxietileno-propilenglicol y copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, se conocen en el campo de los polímeros con los nombres comerciales de familias de polímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno tales como Lutrol®, Monolan®, Pluronic®, Supronic®, Synperonic®.

Preferiblemente, el poloxámero es líquido a 20°C. En particular, los dos bloques de poli(óxido de etileno) del poloxámero tienen un número de unidades de repetición de óxido de etileno de 12 y el bloque de óxido de propileno del poloxámero tiene un número de unidades de repetición de óxido de propileno de 20.

Según la invención, se prefieren los poloxámeros disponibles comercialmente con el nombre comercial Lutrol®, Monolan®, Pluronic®, Supronic®, Synperonic®, en particular, Lutrol® L44.

El emulsionante según la presente invención reduce el tamaño máximo de los depósitos dispersos en una mezcla de recubrimiento bifásica durante el procedimiento de preparación de un sistema terapéutico transdérmico según la invención.

Además, el emulsionante según la presente invención reduce el tamaño máximo de los depósitos dispersos en la capa de matriz bifásica de un sistema terapéutico transdérmico según la invención.

Polímero

El STT según la presente invención comprende al menos un polímero en la fase externa continua de la capa de matriz bifásica.

Preferiblemente, el al menos un polímero en la fase externa continua es un polímero hidrófobo.

Se prefieren los polímeros basados en polisiloxanos, poliisobutilenos o copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno. En determinadas realizaciones de la presente invención, el al menos un polímero en la fase externa continua es polisiloxano o poliisobutileno.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el al menos un polímero en la fase externa continua es un polímero adhesivo sensible a la presión.

En determinadas realizaciones de la presente invención, la composición de la fase externa continua es una composición de adhesivo sensible a la presión.

En determinadas realizaciones de la invención, el polímero en la fase externa continua es un polímero adhesivo sensible a la presión seleccionado del grupo de polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, copolímeros de estireno y butadieno, copolímeros de estireno e isopreno.

En una determinada realización de la presente invención, el al menos un polímero en la fase externa continua es un polímero adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano o poliisobutileno.

Los polímeros adhesivos sensibles a la presión que son adecuados para un recubrimiento de fusión en caliente presentan una viscosidad dinámica de no más de 60 Pa · s, no más de 80 Pa · s, no más de 100 Pa · s, no más de 120 Pa · s o como máximo 150 Pa · s a una temperatura de 160°C. Dependiendo de la viscosidad dinámica del polímero adhesivo sensible a la presión a 160°C, puede requerirse la adición de un agente de reblandecimiento, tal como ceras, aceites de silicona, glicerina, condensados de glicerina con ácidos grasos o polioles, o acetato de laurilo o, en particular, monolaurato de glicerol, acetato de laurilo, ceras de fórmula RC(O)-OR', ceras de alquilmetilsiloxano, ceras de poliéter siloxado, ceras orgánicas o glicerina, para ajustar la viscosidad del polímero o polímeros adhesivos sensibles a la presión de una manera adecuada durante el procedimientos de fabricación de fusión en caliente.

Los polímeros adhesivos sensibles a la presión que son adecuados para mezclas de recubrimiento que contienen disolventes presentan una viscosidad dinámica superior a 150 Pa · s a una temperatura de 160°C y, por tanto, requieren la adición de un agente de reblandecimiento para ser adecuados para un procedimiento de fabricación de fusión en caliente.

El al menos un polímero (por ejemplo, el adhesivo sensible a la presión) está contenido en la capa de matriz bifásica y puede estar contenido además en la capa superpuesta adhesiva adicional, si está presente.

Los adhesivos sensibles a la presión preferidos se suministran y usan habitualmente en disolventes como n-heptano y acetato de etilo. El contenido de sólidos de los adhesivos sensibles a la presión suele estar entre el 30% y el 80%.

Los polímeros adecuados según la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, con los nombres de marca Bio-PSA (polisiloxanos), Oppanol™ (poliisobutilenos) o JSR-SIS (un copolímero de estireno-isopreno-estireno).

- 5 Los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos también pueden denominarse adhesivos sensibles a la presión basados en silicona o adhesivos sensibles a la presión de silicona. Los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos pueden tener un contenido de sólidos preferiblemente entre el 60% y el 80%. Tales PSA basados en silicona no necesitan, a diferencia de otros adhesivos orgánicos sensibles a la presión, aditivos como antioxidantes, estabilizadores, plastificantes, catalizadores u otros componentes potencialmente extraíbles. Estos adhesivos sensibles a la presión proporcionan una pegajosidad adecuada y una unión rápida a diversos tipos de piel, incluyendo la piel húmeda, cualidades adhesivas y cohesivas adecuadas, adhesión duradera a la piel, un alto grado de flexibilidad, permeabilidad a la humedad y compatibilidad con muchos agentes activos y sustratos de película. Es posible proporcionarles suficiente resistencia a aminas y, por tanto, una estabilidad mejorada en presencia de aminas. Tales adhesivos sensibles a la presión están basados en un concepto de resina en polímero en el que, mediante la reacción de condensación de polidimetilsiloxano bloqueado en los extremos con silanol con una resina de sílice, se prepara un polisiloxano que para la estabilidad de amina, la funcionalidad silanol residual se bloquea adicionalmente en los extremos con grupos trimetilsiloxilo. El contenido de polidimetilsiloxano bloqueado en los extremos con silanol contribuye al componente viscoso del comportamiento viscoelástico e influye en las propiedades de humectación y capacidad de extensión del adhesivo. La resina actúa como agente de pegajosidad y de refuerzo y participa en la componente elástica. El equilibrio correcto entre el polidimetilsiloxano bloqueado en los extremos con silanol y la resina proporciona las propiedades adhesivas correctas.

- 25 Los ejemplos de composiciones de PSA basadas en silicona que están disponibles comercialmente incluyen la serie BIO-PSA convencional (series 7-4400, 7-4500 y 7-4600) y la serie BIO-PSA compatible con amina (bloqueado en los extremos) (7-4100, 7-4200 y 7-4300) fabricados y suministrados normalmente en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning. Por ejemplo, BIO-PSA 7-4201 se caracteriza por una viscosidad de la disolución a 25°C y aproximadamente un contenido de sólidos del 60% en heptano de 450 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de 1×10^8 poise. BIO-PSA 7-4301 tiene una viscosidad en disolución a 25°C y aproximadamente un contenido de sólidos del 60% en heptano de 500 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de 5×10^6 poise.

- 35 Los polisiloxanos se suministran y usan en disolventes como n-heptano, acetato de etilo u otros fluidos de silicona volátiles. Para la presente invención se prefiere el n-heptano. El contenido de sólidos de los polisiloxanos en los disolventes se sitúa habitualmente entre el 60 y el 85%, preferentemente entre el 70 y el 80%. El experto sabe que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

- 40 Los adhesivos sensibles a la presión preferidos basados en polisiloxanos según la invención se caracterizan por una viscosidad en disolución a 25°C y un contenido de sólidos del 60% en n-heptano de más de aproximadamente 150 mPa s, o de aproximadamente 200 mPa s a aproximadamente 700 mPa s. Estos también pueden caracterizarse por una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de menos de aproximadamente 1×10^9 poise o de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 9×10^8 poise, medido preferiblemente usando un viscosímetro Brookfield RVT equipado con un husillo número 5 a 50 rpm.

- 45 Los poliisobutilenos adecuados según la invención están disponibles con el nombre comercial Oppanol®. Pueden usarse combinaciones de poliisobutilenos de alto peso molecular (B100/B80) y poliisobutilenos de bajo peso molecular (B10, B11, B12, B13). Las razones adecuadas de poliisobutileno de bajo peso molecular con respecto a poliisobutileno de alto peso molecular están en el intervalo de desde 100:1 hasta 1:100, preferiblemente desde 95:5 hasta 40:60, más preferiblemente desde 90:10 hasta 80:20. Un ejemplo preferido de combinación de poliisobutileno es B10/B100 en una razón de 85/15. Oppanol® B100 tiene un peso molecular promedio de viscosidad M_v de 1.110.000, y un peso molecular promedio en peso M_w de 1.550.000, y una distribución de peso molecular promedio M_w/M_n de 2,9. Oppanol® B10 tiene un peso molecular promedio en viscosidad M_v de 40.000, y un peso molecular promedio en peso M_w de 53.000, y una distribución de peso molecular promedio M_w/M_n de 3,2. En determinadas realizaciones, puede añadirse polibuteno a los poliisobutilenos. El contenido de sólidos de los poliisobutilenos los disolventes se sitúan habitualmente entre el 30 y el 70%, preferiblemente entre el 35 y el 65%. El experto sabe que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

Principio activo

- 60 El principio activo puede ser cualquier componente adecuado para la administración transdérmica a un paciente. Los principios activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, buprenorfina y diclofenaco.

- 65 En una determinada realización según la presente invención, el principio activo es un principio activo adecuado para el tratamiento sistémico, es decir, principios activos para la administración a la circulación sistémica.

En otra realización determinada según la presente invención, el principio activo es un principio activo adecuado para el tratamiento local, es decir, principios activos para administración tópica en las áreas locales que van a tratarse.

- 5 Según la presente invención, el principio activo puede estar presente en el STT en cualquier forma definida anteriormente.

Por tanto, en determinadas realizaciones, el agente activo en la capa de matriz bifásica puede incluirse en forma de base libre.

- 10 En otras determinadas realizaciones, el agente activo en la capa de matriz bifásica puede incluirse en forma de un estado físico y una forma química y morfológica farmacéuticamente aceptables, tal como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En determinadas realizaciones, la capa de matriz bifásica puede obtenerse incorporando el principio activo en forma de base libre. En una realización adicional, la capa de matriz bifásica puede obtenerse incorporando el principio activo en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En gran medida, el principio activo no se disuelve dentro del polímero de la fase externa continua, sino dentro de la fase interna discontinua, que forma los microrreservorios incorporados dentro del polímero de la fase externa continua.

- 25 La cantidad de principio activo incorporado en el sistema varía dependiendo de muchos factores incluyendo, pero sin limitarse a, el principio activo particular, el efecto terapéutico deseado y el lapso de tiempo durante el cual el sistema debe proporcionar terapia. Para la mayoría de los principios activos, el paso del principio activo a través de la piel es la etapa limitante de la velocidad en la administración transdérmica. Por tanto, la cantidad de principio activo y la velocidad de liberación se seleccionan normalmente para proporcionar una administración transdérmica caracterizada por una dependencia del tiempo de orden cero durante un periodo de tiempo prolongado. La cantidad mínima de principio activo en el sistema se selecciona basándose en la cantidad de principio activo que pasa a través de la piel, u otro sustrato, en el lapso de tiempo durante el cual el sistema debe proporcionar terapia.

- 35 En una realización preferida de la presente invención, el principio activo está contenido en el sistema terapéutico transdérmico en una cantidad de desde 1 hasta 50 mg.

En aún otra realización preferida de la presente invención, el principio activo está contenido en una cantidad de desde el 1 hasta el 30%, preferiblemente desde el 1 hasta el 15%, más preferiblemente desde el 2 hasta el 12% en peso basado en la capa de matriz bifásica.

- 40 En aún otra realización preferida de la presente invención, el principio activo está contenido en una cantidad de desde 0,1 hasta 5 mg/cm², preferiblemente desde 0,5 hasta 1,5 mg/cm², o desde 3 hasta 5 mg/cm² basado en la capa de matriz bifásica.

- 45 En una determinada realización según la presente invención, el principio activo se selecciona del grupo que consiste en buprenorfina y diclofenaco.

- 50 En una determinada realización según la presente invención, el principio activo es la base de buprenorfina, en el que la capa que contiene buprenorfina puede obtenerse preferiblemente incorporando la buprenorfina en forma de la base libre. En el caso de que la base de buprenorfina sea el principio activo, la base de buprenorfina está contenida en una cantidad de desde el 1 hasta el 15%, preferiblemente desde el 8 hasta el 12% o desde el 5 hasta el 7% en peso de la capa de matriz bifásica.

- 55 En una determinada realización según la presente invención, el principio activo es diclofenaco sódico. En el caso de que el diclofenaco sódico sea el principio activo, el diclofenaco sódico está contenido en una cantidad de desde el 1 hasta el 15%, preferiblemente desde el 2 hasta el 8%, más preferiblemente desde el 3 hasta el 5%, en peso de la capa de matriz bifásica.

- 60 En una realización particular de la presente invención, el principio activo es buprenorfina, el al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano o poliisobutileno, el emulsionante está basado en polisiloxano y la capa de matriz bifásica contiene además ácido levulínico, y en el que preferiblemente el ácido levulínico y la buprenorfina están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico en una razón de cantidad de desde 0,5:1 hasta 2:1.

- 65 En otra realización particular de la presente invención, el principio activo es diclofenaco, el al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano o poliisobutileno, el emulsionante está basado en polisiloxano y la capa de matriz bifásica contiene además ácido oleico, y en el que preferiblemente el ácido oleico

y el diclofenaco están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico en una razón de cantidad de desde 2:1 hasta 5:1.

Método de fabricación

5

Según un aspecto, la invención se refiere a un método de estabilización de una mezcla de recubrimiento bifásica que comprende una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende el principio activo y un agente de disolución (por ejemplo, ácido carboxílico) para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna, formando la fase interna depósitos dispersos en una fase externa continua que comprende un polímero, mezclando la mezcla de recubrimiento bifásica con un emulsionante que se selecciona de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso igual de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el tubo de ensayo.

10

15

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada que puede obtenerse mediante el procedimiento descrito anteriormente, en el que los depósitos dispersos en la mezcla de recubrimiento bifásica tienen un tamaño de gota máximo de menos de 55 µm.

20

La invención se refiere además a un método de fabricación de una capa de matriz bifásica, que comprende las etapas de:

25

(1) preparar una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada según la presente invención,

(2) recubrir la mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada sobre una película en una cantidad que proporcione el peso por área deseado,

30

(3) evaporar los disolventes para proporcionar una capa de matriz bifásica con el peso por área deseado.

La invención se refiere además a un método para fabricar un sistema terapéutico transdérmico, que comprende las etapas de:

35

(1) proporcionar una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada que comprende

a. un polímero (por ejemplo, polisiloxano o poliisobutileno),

b. un principio activo (por ejemplo, buprenorfina o diclofenaco)

40

c. un agente de disolución para el principio activo (por ejemplo, ácido levulínico o ácido oleico),

d. un emulsionante (por ejemplo, un emulsionante basado en polisiloxano o poliisobutileno),

45

e. un disolvente (por ejemplo, n-heptano y etanol o n-hexano y metanol),

f. opcionalmente una sustancia de aumento de la viscosidad (por ejemplo, polivinilpirrolidona) y/u otros excipientes o aditivos,

50

(2) recubrir la mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada sobre una película en una cantidad que proporcione el peso por área deseado,

(3) evaporar los disolventes para proporcionar una capa de matriz bifásica con el peso por área deseado,

55

(4) laminar la capa de matriz bifásica a una capa de respaldo para proporcionar una estructura estratificada que contiene principio activo,

(5) opcionalmente laminar la estructura estratificada que contiene principio activo a una capa en contacto con la piel adicional,

60

(6) opcionalmente perforar los sistemas individuales de la estructura estratificada autoadhesiva que contiene buprenorfina con el área de liberación deseada, y

65

(7) opcionalmente adherir a los sistemas individuales una estructura estratificada autoadhesiva libre de agente activo que también comprende una capa de respaldo y una capa de adhesivo sensible a la presión libre de principio activo y que es más grande que los sistemas individuales de estructura estratificada autoadhesiva que

contiene buprenorfina.

Según una determinada realización preferida de la presente invención, en la etapa 1 de dicho método de fabricación se usa ácido levulínico como agente de disolución de buprenorfina, los dos se disuelven en etanol y posteriormente se suspenden en un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano en heptano para proporcionar una mezcla bifásica que contiene buprenorfina.

Según otra realización preferida de la presente invención, en la etapa 1 de dicho método de fabricación se usa ácido oleico como agente de disolución para diclofenaco, se disuelven ambos en metanol y posteriormente se suspenden en un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano en heptano o un adhesivo sensible a la presión basado en poliisobutileno en hexano para proporcionar una mezcla bifásica que contiene diclofenaco.

Características de liberación

El STT según la invención está diseñado para administrar por vía transdérmica un principio activo en el área local que va a tratarse o en la circulación sistémica durante un periodo de tiempo prolongado predefinido, preferiblemente durante 24, 84 ó 168 horas.

Puede determinarse si la tasa de permeación en la piel del principio activo es suficiente para un efecto terapéutico comparando las tasas de permeación en la piel de celdas de difusión de Franz de un STT de referencia que incluye el mismo principio activo con las tasas de permeación en la piel de celdas de difusión de Franz del STT según la invención.

Según una realización, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene buprenorfina como principio activo proporciona una tasa de permeación en la piel de buprenorfina cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de buprenorfina comercial (por ejemplo, BuTrans®) en un intervalo de tiempo de 72 horas desde la hora 96 hasta la hora 168 que es terapéuticamente eficaz.

Según una realización específica, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene buprenorfina como principio activo, proporciona una tasa de permeación en la piel de buprenorfina cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de buprenorfina comercial (por ejemplo, BuTrans®) en un intervalo de tiempo de 96 horas desde la hora 72 hasta la hora 168 que es terapéuticamente eficaz. Preferiblemente, se proporciona una tasa de permeación en la piel de buprenorfina cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de buprenorfina comercial en un intervalo de tiempo de 160 horas desde la hora 8 hasta la hora 168 que es terapéuticamente eficaz.

Según una realización, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene buprenorfina como principio activo, proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina durante aproximadamente 168 horas durante un periodo de administración sobre la piel de un paciente humano de aproximadamente 168 horas.

Según una realización, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene diclofenaco como principio activo, proporciona una tasa de permeación en la piel de diclofenaco cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de diclofenaco comercial (por ejemplo, parche de Voltaren®) en un intervalo de tiempo de 16 horas desde la hora 8 hasta la hora 24 que es terapéuticamente eficaz.

Según una realización, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene diclofenaco como principio activo, proporciona una tasa de permeación en la piel de diclofenaco cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de diclofenaco comercial (por ejemplo, parche de Voltaren®) en un intervalo de tiempo de 40 horas desde la hora 8 hasta la hora 48 que es terapéuticamente eficaz.

Según una realización, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene diclofenaco como principio activo, proporciona una tasa de permeación en la piel de diclofenaco cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de diclofenaco comercial (por ejemplo, parche de Voltaren®) en un intervalo de tiempo de 64 horas desde la hora 8 hasta la hora 72 que es terapéuticamente eficaz.

Según una realización, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene diclofenaco como principio activo, proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de diclofenaco durante aproximadamente 24 horas durante un periodo de administración sobre la piel de un paciente humano de aproximadamente 24 horas.

Según una realización, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene diclofenaco como principio activo, proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de diclofenaco durante aproximadamente 72

horas durante un periodo de administración sobre la piel de un paciente humano de aproximadamente 72 horas.

Método de tratamiento/uso médico

5 Según determinadas realizaciones de la invención, se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces del principio activo (por ejemplo, buprenorfina o diclofenaco) durante de 1 a 7 días (de 24 a 168 horas) mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración de 1 a 7 días (de 24 a 168 horas).

10 Un STT según la invención tiene la ventaja de permitir una administración más constante del principio activo durante el periodo de administración.

Según un aspecto, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene buprenorfina como principio activo y tal como se describió anteriormente con detalle es para su uso en un método de tratamiento, en particular para su uso en un método de tratamiento del dolor.

15 El método comprende en particular la aplicación del STT durante 7 días (168 horas) sobre la piel de un paciente humano. Según algunos otros métodos según la invención, el STT puede aplicarse durante al menos 1 día, o 3 días, o 3,5 días, o 4 días o 7 días sobre la piel de un paciente humano.

20 El STT según la invención es para su uso en particular en un método de tratamiento en el que el STT se aplica durante 7 días sobre la piel de un paciente humano. Según determinados aspectos de la presente invención, el STT es para su uso en un método de tratamiento en el que el STT se aplica durante al menos 1 día, o 3 días, o 3,5 días, o 4 días o 7 días sobre la piel de un paciente humano.

25 En una determinada realización, el STT según la invención, en el que el principio activo es buprenorfina, es para su uso en un método de tratamiento del dolor en el que el sistema terapéutico transdérmico se aplica durante al menos 3,5 días sobre la piel de un paciente.

30 En una realización preferida, el STT según la invención, en el que el principio activo es buprenorfina, es para su uso en un método de tratamiento del dolor en el que el sistema terapéutico transdérmico se aplica durante 7 días sobre la piel de un paciente.

Según un aspecto, el STT según un aspecto específico de la invención que contiene diclofenaco como principio activo y tal como se describió anteriormente con detalle es para su uso en un método de tratamiento de pacientes que padecen dolor/inflamación tal como osteoartritis, periartritis de hombro, dolor muscular, dolor lumbar, reumatismo, contusiones, distensiones musculares, lumbago, artrosis, absceso de las glándulas sudoríparas o atrofia multisistémica.

40 El método comprende en particular la aplicación del STT durante 1 día (24 horas) sobre la piel de un paciente humano. Según determinados otros métodos según la invención, el STT puede aplicarse durante al menos 1,5 días, o 2 días, o 3 días sobre la piel de un paciente humano.

45 El STT según la invención es para su uso en particular en un método de tratamiento en el que el STT se aplica durante 1 día sobre la piel de un paciente humano. Según determinados aspectos de la presente invención, el STT es para su uso en un método de tratamiento en el que el STT se aplica durante al menos 1,5 días, o 2 días, o 3 días sobre la piel de un paciente humano.

50 En una determinada realización, el STT según la invención, en el que el principio activo es diclofenaco, es para su uso en un método de tratamiento de pacientes que padecen dolor/inflamación tal como osteoartritis, periartritis de hombro, dolor muscular, dolor lumbar, reumatismo, contusiones, distensiones musculares, lumbago, artrosis, absceso de las glándulas sudoríparas o sistema múltiple en el que el sistema terapéutico transdérmico se aplica durante 1 día sobre la piel de un paciente.

55 En una determinada realización, el STT según la invención, en el que el principio activo es diclofenaco, es para su uso en un método de tratamiento de pacientes que padecen dolor/inflamación tal como osteoartritis, periartritis de hombro, dolor muscular, dolor lumbar, reumatismo, contusiones, distensiones musculares, lumbago, artrosis, absceso de las glándulas sudoríparas o sistema múltiple en el que el sistema terapéutico transdérmico se aplica durante 3 días sobre la piel de un paciente.

Ejemplos

La presente invención se describirá ahora con más detalle con referencia a los ejemplos adjuntos. Sin embargo, debe entenderse que la siguiente descripción es sólo ilustrativa y no debe tomarse de ninguna manera como una restricción de la invención.

Ejemplo comparativo 1

Se resume la composición de una mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico en la tabla 1 a continuación.

5

Tabla 1

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (g)
Diclofenaco sódico	3,3
Ácido oleico	9,9
Metanol	9,9
Adhesivo de poliisobutileno/polibutileno en n-hexano Contenido de sólidos del 60% en peso (PIB B10/B100 (85%/15%) de BASF SE)	124,7
gasolina	32,8
Total	180,6

10 En un recipiente adecuado, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable o de vidrio, se disolvieron 3,3 g de diclofenaco sódico en 9,9 g de metanol. Posteriormente, se añadieron 9,9 g de ácido oleico y se agitó la mezcla hasta que fue homogénea. Se añadieron 124,7 g de un adhesivo de poliisobutileno/polibutileno en forma de disolución en n-hexano que tenía un contenido de sólidos del 60% en peso y 32,8 g de gasolina. Se agitó la mezcla para dar 180,6 g de una mezcla adhesiva que contenía diclofenaco con el 1,8% en peso de diclofenaco sódico, con un contenido de sólidos del 48,5%.

15 Se recubrió la mezcla adhesiva que contenía diclofenaco sobre una lámina de aluminio equipada de manera no adhesiva usando un aparato de recubrimiento por rodillos de laboratorio para imitar el procedimiento de recubrimiento en plantas piloto y comerciales y para aplicar fuerzas de cizallamiento representativas.

20 Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de aprox. 90 g/m². Esto da como resultado el 3,75% en peso de diclofenaco sódico y el 11,25% en peso de ácido oleico en esta capa de matriz. Entonces puede laminarse la capa de matriz bifásica con una capa de respaldo.

25 Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico y la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 1A muestra una imagen microscópica de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico del ejemplo comparativo 1 y la figura 1B muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo comparativo 1. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño de gota (diámetro) en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de las esferas (diámetro) en la capa de matriz. La figura 1B muestra numerosas esferas que son mayores de 50 µm en la capa de matriz secada debido a la coalescencia que se produjo durante el procedimiento de recubrimiento. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 2 a continuación.

35

Tabla 2

Ejemplo comparativo 1	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 1A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 1B)
106 µm	137 µm

Ejemplo comparativo 2

40 Se resume la composición de una mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (g)
Diclofenaco sódico	4,9
Ácido oleico	14,6
Metanol	14,6

Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	151,4
Total	185,5

En un recipiente adecuado, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable o de vidrio, se disolvieron 4,9 g de diclofenaco sódico en 14,6 g de metanol. Posteriormente, se añadieron 14,6 g de ácido oleico y se agitó la mezcla hasta que fue homogénea. Se añadieron 151,4 g de un adhesivo de polisiloxano en forma de disolución en n-heptano que tenía un contenido de sólidos del 73% en peso. Se agitó la mezcla para dar 185,5 g de una mezcla adhesiva que contenía diclofenaco con el 2,6% en peso de diclofenaco sódico, con un contenido de sólidos del 70,1%.

Se recubrió la mezcla adhesiva que contenía diclofenaco sobre una lámina de aluminio equipada de manera no adhesiva usando un aparato de recubrimiento por rodillos de laboratorio para imitar el procedimiento de recubrimiento en plantas piloto y comerciales y para aplicar fuerzas de cizallamiento representativas.

Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de aprox. 90 g/m². Esto da como resultado el 3,75% en peso de diclofenaco sódico y el 11,25% en peso de ácido oleico en esta capa de matriz. Entonces puede laminarse la capa de matriz bifásica con una capa de respaldo.

Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico y la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 2A muestra una imagen microscópica de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico del ejemplo comparativo 2 y la figura 2B muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo comparativo 2. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño de gota (diámetro) en la capa de matriz y el tamaño de las esferas (diámetro) en la capa de matriz. La figura 2B muestra numerosas esferas que son mayores de 30 µm en la capa de matriz secada y también diclofenaco sódico cristalizado. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Ejemplo comparativo 2	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 2A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 2B)
84 µm	62 µm

Ejemplo 1

Se resume la composición de una mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (g)
Diclofenaco sódico	3,2
Ácido oleico	9,7
Metanol	9,7
Polímero entrecruzado de ciclopentasiloxano (y) PEG-12-dimeticona (DC 9011 de Dow Corning Healthcare)	2,6
Adhesivo de poliisobutileno/polibutileno en n-hexano Contenido de sólidos del 60% en peso (PIB B10/B100 (85%/15%) de BASF SE)	117,5
Gasolina	34,1
Total	176,8

En un recipiente adecuado, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable o de vidrio, se disolvieron 3,2 g de diclofenaco sódico en 9,7 g de metanol. Posteriormente se añadieron 9,7 g de ácido oleico. Se añadió el polímero entrecruzado de ciclopentasiloxano (y) PEG-12-dimeticona y se agitó la mezcla hasta que fue homogénea. Se añadió adhesivo de poliisobutileno/polibutileno en n-hexano que tenía un contenido de sólidos del 60% en peso seguido de 34,1 g de gasolina. Se agitó la mezcla para dar 176,8 g de una mezcla adhesiva

que contenía diclofenaco con el 1,8% en peso de diclofenaco sódico, con un contenido de sólidos del 48,6%.

Se recubrió la mezcla adhesiva que contenía diclofenaco sobre una lámina de aluminio equipada de manera no adhesiva usando un aparato de recubrimiento por rodillos de laboratorio para imitar el procedimiento de recubrimiento en plantas piloto y comerciales y para aplicar fuerzas de cizallamiento representativas.

Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de aprox. 90 g/m². Esto da como resultado el 3,75% en peso de diclofenaco sódico y el 11,25% en peso de ácido oleico en esta capa de matriz.

Se laminó la capa de matriz bifásica con la capa de respaldo para proporcionar la estructura estratificada que contenía diclofenaco sódico.

Entonces se perforaron los sistemas individuales (STT) a partir de la estructura estratificada que contenía diclofenaco sódico.

En realizaciones específicas, puede dotarse un STT tal como se describió anteriormente de una capa superpuesta adhesiva. Se lamina la capa superpuesta sobre los sistemas individuales perforados o cortados que luego se perforan sólo perforando la capa superpuesta y se sellan en bolsas del material de acondicionamiento primario.

Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico y la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 3A muestra una imagen microscópica de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco del ejemplo 1 y la figura 3B muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo 1. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño de gota (diámetro) en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de las esferas (diámetro) en la capa de matriz. La figura 3B muestra que en la capa de matriz secada no ha tenido lugar un agrandamiento de las esferas. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Ejemplo 1	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 3A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 3B)
52 µm	8 µm

Ejemplo 2

Se resume la composición de una mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (g)
Diclofenaco sódico	4,8
Ácido oleico	14,3
Metanol	14,3
PEG-12-dimeticona (DC 5329 de Dow Corning Healthcare)	1,6
Ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19 Dimeticona (DC BY 11-030 de Dow Corning Healthcare)	3,5
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	140,9
Total	179,4

En un recipiente adecuado, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable o de vidrio, se disolvieron 4,8 g de diclofenaco sódico en 4,5 g de etanol. Posteriormente, se añadieron 14,3 g de ácido oleico, 1,6 g de PEG-12-dimeticona y 3,5 g de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona y se agitó la mezcla hasta que fue homogénea. Se añadieron 140,9 g de un adhesivo de polisiloxano en forma de disolución en n-heptano que tenía un contenido de sólidos del 72,3% en peso. Se agitó la mezcla hasta que fue homogénea para dar 179,4 g de

una mezcla adhesiva que contenía diclofenaco con el 2,7% en peso de diclofenaco sódico, con un contenido de sólidos del 70,8%.

Se recubrió la mezcla adhesiva que contenía diclofenaco sobre una lámina de aluminio equipada de manera no adhesiva usando un aparato de recubrimiento por rodillos de laboratorio para imitar el procedimiento de recubrimiento en plantas piloto y comerciales y para aplicar fuerzas de cizallamiento representativas.

Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de aprox. 90 g/m². Esto da como resultado el 3,75% en peso de diclofenaco sódico, el 11,25% en peso de ácido oleico, el 1,25% en peso de PEG-12-dimeticona y el 2,75% en peso de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona en esta capa de matriz.

Se laminó la capa de matriz bifásica con la capa de respaldo para proporcionar la estructura estratificada que contenía diclofenaco sódico.

Entonces se perforaron los sistemas individuales (STT) a partir de la estructura estratificada que contenía diclofenaco sódico.

En realizaciones específicas, puede dotarse un STT tal como se describió anteriormente de una capa superpuesta adhesiva. Se lamina la capa superpuesta sobre los sistemas individuales perforados o cortados que luego se perforan sólo perforando la capa superpuesta y se sellan en bolsas del material de acondicionamiento primario.

Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico y la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 4A muestra una imagen microscópica de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía diclofenaco sódico del ejemplo 2 y la figura 4B muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo 2. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño de gota (diámetro) en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de las esferas (diámetro) en la capa de matriz. La figura 4B muestra que en la capa de matriz secada no ha tenido lugar un agrandamiento de las esferas. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Ejemplo 2	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 4A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 4B)
5 µm	7 µm

Ejemplo 3

En el ejemplo 3, se determinaron las permeaciones en la piel *in vitro* del ejemplo comparativo 2, el ejemplo 2 y el parche de Voltaren® 30 mg, fabricado por Dojin Iyaku-Kako Co., Ltd., mediante experimentos *in vitro* según las Directrices de la OCDE (adoptadas 13 de abril de 2004) realizados con la celda de difusión de Franz (celda de difusión de Franz de 9 ml). Se usó piel humana de espesor parcial procedente de cirugías cosméticas (abdomen femenino, fecha de nacimiento 1961). Se usó un dermatomo para preparar piel con un grosor de 500 µm, con una epidermis intacta. Debido a la prueba prolongada (96 horas) se usan 500 µm de piel en lugar de la piel recomendada de 200 a 400 µm. El medio receptor usado es una disolución de tampón fosfato pH 5,5 con azida en solución salina al 0,1% como agente antibacteriológico, se usa a una temperatura de 32 ± 1°C. Se perforaron troquelados con un área de 1,156 cm² del ejemplo comparativo 2 y se sometieron a prueba frente a troquelados de 1,156 cm² del producto comercial parche de Voltaren®. Se midieron las concentraciones de diclofenaco sódico en el medio receptor de la célula de Franz a una temperatura de 32 ± 1°C. Se muestran los resultados en las tablas 9 a 11 y las figuras 5A y 5B.

Tabla 9

Cantidad permeada acumulada después de cierto tiempo transcurrido [µg/cm ²] n = 3 (D.E.R. en %)			
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 2	Parche de Voltaren®
0	0	0	0
8	0,974 (47)	5,23 (14)	12,8 (28)
24	7,65 (26)	41,3 (6)	51,6 (20)

32	12,0 (22)	65,0 (5)	70,1 (17)
48	19,9 (17)	106 (5)	98,7 (14)
72	32,0 (13)	150 (5)	126 (9)
96	44,3 (12)	182 (5)	143 (6)

Tabla 10

Cantidad permeada [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3 (D.E.R. en %)			
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 2	Parche de Voltaren®
0	0	0	0
8	0,974 (47)	5,23 (14)	12,8 (28)
24	6,68 (23)	36,0 (5)	38,8 (17)
32	4,37 (15)	23,7 (5)	18,5 (11)
48	7,91 (10)	40,6 (5)	28,6 (5)
72	12,0 (8)	44,6 (6)	27,5 (7)
96	12,3 (9)	31,7 (8)	17,2 (21)

5

Tabla 11

Tasa de permeación en la piel [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ xh}$] n = 3 (D.E.)			
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 2	Parche de Voltaren®
0	0	0	0
8	0,12 (0,06)	0,65 (0,09)	1,60 (0,45)
24	0,42 (0,10)	2,25 (0,12)	2,43 (0,41)
32	0,55 (0,008)	2,96 (0,14)	2,31 (0,24)
48	0,49 (0,05)	2,54 (0,12)	1,79 (0,10)
72	0,50 (0,04)	1,86 (0,12)	1,14 (0,08)
96	0,51 (0,05)	1,32 (0,10)	0,72 (0,15)

Ejemplo comparativo 3

- 10 Se resume la composición de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina en la tabla 12 a continuación.

Tabla 12

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (kg)
Base de buprenorfina	1,368
Ácido levulínico	0,958
Polivinilpirrolidona (disolución previa de PVP al 25%)	0,342
Palmitato de ascorbilo	0,027
Etanol	1,938
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	15,048
n-heptano	0,319
Total	20

15

En un recipiente de 10 l, se disolvieron 1,00 kg de polivinilpirrolidona y 3,00 kg de etanol para formar una disolución previa de PVP al 25%. En un recipiente de homogeneización/mezclado: mezclador de laboratorio RW 30 Ex de Becomix, se suspendieron mediante agitación 1,368 kg de disolución previa de PVP, 0,958 kg de ácido levulínico, 0,027 kg de palmitato de ascorbilo y la parte principal de 0,912 kg de etanol. Se pesó la cantidad recomendada de buprenorfina y se añadió al recipiente de homogeneización/mezclado seguido de aclarado del contenedor de pesada usado para la buprenorfina con la parte restante de etanol. Se mantuvo la mezcla con

20

agitación durante al menos 1 hora hasta que se formó una disolución que contenía buprenorfina. Se añadieron 15,048 kg de un adhesivo de polisiloxano en forma de disolución en n-heptano que tenía un contenido de sólidos del 73% en peso y 0,319 kg de n-heptano al recipiente de mezcla/homogeneización. Se formó una mezcla adhesiva que contenía buprenorfina con 6,8% de buprenorfina, con un contenido de sólidos del 68% (mezcla adhesiva que contenía base de buprenorfina). Después de esto, se homogeneizó esta mezcla usando un dispositivo de rotor-estator que usaba una unidad de homogeneización a aprox. 2250 rpm.

En un plazo de 24 horas, se recubrió la mezcla adhesiva que contenía base de buprenorfina sobre una lámina de poli(tereftalato de etileno) (por ejemplo, Scotchpak de 3M) usando un aparato de recubrimiento por rodillos de planta piloto que incluía un túnel de secado, varias secciones de secado, una estación de desenrollado y laminación. Se eliminó el disolvente secando a aproximadamente 30-50°C. La capa de matriz permaneció dentro del túnel de secado a aprox. 8 minutos. Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de 120 g/m². Esto da como resultado el 10% en peso de base de buprenorfina y el 7% en peso de ácido levulínico y el 2,5% en peso de polivinilpirrolidona en esta capa de matriz. Se laminó la película secada con la capa de respaldo (por ejemplo, lámina de poli(tereftalato de etileno) (PET) de 19 µm) para proporcionar la estructura estratificada autoadhesiva que contenía buprenorfina.

Entonces se perforaron los sistemas individuales (STT) a partir de la estructura estratificada autoadhesiva que contenía buprenorfina.

En realizaciones específicas, un STT tal como se describe anteriormente puede dotarse de una capa autoadhesiva adicional de mayor área superficial, preferiblemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa de matriz de adhesivo sensible a la presión que está libre de principio activo y tiene una capa de respaldo preferiblemente de color beige (cinta adhesiva Overtape). Esto es ventajoso cuando el STT, basándose únicamente en sus propiedades físicas, no se adhiere lo suficiente a la piel y/o cuando la capa de matriz que contiene buprenorfina, con el fin de evitar el desperdicio, tiene esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares).

Entonces se perfora la cinta Overtape que incluye el STT, perforando sólo la cinta Overtape y se sella en bolsas del material de acondicionamiento primario.

Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla adhesiva que contenía la base de buprenorfina y de la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 6A muestra una imagen microscópica de la mezcla adhesiva que contenía base de buprenorfina del ejemplo comparativo 3 y la figura 6B muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo comparativo 3. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño (diámetro) de las gotas en la capa de matriz y el tamaño de las esferas (diámetro) en la capa de matriz. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 13 a continuación.

Tabla 13

Ejemplo comparativo 3	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 6A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 6B)
20 µm	48 µm

Ejemplo 4

Se resume la composición de una mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina en la tabla 14 a continuación.

Tabla 14

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (g)
Base de buprenorfina	12,8
Ácido levulínico	8,96
Etanol	12,8
PEG-12-dimeticona (DC 5329 de Dow Corning Healthcare)	3,2
Ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona (DC BY 11-030 de Dow Corning Healthcare)	3,84
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano	135,9

Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	
n-heptano	3,0
Total	180,5

En un recipiente adecuado, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable o de vidrio, se suspendieron 12,8 g de buprenorfina en 8,96 g de ácido levulínico, 12,8 g de etanol, 3,2 g de PEG-12-dimeticona y 3,84 g de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona hasta la completa disolución de la buprenorfina. Se añadieron 135,9 g de un adhesivo de polisiloxano en forma de disolución en n-heptano que tenía un contenido de sólidos del 73% en peso y 3,0 g de n-heptano para ajustar el contenido de sólidos. Se agitó la mezcla hasta que fue homogénea para dar 180,5 g de una mezcla adhesiva que contenía buprenorfina con el 7,09% en peso de buprenorfina, con un contenido de sólidos del 70,9%.

Se recubrió la mezcla de adhesivo que contenía buprenorfina sobre una lámina de aluminio equipada de manera no adhesiva usando un aparato de recubrimiento por rodillos de laboratorio para imitar el procedimiento de recubrimiento en plantas piloto y comerciales y para aplicar fuerzas de cizallamiento representativas.

Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de aprox. 90 g/m². Esto da como resultado el 10% en peso de buprenorfina, el 7% en peso de ácido levulínico, el 2,5% en peso de PEG-12-dimeticona y el 3% en peso de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona en esta capa de matriz.

Se laminó la capa de matriz bifásica con la capa de respaldo para proporcionar la estructura estratificada que contenía buprenorfina.

Entonces se perforaron los sistemas individuales (STT) a partir de la estructura estratificada que contenía buprenorfina.

En realizaciones específicas, puede dotarse un STT tal como se describió anteriormente de una capa superpuesta adhesiva. Se lamina la capa superpuesta sobre los sistemas individuales perforados o cortados que luego se perforan sólo perforando la capa superpuesta y se sellan en bolsas del material de acondicionamiento primario.

Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina y la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 7A muestra una imagen microscópica de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía buprenorfina del ejemplo 4 y la figura 7B muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo 4. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño de gota (diámetro) en la capa de matriz y el tamaño de las esferas (diámetro) en la capa de matriz. La figura 7B muestra que en la capa de matriz secada no ha tenido lugar un agrandamiento de las esferas. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 15 a continuación.

Tabla 15

Ejemplo 4	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 7A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 7B)
5 µm	3 µm

Ejemplo 5

Se resume la composición de una mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina en la tabla 16 a continuación.

Tabla 16

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (g)
Base de buprenorfina	12,5
Ácido levulínico	8,8
Polivinilpirrolidona (PVP, valor K 90) en etanol	12,5
Contenido de sólidos del 25% en peso	
Etanol	8,3

PEG-12-dimeticona (DC 5329 de Dow Corning Healthcare)	1,8
Ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona (DC BY 11-030 de Dow Corning Healthcare)	2,1
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	133,8
n-heptano	3,0
Total	182,8

En un recipiente adecuado, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable o de vidrio, se suspendieron 12,5 g de buprenorfina en 8,8 g de ácido levulínico, 12,5 g de una disolución de PVP, 8,3 g de etanol, 1,8 g de PEG-12-dimeticona y 2,1 g de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona y se agitó hasta la completa disolución de la buprenorfina. Se añadieron 133,8 g de un adhesivo de polisiloxano en forma de disolución en n-heptano que tenía un contenido de sólidos del 73% en peso y 3,0 g de n-heptano para ajustar el contenido de sólidos. Se agitó la mezcla hasta que fue homogénea para dar 182,8 g de una mezcla adhesiva que contenía buprenorfina con el 6,84% en peso de buprenorfina, con un contenido de sólidos del 68,4%.

- 10 Se recubrió la mezcla de adhesivo que contenía buprenorfina sobre una lámina de aluminio equipada de manera no adhesiva usando un aparato de recubrimiento por rodillos de laboratorio para imitar el procedimiento de recubrimiento en plantas piloto y comerciales y para aplicar fuerzas de cizallamiento representativas.

- 15 Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de aprox. 90 g/m². Esto da como resultado el 10% en peso de buprenorfina, el 7% en peso de ácido levulínico, el 2,5% en peso de polivinilpirrolidona (PVP), el 1,4% en peso de PEG-12-dimeticona y el 1,7% en peso de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona en esta capa de matriz.

- 20 Se laminó la capa de matriz bifásica con la capa de respaldo para proporcionar la estructura estratificada que contenía buprenorfina.

Entonces se perforaron los sistemas individuales (STT) a partir de la estructura estratificada que contenía buprenorfina.

- 25 En realizaciones específicas, puede dotarse un STT tal como se describió anteriormente de una capa superpuesta adhesiva. Se lamina la capa superpuesta sobre los sistemas individuales perforados o cortados y luego se perfora perforando sólo la capa superpuesta y se sella en bolsas del material de acondicionamiento primario.

- 30 Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina y la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 8A muestra una imagen microscópica de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía buprenorfina del ejemplo 5 y la figura 8B muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo 5. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño de gota en la capa de matriz (diámetro) y el tamaño de las esferas (diámetro) en la capa de matriz. La figura 8B muestra que en la capa de matriz seca no ha tenido lugar un agrandamiento de las esferas. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 17 a continuación.

Tabla 17

Ejemplo 5	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 8A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 8B)
7 µm	12 µm

Ejemplo 6

- 45 En el ejemplo 6, se determinaron las permeaciones en la piel *in vitro* del ejemplo comparativo 3, el ejemplo 4, el ejemplo 5 y Norspan® mediante experimentos *in vitro* según las Directrices de la OCDE (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con la celda de difusión de Franz (una celda de difusión de Franz de 9 ml). Se usó piel humana de espesor parcial procedente de cirugías cosméticas (abdomen femenino, fecha de nacimiento 1986). Se usó un dermatomo para preparar piel con un grosor de 800 µm, con una epidermis intacta. Debido a la prueba prolongada (168 horas) se usaron 800 µm de piel en lugar de la piel recomendada de 200 a 400 µm. El medio receptor usado es una disolución de tampón fosfato pH 5,5 con azida en solución salina al 0,1% como agente antibacteriológico, se usa a una temperatura de 32 ± 1°C. Se perforaron troquelados con un área de 1,191 cm² a

partir del ejemplo comparativo 3, el ejemplo 4 y el ejemplo 5 y se sometieron a prueba frente a troquelados de 1,191 cm² del producto comercial parche de Norspan®. Se midieron las concentraciones de buprenorfina en el medio receptor de la célula de Franz a una temperatura de 32 ± 1°C. Se muestran los resultados en las tablas 18 a 20 y las figuras 9A y 9B.

5

Tabla 18

cantidad acumulada permeada después de cierto tiempo transcurrido [µg/cm ²] n = 3 (D.E.R. en %)				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Norspan®
0	0	0	0	0
8	- (-)	0,891 (-)	0,812 (32)	- (-)
24	10,1 (33)	22,6 (25)	28,0 (12)	16,5 (31)
32	24,0 (27)	46,7 (20)	55,9 (9)	31,6 (23)
48	64,0 (19)	107 (15)	125 (7)	61,6 (14)
72	148 (12)	216 (10)	240 (8)	103 (7)
144	396 (4)	490 (7)	509 (10)	177 (1)
168	484 (2)	551 (9)	585 (11)	199 (1)

10

Tabla 19

cantidad permeada [µg/cm ²] n = 3 (D.E.R. en %)				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Norspan®
0	0	0	0	0
8	- (-)	0,297 (-)	0,812 (32)	- (-)
24	10,1 (33)	22,3 (23)	27,5 (12)	16,5 (31)
32	13,9 (22)	24,1 (17)	27,9 (9)	15,1 (15)
48	40,0 (14)	60,2 (12)	69,0 (8)	30,0 (4)
72	84,2 (7)	109 (7)	115 (11)	41,3 (3)
144	248 (3)	274 (11)	269 (11)	74,4 (8)
168	87,8 (6)	60,9 (31)	76,8 (22)	21,6 (10)

Tabla 20

tasa de permeación en la piel [µg/cm ² ·h] n = 3 (D.E.R.)				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Norspan®
0	0	0	0	0
8	- (-)	0,04 (0,06)	0,07 (0,06)	- (-)
24	0,63 (0,21)	1,39 (0,32)	1,72 (0,20)	1,03 (0,32)
32	1,73 (0,38)	3,02 (0,52)	3,48 (0,31)	1,88 (0,28)

48	2,50 (0,36)	3,76 (0,44)	4,31 (0,36)	1,88 (0,08)
72	3,51 (0,23)	4,54 (0,31)	4,78 (0,51)	1,72 (0,05)
144	3,44 (0,11)	3,81 (0,43)	3,74 (0,42)	1,03 (0,08)
168	3,66 (0,22)	2,54 (0,78)	3,20 (0,71)	0,90 (0,09)

Ejemplo 7

Se resume la composición de una mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina en la tabla 21 a continuación.

Tabla 21

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (g)
Base de buprenorfina	4,5
Ácido levulínico	5,1
Etanol	4,5
PEG-12-dimeticona (DC 5329 de Dow Corning Healthcare)	2,8
Ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19 Dimeticona (DC BY 11-030 de Dow Corning Healthcare)	4,0
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 72,3% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	79,1
Total	100,0

- 10 En un recipiente adecuado, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable o de vidrio, se suspendieron 4,5 g de buprenorfina en 5,1 g de ácido levulínico, 4,5 g de etanol, 2,8 g de PEG-12-dimeticona y 4 g de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona hasta la completa disolución de la buprenorfina. Se añadieron 79,1 g de un adhesivo de polisiloxano en forma de disolución en n-heptano que tenía un contenido de sólidos del 72,3% en peso. Se agitó la mezcla hasta que fue homogénea para dar 100 g de una mezcla adhesiva que
- 15 contenía buprenorfina con el 4,5% en peso de buprenorfina, con un contenido de sólidos del 73,6%.

Se recubrió la mezcla de adhesivo que contenía buprenorfina sobre una lámina de aluminio equipada de manera no adhesiva usando un aparato de recubrimiento por rodillos de laboratorio para imitar el procedimiento de recubrimiento en plantas piloto y comerciales y para aplicar fuerzas de cizallamiento representativas.

- 20 Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de aprox. 90 g/m². Esto da como resultado el 6,1% en peso de buprenorfina, el 6,9% en peso de ácido levulínico, el 3,8% en peso de PEG-12-dimeticona y el 5,4% en peso de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona en esta capa de matriz.

- 25 Se laminó la capa de matriz bifásica con la capa de respaldo para proporcionar la estructura estratificada que contenía buprenorfina.

- 30 Entonces se perforaron los sistemas individuales (STT) a partir de la estructura estratificada que contenía buprenorfina.

- En realizaciones específicas, puede dotarse un STT tal como se describió anteriormente de una capa superpuesta adhesiva. Se lamina la capa superpuesta sobre los sistemas individuales perforados o cortados que luego se perforan sólo perforando la capa superpuesta y se sellan en bolsas del material de acondicionamiento
- 35 primario.

Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina y la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 10A muestra una imagen microscópica de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía buprenorfina del ejemplo 7 y la figura 10B

muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo 7. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño de gota en la capa de matriz (diámetro) y el tamaño de las esferas (diámetro) en la capa de matriz. La figura 10B muestra que en la capa de matriz secada no ha tenido lugar un agrandamiento de las esferas. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 22 a continuación.

Tabla 22

Ejemplo 7	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 10A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 10B)
4 μm	14 μm

10 Ejemplo 8

Se resume la composición de una mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina en la tabla 23 a continuación.

15

Tabla 23

Componente (nombre comercial)	Cant./unidad (g)
Base de buprenorfina	4,5
Ácido levulínico	5,1
Etanol	4,5
PEG-12-dimeticona (DC 5329 de Dow Corning Healthcare)	2,0
Ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona (DC BY 11-030 de Dow Corning Healthcare)	3,0
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano Contenido de sólidos del 73% en peso (BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning Healthcare)	80,9
Total	100,0

20

En un recipiente adecuado, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable o de vidrio, se suspendieron 4,5 g de buprenorfina en 5,1 g de ácido levulínico, 4,5 g de etanol, 2,0 g de PEG-12-dimeticona y 3,0 g de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona hasta la completa disolución de la buprenorfina. Se añadieron 80,9 g de un adhesivo de polisiloxano en forma de disolución en n-heptano que tenía un contenido de sólidos del 72,3% en peso. Se agitó la mezcla hasta que fue homogénea para dar 100 g de una mezcla adhesiva que contenía buprenorfina con el 4,5% en peso de buprenorfina, con un contenido de sólidos del 73,1%.

25

Se recubrió la mezcla de adhesivo que contenía buprenorfina sobre una lámina de aluminio equipada de manera no adhesiva usando un aparato de recubrimiento por rodillos de laboratorio para imitar el procedimiento de recubrimiento en plantas piloto y comerciales y para aplicar fuerzas de cizallamiento representativas.

30

Se eligió el grosor de recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso por área de la capa de matriz de aprox. 90 g/m². Esto da como resultado el 6,2% en peso de buprenorfina, el 7,0% en peso de ácido levulínico, el 2,7% en peso de PEG-12-dimeticona y el 4,1% en peso de ciclopentasiloxano/PEG/PPG-19/19-dimeticona en esta capa de matriz.

35

Se laminó la capa de matriz bifásica con la capa de respaldo para proporcionar la estructura estratificada que contenía buprenorfina.

Entonces se perforaron los sistemas individuales (STT) a partir de la estructura estratificada que contenía buprenorfina.

40

En realizaciones específicas, puede dotarse un STT tal como se describió anteriormente de una capa superpuesta adhesiva. Se lamina la capa superpuesta sobre los sistemas individuales perforados o cortados y luego se perfora perforando sólo la capa superpuesta y se sella en bolsas del material de acondicionamiento primario.

45

Se tomaron imágenes microscópicas de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía base de buprenorfina y la capa de matriz usando un microscopio S/N 237789 de Nikon. La figura 11A muestra una imagen

microscópica de la mezcla de recubrimiento adhesiva que contenía buprenorfina del ejemplo 8 y la figura 11B muestra una imagen microscópica de la capa de matriz del ejemplo 8. Durante la investigación microscópica, se determinaron el tamaño de gota (diámetro) en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de las esferas en la capa de matriz (diámetro). El tamaño máximo de las esferas en la capa de matriz fue menor de 1 μm y, por tanto, no se representó en la figura 11B. Se resumen los tamaños de gota máximos en la mezcla de recubrimiento y el tamaño de esfera máximo en la capa de matriz en la tabla 24 a continuación.

Tabla 24

Ejemplo 8	
Mezcla de recubrimiento de tamaño de gota máximo (figura 11A)	Capa de matriz de tamaño de esfera máximo (figura 11B)
4 μm	<1 μm

Ejemplo 9

En el ejemplo 9, se determinaron las permeaciones en la piel *in vitro* del ejemplo comparativo 3 y los ejemplos 7 y 8 mediante experimentos *in vitro* llevados a cabo con el sistema Microette PlusTM de Hanson Research Corp. (Chatsworth CA, EE.UU.), lo que proporciona un muestreo automático de celdas de difusión y recogida en viales de HPLC para el análisis de muestras. El sistema Microette PlusTM funciona con celdas de difusión vertical, popularizadas por primera vez por el Dr. Thomas Franz (J. of Invest. Dermatology, 64:190-195, 1975). Como celdas de difusión, se usó un medio receptor de 7 ml. Se usó piel humana de espesor parcial procedente de cirugías cosméticas (abdomen masculino, fecha de nacimiento 1974). Se usó un dermatógeno para preparar piel con un grosor de 800 μm , con una epidermis intacta. Debido a la prueba prolongada (168 horas) se usa piel de 800 μm en lugar de la piel recomendada de 200 a 400 μm . El medio receptor usado es una disolución de tampón fosfato pH 5,5 con azida en solución salina al 0,1% como agente antibacteriológico, se usa a una temperatura de $32 \pm 1^\circ\text{C}$. Se perforaron troquelados con un área de 1,16 cm^2 a partir de los ejemplos 7 y 8 y se sometieron a prueba frente al ejemplo comparativo 3 usando troquelados de 1,16 cm^2 . En los intervalos de muestreo, se retira automáticamente el medio parcialmente (alícuotas de 2,5 ml) y se reemplaza por un volumen equivalente de medio nuevo. Se midieron las concentraciones de buprenorfina en el medio receptor de la celda a una temperatura de $32 \pm 1^\circ\text{C}$ mediante análisis por HPLC. Se muestran los resultados en las tablas 25 a 27 y las figuras 12A y 12B.

Tabla 25

cantidad acumulada permeada después de cierto tiempo transcurrido [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3 (D.E.R. en %)			
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 7	Ejemplo 8
0	0	0	0
8	0,855 (77)	0,501 (131)	0,328 (48)
16	5,80 (18)	4,07 (73)	3,44 (21)
24	15,06 (16)	9,16 (66)	9,41 (21)
32	29,8 (14)	17,8 (54)	19,7 (18)
48	65,2 (9)	41,2 (45)	46,0 (14)
60	97,0 (8)	61,1 (34)	72,7 (12)
72	133 (8)	89,6 (28)	99,2 (8)
84	168 (8)	119 (23)	131 (9)
96	201 (7)	147 (20)	158 (7)
108	233 (7)	174 (17)	183 (6)
120	261 (6)	200 (14)	206 (4)
132	287 (6)	222 (12)	226 (3)
144	311 (6)	241 (10)	245 (3)
168	346 (6)	270 (9)	272 (1)

Tabla 26

cantidad permeada [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3 (D.E.R. en %)

Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 7	Ejemplo 8
0	0	0	0
8	0,855 (77)	0,501 (131)	0,328 (48)
16	4,94 (21)	3,57 (65)	3,11 (18)
24	9,3 (14)	5,10 (60)	5,97 (21)
32	14,7 (12)	8,62 (42)	10,3 (15)
48	35,4 (5)	23,5 (42)	26,3 (12)
60	31,8 (7)	19,8 (21)	26,7 (9)
72	35,9 (9)	28,5 (17)	26,6 (8)
84	34,9 (5)	29,2 (7)	31,6 (12)
96	33,2 (4)	28,2 (7)	26,8 (8)
108	32,3 (4)	27,0 (4)	25,7 (3)
120	27,6 (3)	26,4 (6)	23,1 (6)
132	26,0 (3)	21,7 (7)	19,9 (9)
144	24,3 (11)	19,0 (7)	18,6 (5)
168	34,3 (2)	29,3 (16)	27,0 (16)

Tabla 27

tasa de permeación en la piel [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{xh}$] n = 3 (D.E.R.)			
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 7	Ejemplo 8
0	0	0	0
8	0,11 (0,08)	0,06 (0,08)	0,04 (0,02)
16	0,62 (0,13)	0,45 (0,29)	0,39 (0,07)
24	1,16 (0,16)	0,64 (0,38)	0,75 (0,16)
32	1,84 (0,23)	1,08 (0,46)	1,28 (0,19)
48	2,21 (0,12)	1,47 (0,58)	1,65 (0,20)
60	2,65 (0,19)	1,65 (0,34)	2,23 (0,19)
72	3,00 (0,26)	2,38 (0,41)	2,21 (0,17)
84	2,91 (0,15)	2,44 (0,17)	2,63 (0,32)
96	2,77 (0,12)	2,35 (0,15)	2,23 (0,19)
108	2,69 (0,10)	2,25 (0,09)	2,14 (0,06)
120	2,30 (0,07)	2,20 (0,13)	1,93 (0,11)
132	2,16 (0,06)	1,81 (0,13)	1,66 (0,15)
144	2,02 (0,23)	1,58 (0,12)	1,55 (0,08)
168	1,43 (0,03)	1,22 (0,19)	1,12 (0,18)

5 Ejemplo 10

En el ejemplo 10, se determinó el emulsionante adecuado para la fase externa de un sistema bifásico mezclando 10 g de un adhesivo (por ejemplo, Dow Corning® BIO-PSA 7-4201) y 10 g de un emulsionante potencial en un tubo de ensayo transparente de 50 ml. Se sellaron los tubos de ensayo y se agitaron durante aproximadamente 1 hora en un agitador mecánico (usando un agitador Vibrax-VXR de IKA ajustado entre las configuraciones 3 a 5 de 10). Una vez transcurrido el tiempo de agitación, se almacenaron los tubos de ensayo a temperatura ambiente dentro del laboratorio (aproximadamente a 20°C) durante aproximadamente 24 horas. Posteriormente, se tomaron imágenes de los tubos de ensayo y se examinaron las mezclas contenidas para la separación de fases. Puede determinarse la proporción de una fase separada en la mezcla comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo en cm y la altura del contenido total en el tubo de ensayo en cm (por ejemplo, medido con una regla desde el fondo del tubo de ensayo hasta el punto más bajo del menisco de la fase). Por ejemplo, si la altura de la fase separada en el tubo de ensayo es de 1 cm y el contenido total en el tubo de ensayo es de 4 cm de altura, la separación de fases es del 25%. La separación de fases completa se produce cuando cada fase representa el 50% del contenido total. Si la fase separada representaba menos del 20% del contenido total en el tubo de ensayo, el emulsionante se consideró adecuado para el adhesivo sometido a prueba. Se muestran los

resultados de esta prueba previa en las tablas 28 y las figuras 13A y 13B.

Tabla 28

Muestra	Adhesivo	Emulsionante	Evaluación
A	Adhesivo de polisiloxano disuelto en n-heptano	Polímero entrecruzado de ciclopentasiloxano (y) PEG-12-dimeticona (mezcla de elastómero de silicona Dow Corning® 9011)	Emulsionante adecuado (sin separación de fases o separación de fases <20%, imagen 13A)
B	(BIO-PSA 7-4201 de Dow Corning®)	Ciclopentasiloxano (y) PEG/PPG-19/19-dimeticona (BY 11-030 de Dow Corning®)	Emulsionante adecuado (sin separación de fases o separación de fases <20%, imagen 13B)
C		Ciclopentasiloxano (y) PEG/PPG-18/18-dimeticona (adyuvante de formulación 5225C de Dow Corning®)	Emulsionante adecuado (sin separación de fases o separación de fases <20%, imagen 13C)
D		PEG-12-dimeticona (5329 de Dow Corning®)	Emulsionante adecuado (sin separación de fases o separación de fases <20%, imagen 13D)
E		Monolaurato de polioxietileno (20)-sorbitano (Tween® 20)	Separación de fases > 20%, imagen 13E
F		Monooleato de polioxietileno (20)-sorbitano (Tween® 80)	Separación de fases > 20%, imagen 13F
G		Trioleato de polioxietileno (20)-sorbitano (Tween® 85)	Separación de fases > 20%, imagen 13G
H		Monooleato de sorbitano (Span 80)	Separación de fases > 20%, imagen 13 H
I		Aceite de ricino hidrogenado-polioxil 35 (Cremophor® ELP)	Emulsionante adecuado (sin separación de fases o separación de fases <20%, imagen 13I)
J		Polioxilglicéridos de caprilcaproilo (Labrasol®)	Separación de fases > 20%, imagen 13J
K		Copolímero de bloque de polioxipropileno-polioxietileno (Lutrol® L44)	Emulsionante adecuado (sin separación de fases o separación de fases <20%, imagen 13K)
L		Lauril éter de polioxietileno (4) (Brij® 30)	Separación de fases > 20%, imagen 13L
M		Oleil éter de polioxietileno (10) (Brij® 97)	Separación de fases > 20%, imagen 13K
N		Oleato de glicerilo (Imwitor® 948)	Separación de fases > 20%, imagen 13N
O	Adhesivo de poliisobutileno/polibutileno disuelto en hexano (PIB B10/B100 (85%/15%) de BASF SE)	Polímero entrecruzado de ciclopentasiloxano (y) PEG-12-dimeticona (mezcla de elastómero de silicona 9011 de Dow Corning®)	Emulsionante adecuado (sin separación de fases o separación de fases <20%, imagen 13O)
P		Ciclopentasiloxano (y) PEG/PPG-18/18-dimeticona (adyuvante de formulación 5225C de Dow Corning®)	Emulsionante adecuado (sin separación de fases o separación de fases <20%, imagen 13P)
Q		Monooleato de sorbitano (Span® 80)	Separación de fases > 20%, imagen 13Q
R		Oleato de glicerilo (Imwitor® 948)	Separación de fases > 20%, imagen 13R

La invención se refiere en particular a los siguientes elementos adicionales:

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de un principio activo que comprende una estructura estratificada que contiene principio activo, comprendiendo la estructura estratificada que contiene principio activo
 - A) una capa de respaldo, y
 - B) una capa de matriz bifásica, teniendo la capa de matriz bifásica
 - a) una fase externa continua que tiene una composición que comprende del 70 al 100% en peso de al menos un polímero,
 - b) una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende el principio activo y un agente de disolución para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna,en el que la fase interna discontinua forma depósitos dispersos en la fase externa continua,
 - y
 - c) un emulsionante en una cantidad del 0,1 al 20% en peso basado en la capa de matriz bifásica,en el que el emulsionante se selecciona de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso igual de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el tubo de ensayo.
2. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 1, en el que la capa de matriz bifásica contiene del 0,1 a menos del 20% en peso del emulsionante.
3. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 1, en el que la capa de matriz bifásica contiene del 0,5 al 10% en peso del emulsionante.
4. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 1, en el que la capa de matriz bifásica contiene del 0,5 al 8% en peso del emulsionante.
5. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 1, en el que la capa de matriz bifásica contiene del 0,5 al 5% en peso del emulsionante.
6. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en un emulsionante basado en polisiloxano, un emulsionante basado en poliisobutileno, un emulsionante basado en aceite de ricino etoxilado, un emulsionante basado en poloxámero, y mezclas de los mismos.
7. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el emulsionante está basado en polisiloxano.
8. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 7, en el que el emulsionante comprende al menos un polidimetilsiloxano copolimerizado o polimerizado de manera entrecruzada con al menos polietilenglicol.
9. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 8, en el que el polietilenglicol tiene un número promedio de unidades de repetición de óxido de etileno de 10 a 20.
10. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 8 ó 9, en el que el al menos un polidimetilsiloxano se copolimeriza con polietilenglicol y polipropilenglicol.
11. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera del punto 10, en el que el polipropilenglicol tiene un número promedio de unidades de repetición de óxido de propileno de 7 a 20.
12. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, en el que el emulsionante está basado en polisiloxanos seleccionados del grupo que consiste en polímero entrecruzado de PEG-12-dimeticona,

PEG-10-dimeticona, PEG-12-dimeticona, PEG/PPG-18/18-dimeticona, PEG/PPG-19/19-dimeticona, copolímero de bis-isobutil-PEG/PPG-18/18-dimeticona, y mezclas de los mismos.

- 5 13. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, en el que el emulsionante está basado en polisiloxanos seleccionados del grupo que consiste en polímero entrecruzado de PEG-12-dimeticona, PEG-12-dimeticona, PEG/PPG-18/18-dimeticona, PEG/PPG-19/19-dimeticona, y mezclas de los mismos.
- 10 14. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 13, en el que el emulsionante está basado en una mezcla de PEG-12-dimeticona y PEG/PPG-19/19-dimeticona.
- 15 15. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 13, en el que el emulsionante es PEG-12-dimeticona.
16. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 15, en el que el emulsionante está basado en polisiloxano y se usa como una dispersión, que contiene del 1 al 95% en peso de un disolvente.
17. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 16, en el que el emulsionante está basado en polisiloxano y se usa como una dispersión, que comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en ciclopentasiloxano, dimeticona y una mezcla de isoparafina C₁₃₋₁₆ e isoparafina C₁₀₋₁₃.
- 20 18. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, en el que el emulsionante está basado en el polímero entrecruzado de PEG-12-dimeticona y se usa como una dispersión, que contiene del 85 al 90% en peso de ciclopentasiloxano.
- 25 19. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 13, en el que el emulsionante está basado en PEG/PPG-18/18-dimeticona y se usa como una dispersión, que contiene del 85 al 90% en peso de ciclopentasiloxano.
- 30 20. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 13, en el que el emulsionante está basado en PEG/PPG-19/19-dimeticona y se usa como una dispersión, que contiene del 40 al 60% en peso de ciclopentasiloxano.
- 35 21. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 13, en el que el emulsionante está basado en una mezcla de PEG-12-dimeticona y PEG/PPG-19/19-dimeticona y en el que PEG/PPG-19/19-dimeticona se usa como una dispersión, que contiene del 40 al 60% en peso de ciclopentasiloxano.
- 40 22. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 21, en el que la razón en peso de la dispersión de PEG-12-dimeticona y la dispersión de PEG/PPG-19/19-dimeticona es de 0,5:1 a 1:5.
23. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 21, en el que la razón en peso de la dispersión de PEG-12-dimeticona y PEG/PPG-19/19-dimeticona es de 1:1 a 1:3.
24. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 21, en el que la razón en peso de la dispersión de PEG-12-dimeticona y de la dispersión de PEG/PPG-19/19-dimeticona es de 1:1,1 a 1:2,3.
- 45 25. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el emulsionante está basado en poliisobutileno.
- 50 26. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6 y 25, en el que el emulsionante es un emulsionante hidrófilo basado en poliisobutileno.
27. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, 25 y 26, en el que el emulsionante comprende al menos un poliisobutileno unido a un ácido succínico.
- 55 28. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 27, en el que el al menos un poliisobutileno tiene un peso molecular promedio en número de Mn = de 300 a 10.000.
29. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 27 ó 28, en el que el ácido succínico está unido a un compuesto hidrófilo que comprende al menos dos polietilenglicoles que tienen un número promedio de unidades de repetición de óxido de etileno de 1 a 50, o de 1 a 10.
- 60 30. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el emulsionante está basado en aceite de ricino etoxilado.
- 65 31. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 30, en el que el aceite de ricino etoxilado se selecciona del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado de polioxil 35, aceite de ricino de polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxil 60, y mezclas de los mismos.

32. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el emulsionante es aceite de ricino hidrogenado de polioxil 35.
- 5 33. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el emulsionante está basado en poloxámero.
34. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 33, en el que el poloxámero es líquido a 20°C.
- 10 35. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 33 ó 34, en el que los dos bloques de poli(óxido de etileno) del poloxámero tienen un número de unidades de repetición de óxido de etileno de 12 y el bloque de óxido de propileno del poloxámero tiene un número de unidades de repetición de óxido de propileno de 20.
- 15 36. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 35, en el que el al menos un polímero en la fase externa continua es un polímero hidrófobo.
37. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 36, en el que el al menos un polímero en la fase externa continua es polisiloxano o poliisobutileno.
- 20 38. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 37, en el que la composición de la fase externa continua es una composición de adhesivo sensible a la presión.
- 25 39. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 38, en el que el al menos un polímero en la fase externa continua es un polímero adhesivo sensible a la presión.
40. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 39, en el que el al menos un polímero en la fase externa continua es un polímero adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano o poliisobutileno.
- 30 41. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 40, en el que el contenido de la fase interna discontinua en la capa de matriz bifásica es de desde el 5 hasta el 40% en volumen basado en el volumen de la capa de matriz bifásica.
- 35 42. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 41, en el que los depósitos dispersos tienen un tamaño de esfera máximo de menos de 20 μm .
43. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 42, en el que el principio activo está contenido en el sistema terapéutico transdérmico en una cantidad de desde 1 hasta 50 mg.
- 40 44. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 43, en el que el principio activo está contenido en una cantidad de desde el 1 hasta el 30% en peso basado en la capa de matriz bifásica.
- 45 45. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 44, en el que el principio activo está contenido en una cantidad de desde el 1 hasta el 15% en peso basado en la capa de matriz bifásica.
46. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 45, en el que el principio activo está contenido en una cantidad de desde el 2 hasta el 12% en peso basado en la capa de matriz bifásica.
- 50 47. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 46, en el que el principio activo está contenido en una cantidad de desde 0,1 hasta 5 mg/cm^2 basado en la capa de matriz bifásica.
48. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 48, en el que el principio activo está contenido en una cantidad de desde 0,5 hasta 1,5 mg/cm^2 basado en la capa de matriz bifásica.
- 55 49. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 48, en el que el principio activo está contenido en una cantidad de desde 3 hasta 5 mg/cm^2 basado en la capa de matriz bifásica.
- 60 50. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 49, en el que el principio activo se selecciona del grupo que consiste en buprenorfina y diclofenaco.
51. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 50, en el que el principio activo es base de buprenorfina.
- 65 52. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 51, en el que la capa que contiene buprenorfina puede obtenerse incorporando la buprenorfina en forma de base libre.

53. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 51 ó 52, en el que la base de buprenorfina está contenida en una cantidad de desde el 1 hasta el 15% en peso de la capa de matriz bifásica.
- 5 54. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 51 a 53, en el que la base de buprenorfina está contenida en una cantidad de desde el 8 hasta el 12% en peso de la capa de matriz bifásica.
55. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 51 a 53, en el que la base de buprenorfina está contenida en una cantidad de desde el 5 hasta el 7% en peso de la capa de matriz bifásica.
- 10 56. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 50, en el que el principio activo es diclofenaco sódico.
57. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 56, en el que el diclofenaco sódico está contenido en una cantidad de desde el 1 hasta el 15% en peso de la capa de matriz bifásica.
- 15 58. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 56 o 57, en el que el diclofenaco sódico está contenido en una cantidad de desde el 2 hasta el 8% en peso de la capa de matriz bifásica.
- 20 59. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 56 a 58, en el que el diclofenaco sódico está contenido en una cantidad de desde el 3 hasta el 5% en peso de la capa de matriz bifásica.
60. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 59, en el que la capa de matriz bifásica tiene un peso por área de más de 60 g/m².
- 25 61. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 60, en el que la capa de matriz bifásica tiene un peso por área de desde 80 hasta 120 g/m².
62. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 61, en el que la capa de matriz bifásica tiene un peso por área de desde 80 hasta 100 g/m².
- 30 63. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 62, en el que el agente de disolución para el principio activo se selecciona del grupo que consiste en ácidos carboxílicos, alcoholes de cadena larga con más de cuatro átomos de carbono, alcoholes grasos, éteres de polioxietileno de alcoholes grasos, ésteres de cadena larga con más de cuatro átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos o mezclas de los mismos.
- 35 64. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 63, en el que el principio activo está en disolución en un ácido carboxílico para formar una mezcla principio activo-ácido carboxílico en la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.
- 40 65. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 64, en el que la capa de matriz bifásica comprende además una sustancia de aumento de la viscosidad.
- 45 66. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 65, en el que la sustancia de aumento de la viscosidad está contenida en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 8% en peso de la capa de matriz bifásica.
- 50 67. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 65 o 66, en el que dicha sustancia de aumento de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, microcristalina, poli(ácidos acrílicos) de alta masa molecular y/o sus sales y/o sus derivados tales como ésteres, polivinilpirrolidona, dióxido de sílica coloidal, alginato de sodio, goma tragacanto, goma xantana, bentonita, carragenanos y goma guar, y mezclas de los mismos.
- 55 68. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 65 a 67, en el que la sustancia de aumento de la viscosidad es polivinilpirrolidona.
69. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 68, en el que la capa de matriz bifásica comprende además una sustancia de aumento de la viscosidad y un ácido carboxílico para formar una mezcla que contiene sustancia de aumento de la viscosidad, ácido carboxílico y principio activo en la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.
- 60 70. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 68, en el que la capa de matriz bifásica está libre de una sustancia de aumento de la viscosidad seleccionada del grupo que consiste en derivados de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
- 65

hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, poli(ácidos acrílicos) de alta masa molecular y/o sus sales y/o sus derivados tales como ésteres, polivinilpirrolidona, dióxido de silicóna coloidal, alginato de sodio, goma tragacanto, goma xantana, bentonita, carragenanos y goma guar, y mezclas de los mismos.

5

71. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 70, en el que el agente de disolución para el principio activo es un ácido carboxílico y el ácido carboxílico está contenido en una cantidad de desde el 2 hasta el 20% en peso basado en la capa de matriz bifásica.

10

72. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 71, en el que el ácido carboxílico está contenido en una cantidad de desde el 5 hasta el 15% en peso basado en la capa de matriz bifásica.

73. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 72, en el que el ácido carboxílico está contenido en una cantidad de desde el 6 hasta el 12% en peso basado en la capa de matriz bifásica.

15

74. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 70 a 73, en el que el ácido carboxílico y el principio activo están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico en una razón de cantidad de desde 0,3:1 hasta 5:1.

20

75. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 74, en el que el ácido carboxílico y el principio activo están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico en una razón de cantidad de desde 0,5:1 hasta 2:1.

76. Sistema terapéutico transdérmico según el punto 74, en el que el ácido carboxílico y el principio activo están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico en una razón de cantidad de desde 2:1 hasta 5:1.

25

77. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 69 a 76, en el que el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido levulínico, y mezclas de los mismos.

30

78. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 77, en el que la estructura estratificada que contiene principio activo es una estructura estratificada autoadhesiva que contiene principio activo.

35

79. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 78, en el que la capa de matriz bifásica es la capa en contacto con la piel.

80. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 78, en el que la estructura estratificada que contiene principio activo comprende además una capa en contacto con la piel adicional.

40

81. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el principio activo es buprenorfina, el al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano o poliisobutileno, el emulsionante está basado en polisiloxano y la capa de matriz bifásica contiene además ácido levulínico.

45

82. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el principio activo es buprenorfina, el al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano o poliisobutileno, el emulsionante está basado en polisiloxano, la capa de matriz bifásica contiene además ácido levulínico, y en el que el ácido levulínico y la buprenorfina están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico en una razón de cantidad de desde 0,5:1 hasta 2:1.

50

83. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el principio activo es diclofenaco, el al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano o poliisobutileno, el emulsionante está basado en polisiloxano y la capa de matriz bifásica contiene además ácido oleico.

55

84. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que el principio activo es diclofenaco, el al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano o poliisobutileno, el emulsionante está basado en polisiloxano, la capa de matriz bifásica contiene además ácido oleico, y en el que el ácido oleico y el diclofenaco están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico en una razón de cantidad de desde 2:1 hasta 5:1.

60

85. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 55 y 60 a 82, que proporciona una tasa de permeación en la piel de buprenorfina cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de buprenorfina comercial en un intervalo de tiempo de 96 horas desde la hora 72 hasta la hora 168 que es terapéuticamente eficaz.

65

- 5 86. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 55 y 60 a 82, que proporciona una tasa de permeación en la piel de buprenorfina cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de buprenorfina comercial en un intervalo de tiempo de 72 horas desde la hora 96 hasta la hora 168 que es terapéuticamente eficaz.
- 10 87. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 55 y 60 a 82, que proporciona una tasa de permeación en la piel de buprenorfina cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de buprenorfina comercial en un intervalo de tiempo de 160 horas desde la hora 8 hasta la hora 168 que es terapéuticamente eficaz.
- 15 88. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 50, 56 a 80, 83 y 84, que proporciona una tasa de permeación en la piel de diclofenaco cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de diclofenaco comercial en un intervalo de tiempo de 16 horas desde la hora 8 hasta la hora 24 que es terapéuticamente eficaz.
- 20 89. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 50, 56 a 80, 83 y 84, que proporciona una tasa de permeación en la piel de diclofenaco cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de diclofenaco comercial en un intervalo de tiempo de 40 horas desde la hora 8 hasta la hora 48 que es terapéuticamente eficaz.
- 25 90. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 50, 56 a 80, 83 y 84, que proporciona una tasa de permeación en la piel de diclofenaco cuando se mide en una prueba comparable con un sistema terapéutico transdérmico de referencia de diclofenaco comercial en un intervalo de tiempo de 64 horas desde la hora 8 hasta la hora 72 que es terapéuticamente eficaz.
- 30 91. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 55, 60 a 82 y 85 a 87, en el que el principio activo es buprenorfina, para su uso en un método de tratamiento del dolor.
- 35 92. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 55, 60 a 82 y 85 a 87, en el que el principio activo es buprenorfina, para su uso en un método de tratamiento del dolor en el que el sistema terapéutico transdérmico se aplica durante 7 días sobre la piel de un paciente.
- 40 93. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 50, 56 a 80, 83, 84 y 88 a 90, en el que el principio activo es diclofenaco, para su uso en un método de tratamiento de pacientes que padecen dolor/inflamación tal como osteoartritis, periartritis de hombro, dolor muscular, dolor lumbar, reumatismo, contusiones, distensiones musculares, lumbago, artrosis, absceso de las glándulas sudoríparas o atrofia multisistémica.
- 45 94. Sistema terapéutico transdérmico según los puntos 1 a 50, 56 a 80, 83, 84 y 88 a 90, en el que el principio activo es diclofenaco y se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de diclofenaco durante aproximadamente 24 horas mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración sobre la piel de un paciente humano de aproximadamente 24 horas.
- 50 95. Sistema terapéutico transdérmico según los puntos 1 a 50, 56 a 80, 83, 84 y 88 a 90, en el que el principio activo es diclofenaco y se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de diclofenaco durante aproximadamente 72 horas mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración sobre la piel de un paciente humano de aproximadamente 72 horas.
- 55 96. Uso de un emulsionante para reducir el tamaño máximo de los depósitos dispersos en una mezcla de recubrimiento bifásica durante el procedimiento de preparación de un sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 95.
- 60 97. Uso de un emulsionante para reducir el tamaño máximo de los depósitos dispersos en la capa de matriz bifásica de un sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 95.
- 65 98. Uso de un emulsionante basado en polisiloxano en un sistema terapéutico transdérmico con una capa de matriz bifásica que contiene principio activo que tiene una fase interna discontinua y una fase externa continua para controlar el tamaño de esfera máximo de la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.
99. Uso de un emulsionante seleccionado del grupo que consiste en un emulsionante basado en poliisobutileno, un emulsionante basado en aceite de ricino etoxilado y un emulsionante basado en poloxámero en un sistema terapéutico transdérmico con una capa de matriz bifásica que contiene principio activo que tiene una fase interna discontinua y una fase externa continua para controlar el tamaño de esfera máximo de la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.
100. Método de estabilización de una mezcla de recubrimiento bifásica que comprende una fase interna

discontinua que tiene una composición que comprende un principio activo y un agente de disolución para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna, formando la fase interna depósitos dispersos en una fase externa continua que comprende un polímero, mezclando la mezcla de recubrimiento bifásica con un emulsionante que se selecciona de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso igual de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el tubo de ensayo.

101. Mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada que puede obtenerse mediante un procedimiento según el punto 100, en el que los depósitos dispersos en la mezcla de recubrimiento bifásica tienen un tamaño de gota máximo de menos de 55 µm.

102. Método de fabricación de una capa de matriz bifásica, que comprende las etapas de:

(1) preparar una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada según uno cualquiera de los puntos 100 ó 101,

(2) recubrir la mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada sobre una película en una cantidad que proporcione un peso por área deseado,

(3) evaporar los disolventes para proporcionar una capa de matriz bifásica con el peso por área deseado.

103. Capa de matriz bifásica que puede obtenerse mediante un procedimiento según el punto 102.

104. Método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los puntos 1 a 90, que comprende las etapas de:

(1) proporcionar una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada que comprende

a. un polímero,

b. un principio activo,

c. un agente de disolución para el principio activo

d. un emulsionante,

e. un disolvente,

f. opcionalmente una sustancia de aumento de la viscosidad,

(2) recubrir la mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada sobre una película en una cantidad que proporcione el peso por área deseado,

(3) evaporar los disolventes para proporcionar una capa de matriz bifásica con el peso por área deseado,

(4) laminar la capa de matriz bifásica a una capa de respaldo para proporcionar una estructura estratificada que contiene principio activo,

(5) opcionalmente laminar la estructura estratificada que contiene principio activo a una capa en contacto con la piel adicional,

(6) opcionalmente perforar los sistemas individuales de la estructura estratificada autoadhesiva que contiene buprenorfina con el área de liberación deseada, y

(7) opcionalmente adherir a los sistemas individuales una estructura estratificada autoadhesiva libre de agente activo que también comprende una capa de respaldo y una capa de adhesivo sensible a la presión libre de principio activo y que es más grande que los sistemas individuales de estructura estratificada autoadhesiva que contiene buprenorfina.

105. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de un principio activo que comprende una estructura estratificada que contiene principio activo, comprendiendo la estructura estratificada que contiene principio activo

A) una capa de respaldo, y

B) una capa de matriz bifásica, teniendo la capa de matriz bifásica

5

a) una fase externa continua que tiene una composición que comprende del 70 al 100% en peso de al menos un polímero,

10

b) una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende el principio activo y un agente de disolución para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna,

en el que la fase interna discontinua forma depósitos dispersos en la fase externa continua,

15

y

c) un emulsionante en una cantidad del 0,1 al 20% en peso basado en la capa de matriz bifásica,

20

en el que el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en un emulsionante basado en polisiloxano, un emulsionante basado en poliisobutileno, un emulsionante basado en aceite de ricino etoxilado, un emulsionante basado en poloxámero, y mezclas de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de un principio activo que comprende una estructura estratificada que contiene principio activo, comprendiendo la estructura estratificada que contiene principio activo
 - A) una capa de respaldo, y
 - B) una capa de matriz bifásica, teniendo la capa de matriz bifásica
 - a) una fase externa continua que tiene una composición que comprende del 70 al 100% en peso de al menos un polímero,
 - b) una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende el principio activo y un agente de disolución para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna,en el que la fase interna discontinua forma depósitos dispersos en la fase externa continua,
 - y
 - c) un emulsionante en una cantidad del 0,1 al 20% en peso basado en la capa de matriz bifásica,en el que el emulsionante se selecciona de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso igual de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el tubo de ensayo.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, en el que la capa de matriz bifásica contiene del 0,1 a menos del 20%, o del 0,5 al 10% o del 0,5 al 5% en peso del emulsionante.
3. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en un emulsionante basado en polisiloxano, un emulsionante basado en poliisobutileno, un emulsionante basado en aceite de ricino etoxilado, un emulsionante basado en poloxámero, y mezclas de los mismos.
4. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el emulsionante está basado en polisiloxano.
5. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 a 4, en el que el emulsionante comprende al menos un polidimetilsiloxano copolimerizado o polimerizado de manera entrecruzada con al menos polietilenglicol.
6. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 5, en el que el polietilenglicol tiene un número promedio de unidades de repetición de óxido de etileno de 10 a 20.
7. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el emulsionante está basado en polisiloxanos seleccionados del grupo que consiste en polímero entrecruzado de PEG-12-dimeticona, PEG-10-dimeticona, PEG-12-dimeticona, PEG/PPG-18/18-dimeticona, PEG/PPG-19/19-dimeticona, copolímero de bis-isobutil-PEG/PPG-18/18-dimeticona, y mezclas de los mismos.
8. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el emulsionante está basado en poliisobutileno, comprendiendo preferiblemente al menos un poliisobutileno unido a un ácido succínico.
9. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el emulsionante está basado en aceite de ricino etoxilado seleccionado del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado de polioxil 35, aceite de ricino de polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxil 60, y mezclas de los mismos.
10. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el emulsionante está basado en poloxámero, en el que preferiblemente los dos bloques de poli(óxido de etileno) del poloxámero tienen un número de unidades de repetición de óxido de etileno de 12 y el bloque de óxido de

propileno del poloxámero tiene un número de unidades de repetición de óxido de propileno de 20.

11. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el al menos un polímero en la fase externa continua es polisiloxano o poliisobutileno.

12. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el al menos un polímero en la fase externa continua es un polímero adhesivo sensible a la presión.

13. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el principio activo está contenido en una cantidad de desde el 1 hasta el 30% en peso basado en la capa de matriz bifásica, y/o en el que el principio activo está contenido en una cantidad de desde 0,1 hasta 5 mg/cm² basado en la capa de matriz bifásica.

14. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el principio activo se selecciona del grupo que consiste en buprenorfina y diclofenaco.

15. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la capa de matriz bifásica tiene un peso por área de más de 60 g/m².

16. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el agente de disolución para el principio activo se selecciona del grupo que consiste en ácidos carboxílicos, alcoholes de cadena larga con más de cuatro átomos de carbono, alcoholes grasos, éteres de polioxietileno de alcoholes grasos, ésteres de cadena larga con más de cuatro átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos o mezclas de los mismos.

17. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 16, en el que el principio activo está en disolución en un ácido carboxílico para formar una mezcla principio activo-ácido carboxílico en la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.

18. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que la capa de matriz bifásica comprende además una sustancia de aumento de la viscosidad, preferiblemente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 8% en peso de la capa de matriz bifásica.

19. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el agente de disolución para el principio activo es un ácido carboxílico y el ácido carboxílico está contenido en una cantidad de desde el 2 hasta el 20%, preferiblemente desde el 5 hasta el 15%, en particular desde el 6 hasta el 12% en peso basado en la capa de matriz bifásica.

20. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la estructura estratificada que contiene principio activo es una estructura estratificada autoadhesiva que contiene principio activo, y en el que preferiblemente la capa de matriz bifásica es la capa en contacto con la piel.

21. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que el principio activo es buprenorfina, para su uso en un método de tratamiento del dolor, preferiblemente para su uso en un método de tratamiento del dolor en el que el sistema terapéutico transdérmico se aplica durante 7 días sobre la piel de un paciente.

22. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que el principio activo es diclofenaco, para su uso en un método de tratamiento de pacientes que padecen dolor/inflamación tal como osteoartritis, periartritis de hombro, dolor muscular, dolor lumbar, reumatismo, contusiones, distensiones musculares, lumbago, artrosis, absceso de las glándulas sudoríparas o atrofia multisistémica.

23. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de diclofenaco durante aproximadamente 24 horas mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración sobre la piel de un paciente humano de aproximadamente 24 horas.

24. Uso de un emulsionante para reducir el tamaño máximo de los depósitos dispersos en una mezcla de recubrimiento bifásica durante el procedimiento de preparación de un sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

25. Uso de un emulsionante para reducir el tamaño máximo de los depósitos dispersos en la capa de matriz bifásica de un sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

26. Uso de un emulsionante basado en polisiloxano en un sistema terapéutico transdérmico con una capa de matriz bifásica que contiene principio activo que tiene una fase interna discontinua y una fase externa continua

para controlar el tamaño de esfera máximo de la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica.

27. Uso de un emulsionante seleccionado del grupo que consiste en un emulsionante basado en poliisobutileno, un emulsionante basado en aceite de ricino etoxilado y un emulsionante basado en poloxámero en un sistema terapéutico transdérmico con una capa de matriz bifásica que contiene principio activo que tiene una fase interna discontinua y una fase externa continua para controlar el tamaño de esfera máximo de la fase interna discontinua de la capa de matriz bifásica

28. Método de estabilización de una mezcla de recubrimiento bifásica que comprende una fase interna discontinua que tiene una composición que comprende un principio activo y un agente de disolución para el principio activo en una cantidad suficiente para que el principio activo forme una disolución con el agente de disolución en la fase interna, formando la fase interna depósitos dispersos en una fase externa continua que comprende un polímero, mezclando la mezcla de recubrimiento bifásica con un emulsionante que se selecciona de un grupo que consiste en emulsionantes que, cuando se combinan a de aproximadamente 500 a 1500 rpm con una cantidad en peso igual de la composición de la fase externa continua durante aproximadamente 1 hora en un tubo de ensayo, proporcionan una mezcla con la composición de la fase externa continua que muestra menos del 20% de separación de fases después del almacenamiento durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 20°C, determinada comparando la altura de la fase separada en el tubo de ensayo y la altura del contenido total en el tubo de ensayo.

29. Método de fabricación de una capa de matriz bifásica, que comprende las etapas de:

(1) preparar una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada según la reivindicación 28,

(2) recubrir la mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada sobre una película en una cantidad que proporcione un peso por área deseado,

(3) evaporar los disolventes para proporcionar una capa de matriz bifásica con el peso por área deseado.

30. Método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende las etapas de:

(1) proporcionar una mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada que comprende

a. un polímero,

b. un principio activo,

c. un agente de disolución para el principio activo

d. un emulsionante,

e. un disolvente,

f. opcionalmente una sustancia de aumento de la viscosidad,

(2) recubrir la mezcla de recubrimiento bifásica estabilizada sobre una película en una cantidad que proporcione el peso por área deseado,

(3) evaporar los disolventes para proporcionar una capa de matriz bifásica con el peso por área deseado,

(4) laminar la capa de matriz bifásica a una capa de respaldo para proporcionar una estructura estratificada que contiene principio activo,

(5) opcionalmente laminar la estructura estratificada que contiene principio activo a una capa en contacto con la piel adicional,

(6) opcionalmente perforar los sistemas individuales de la estructura estratificada autoadhesiva que contiene buprenorfina con el área de liberación deseada, y

(7) opcionalmente adherir a los sistemas individuales una estructura estratificada autoadhesiva libre de agente activo que también comprende una capa de respaldo y una capa de adhesivo sensible a la presión libre de principio activo y que es más grande que los sistemas individuales de estructura estratificada autoadhesiva que contiene buprenorfina.

Fig. 1A

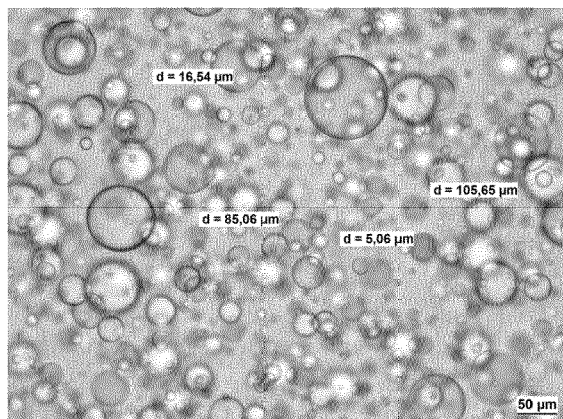


Fig. 1B

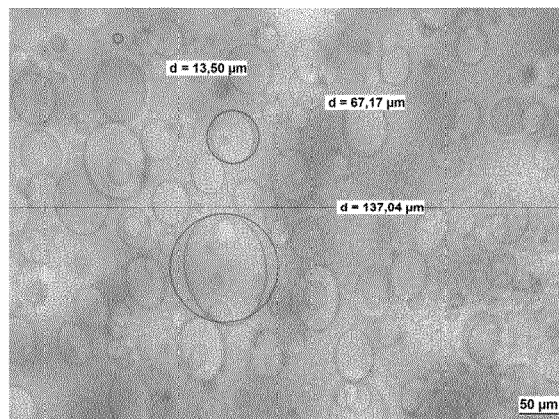


Fig. 2A

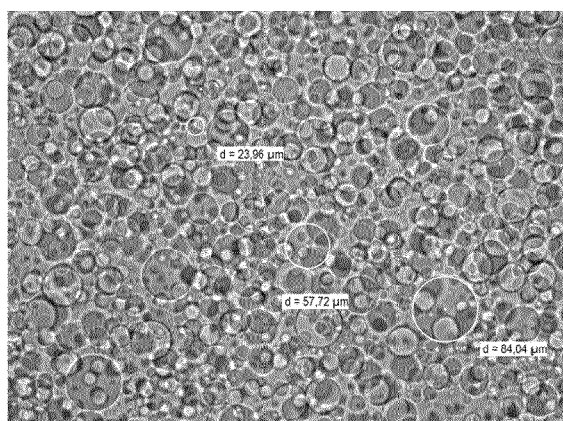


Fig. 2B

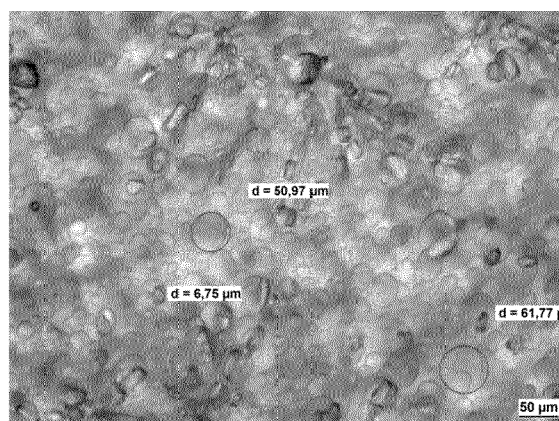


Fig. 3A

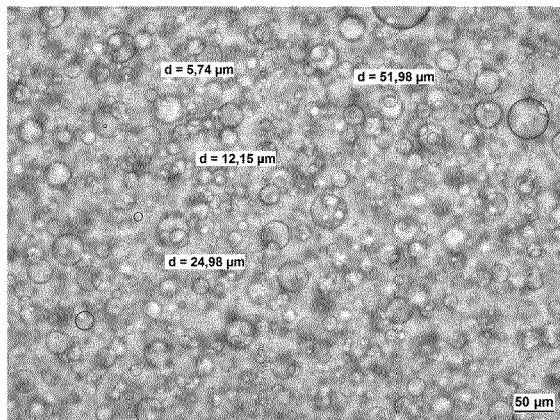


Fig. 3B

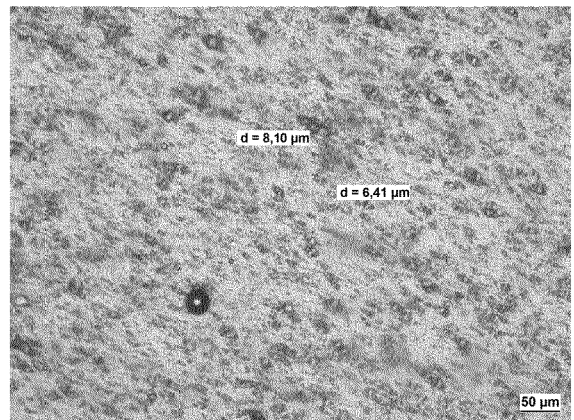


Fig. 4A

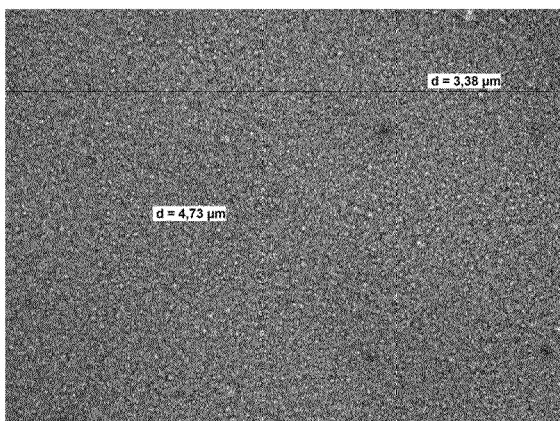


Fig. 4B

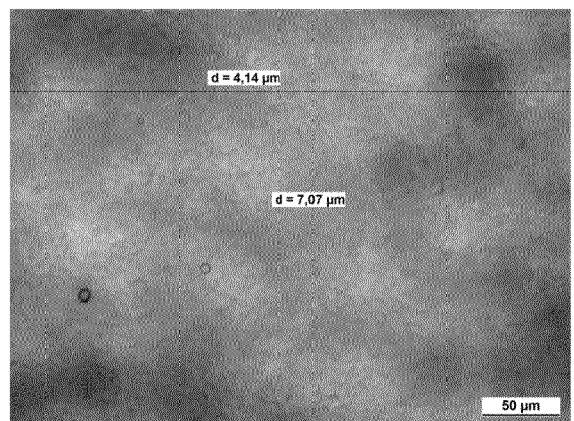


Fig. 5A

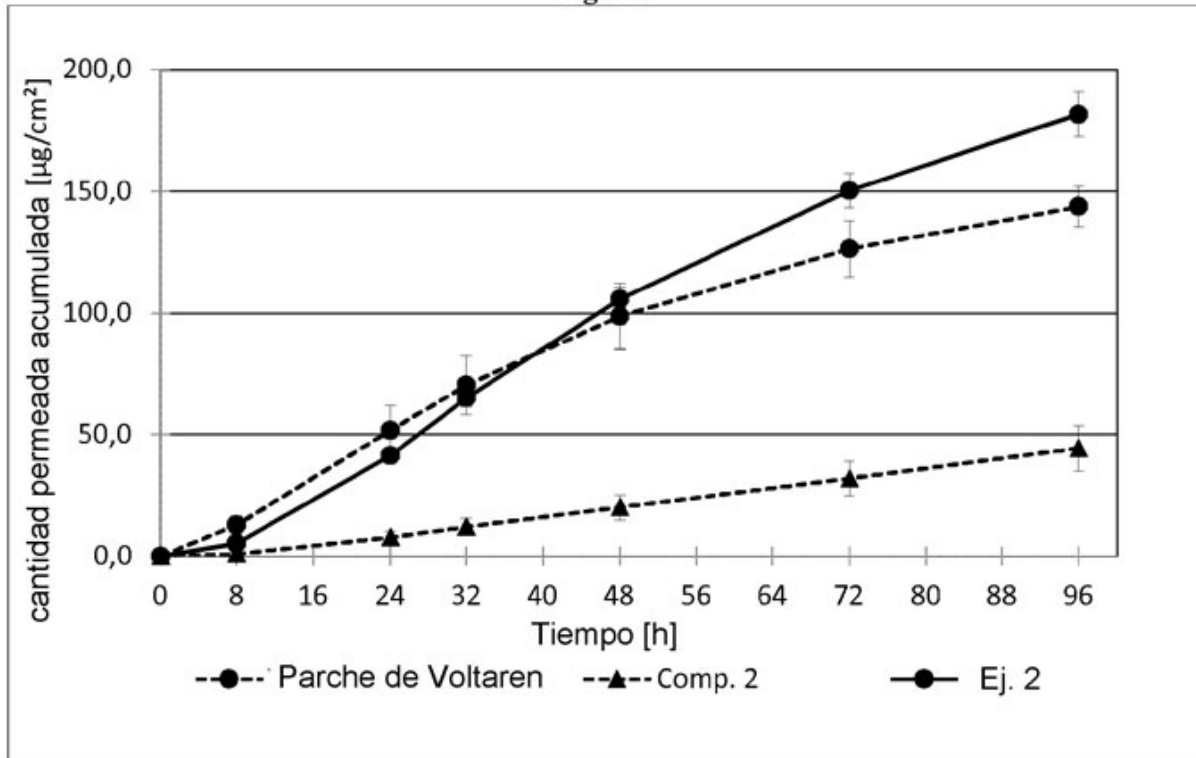


Fig. 5B

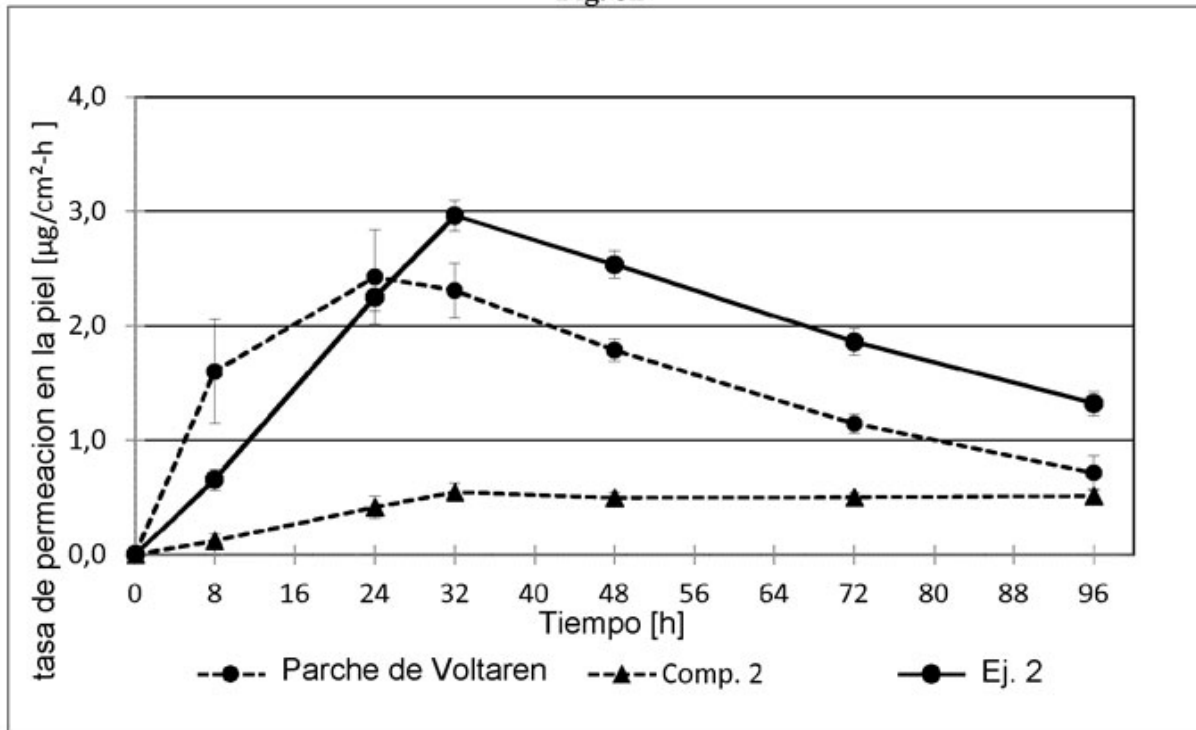


Fig. 6A

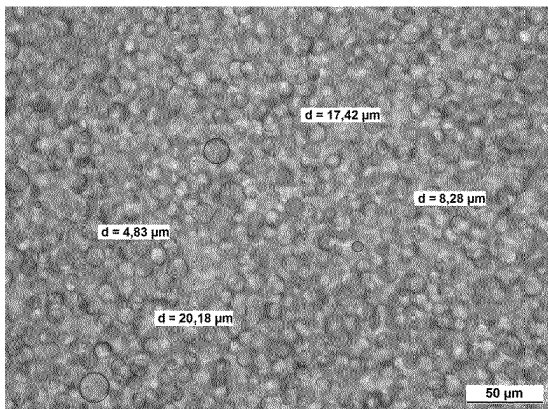


Fig. 6B

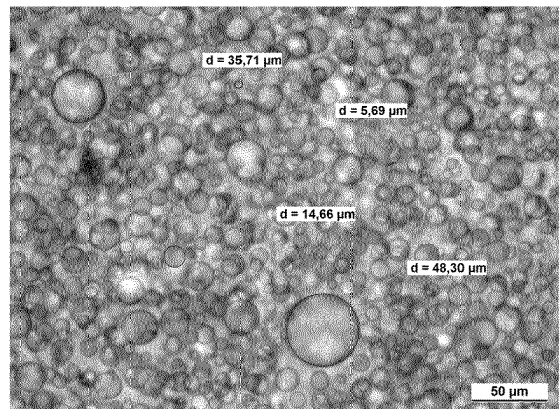


Fig. 7A

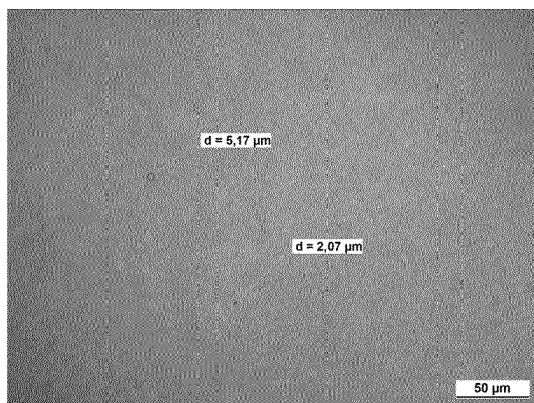


Fig. 7B

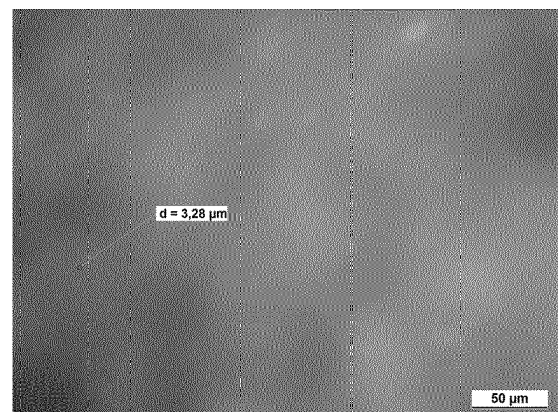


Fig. 8A

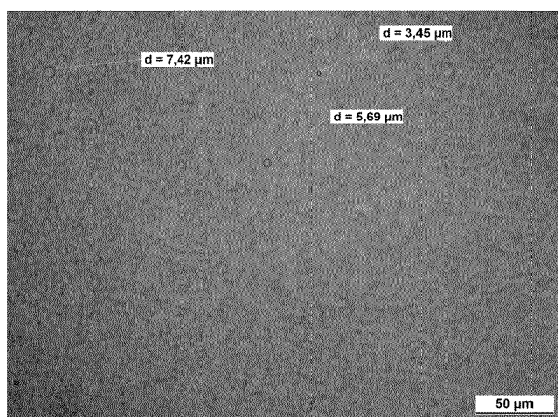


Fig. 8B

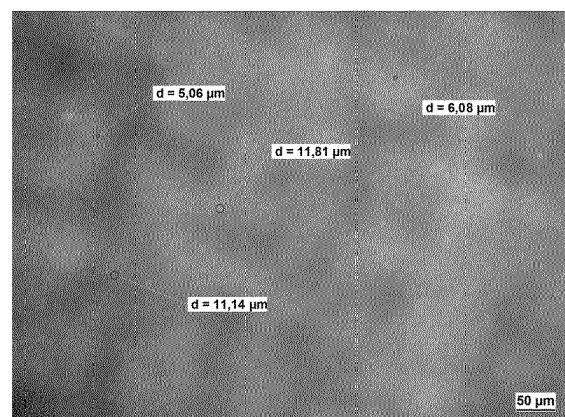


Fig. 9A

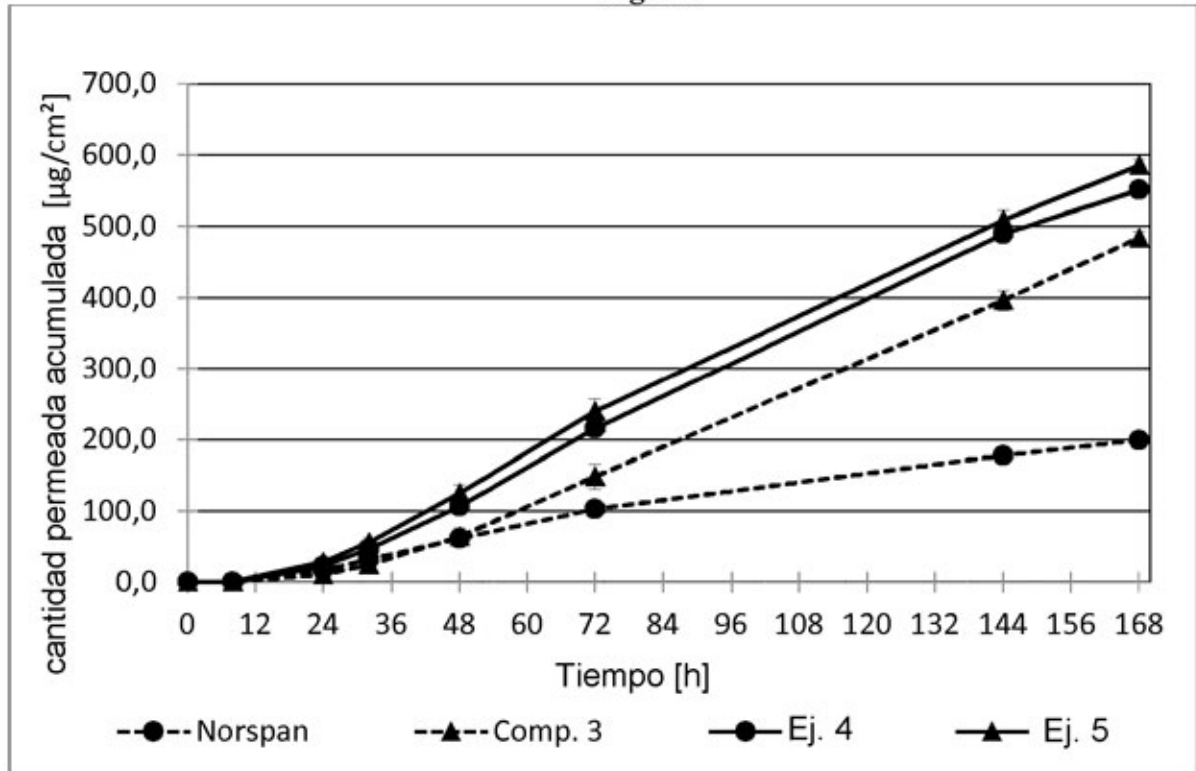


Fig. 9B

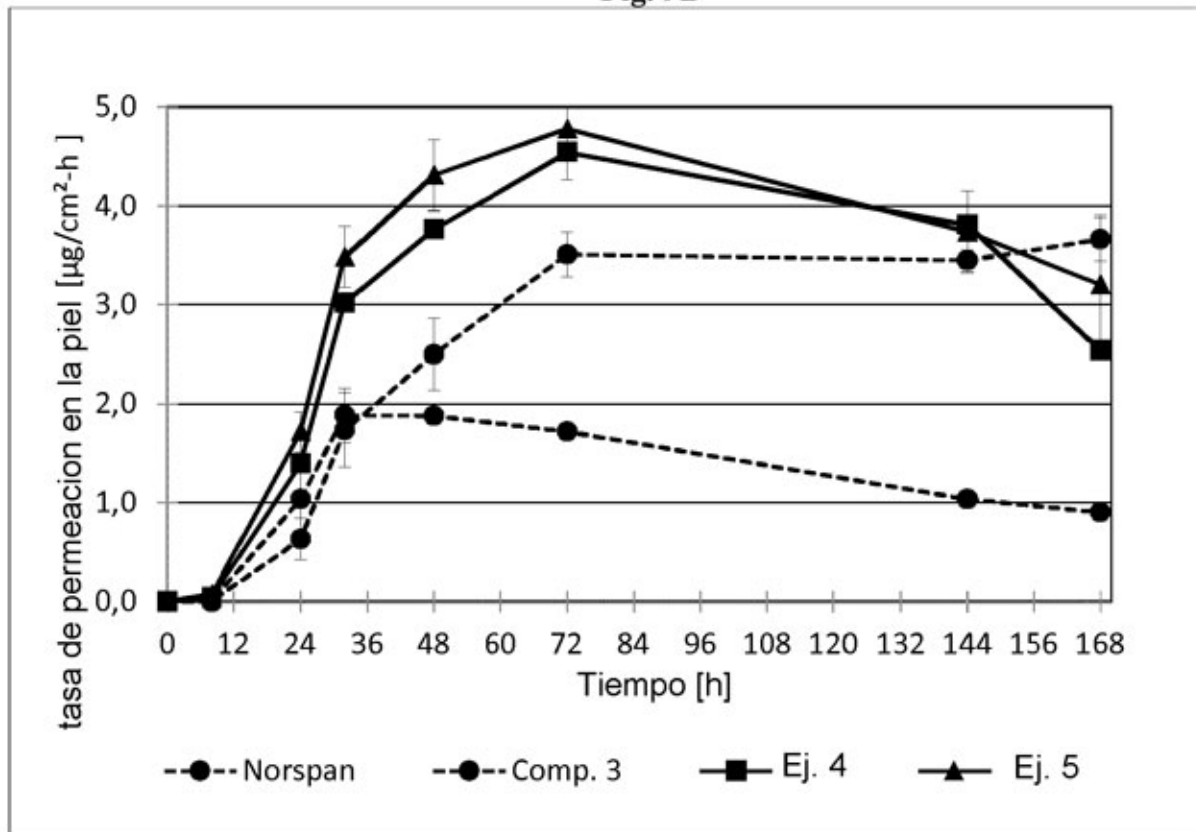


Fig. 10A

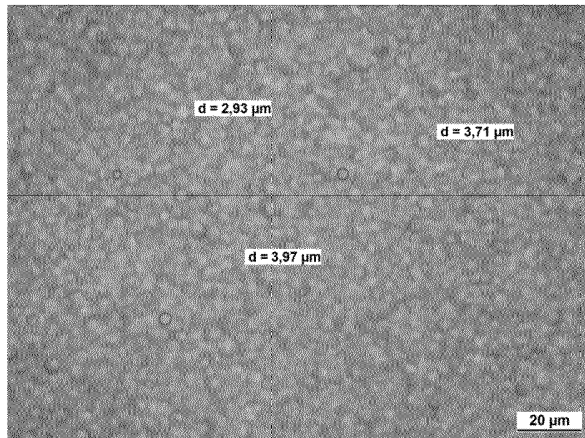


Fig. 10B

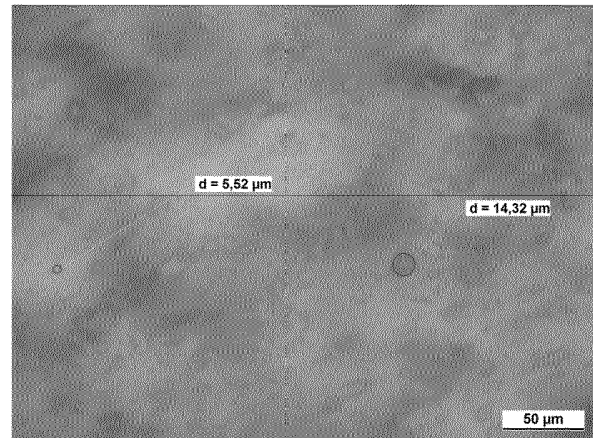


Fig. 11A

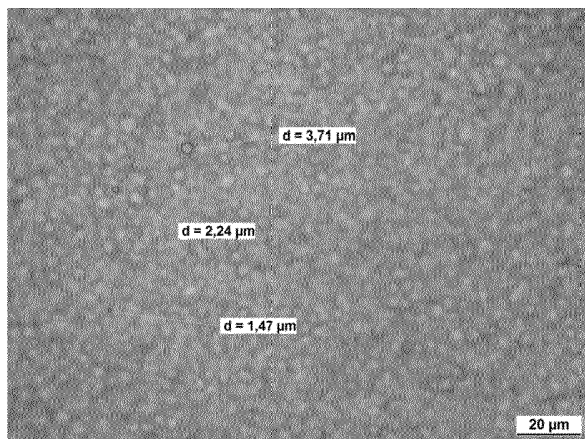


Fig. 11B

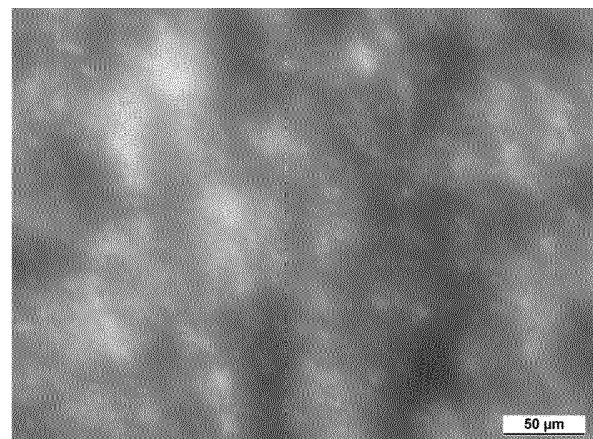


Fig. 12A

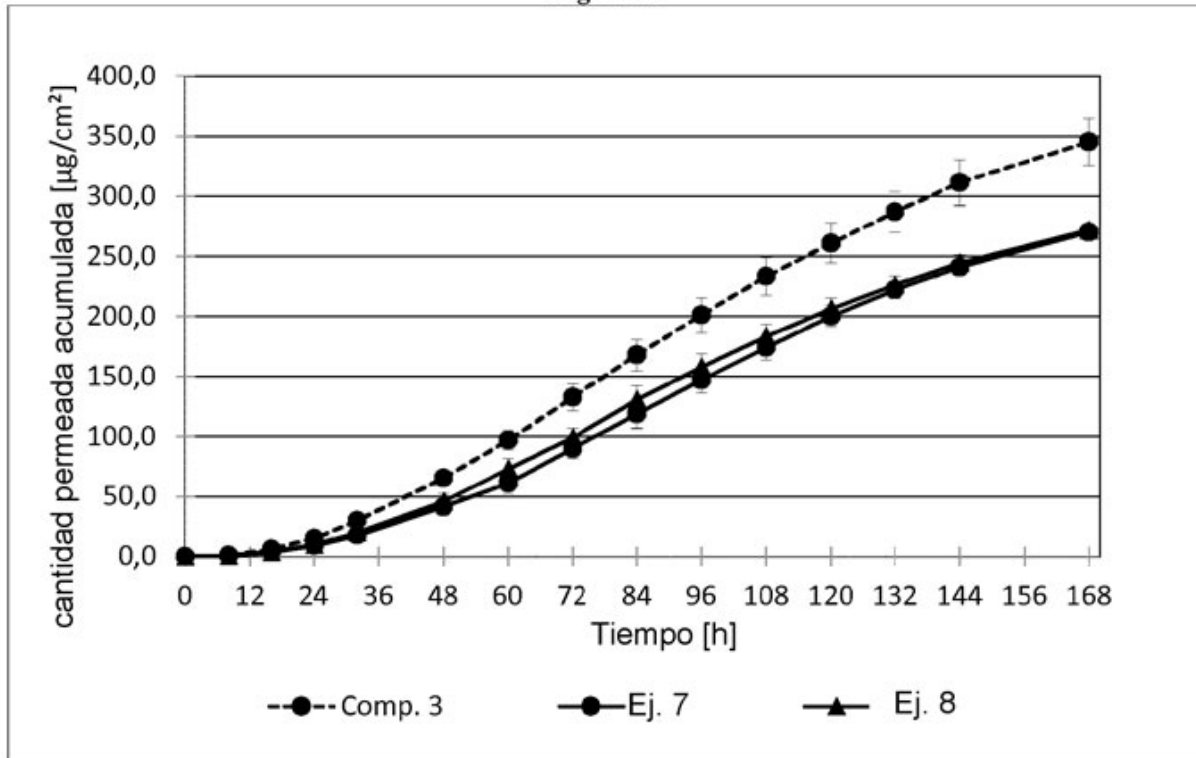


Fig. 12B

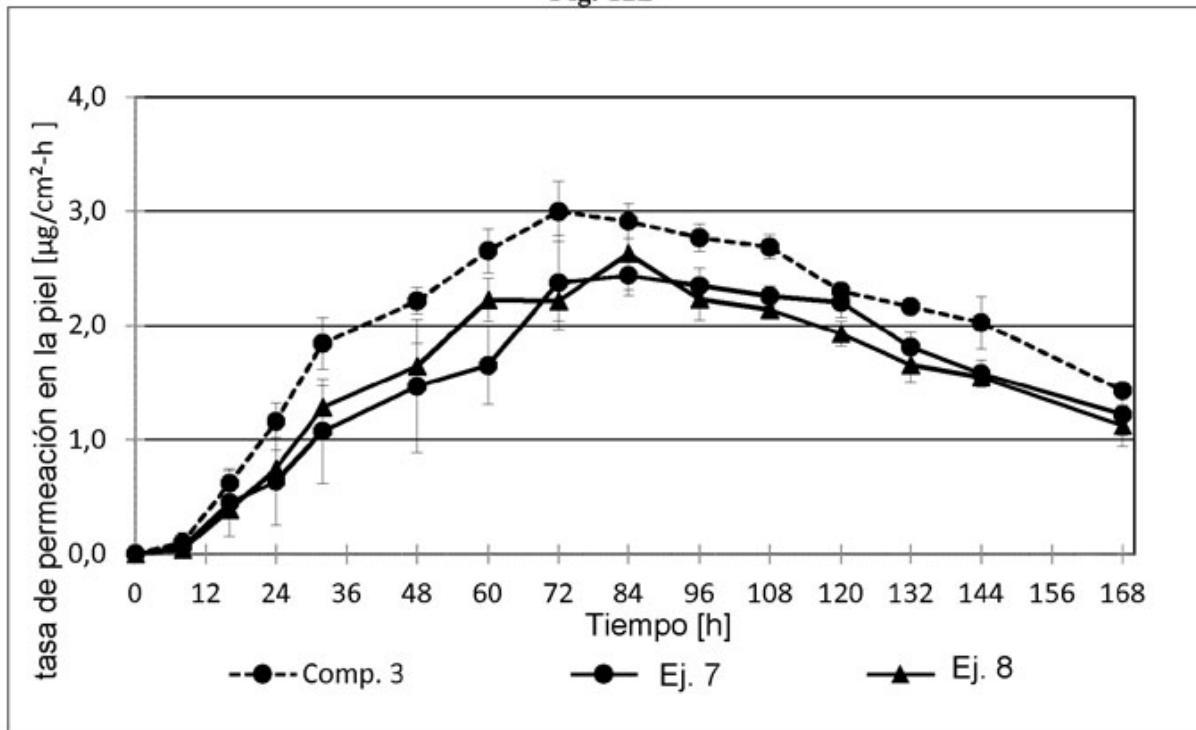
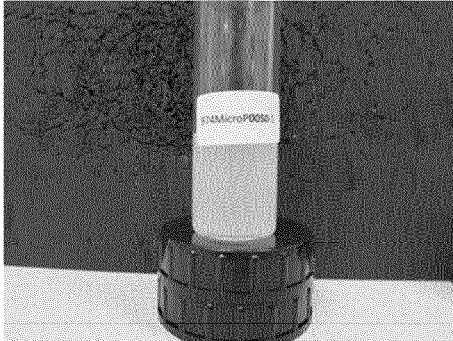
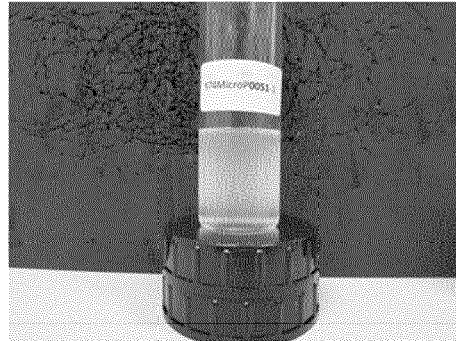


Fig. 13A

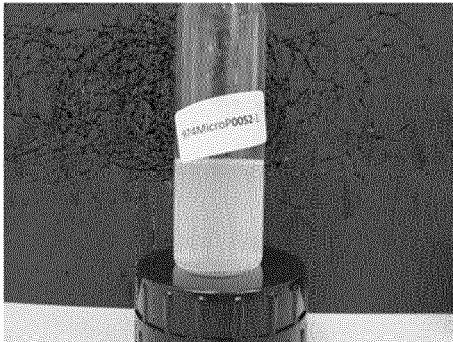
13A



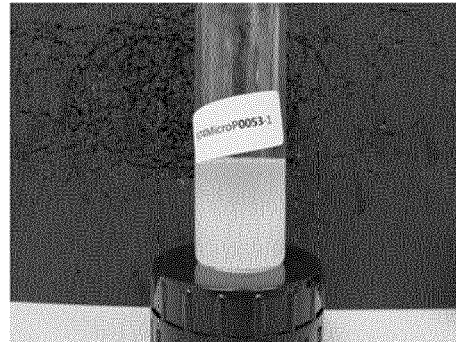
13B



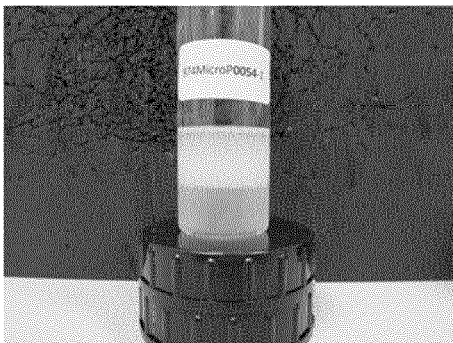
13C



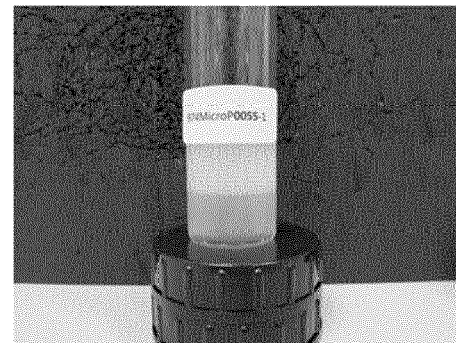
13D



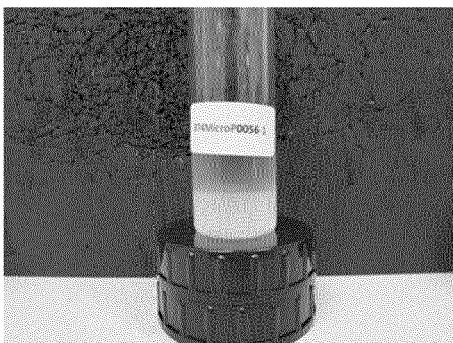
13E



13F



13G



13H

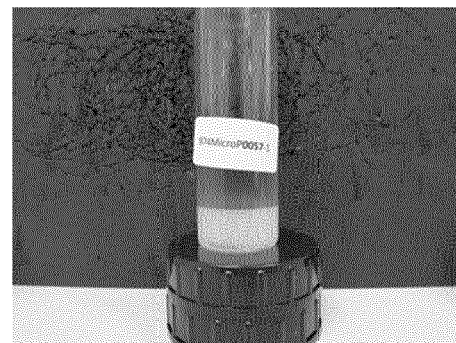


Fig. 13B

