



(10) **DE 11 2012 005 185 T5** 2014.08.28

(12)

## Veröffentlichung

der internationalen Anmeldung mit der  
(87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2013/088254**  
in deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 IntPatÜG)  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2012 005 185.8**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB2012/002973**  
(86) PCT-Anmeldetag: **12.12.2012**  
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **20.06.2013**  
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung  
in deutscher Übersetzung: **28.08.2014**

(51) Int Cl.: **A61K 9/70 (2006.01)**  
**A61K 31/485 (2006.01)**  
**A61P 25/04 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:  
**61/569,609**                      **12.12.2011**      **US**

(71) Anmelder:  
**LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG, 56626,  
Andernach, DE**

(74) Vertreter:  
**Maiwald Patentanwalts-gesellschaft mbH, 80335,  
München, DE**

(72) Erfinder:  
**Hille, Thomas, Dr., 56567, Neuwied, DE; Wauer,  
Gabriel, Dr., 53474, Bad Neuenahr-Ahrweiler, DE;  
Smith, Kevin John, Cambridge, Cambridgeshire,  
GB; Mundin, Elizabeth Gillian, Cambridge,  
Cambridgeshire, GB; Johnson, Helen Elizabeth,  
Cambridge, Cambridgeshire, GB**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Transdermales Verabreichungssystem**

(57) Zusammenfassung: Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und

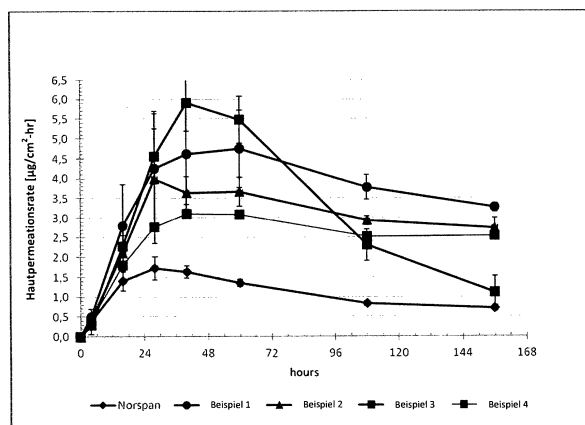
B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und

c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, so dass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.



**Beschreibung**

## ERFINDUNGSGEBIET

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, Herstellungsmethoden, Verwendungen davon und entsprechende Behandlungsmethoden damit.

## ERFINDUNGSGHINTERGRUND

**[0002]** Der Wirkstoff Buprenorphin (5R,6R,7R,9R,13S,14S)-17-Cyclopropylmethyl-7-[(S)-3,3-dimethyl-2-hydroxybutan-2-yl]-6-methoxy-4,5-epoxy-6,14-ethanomorphinan-3-ol) ist ein hochpotentes partial synthetisches Opiat. Krebspatienten können mit einer Tagesdosis von ca. 1 mg behandelt werden. Trotz des relativ hohen Molekulargewichts von 467,64 Dalton wird es derzeit zur transdermalen Verabreichung verwendet. Das kommerziell erhältliche TTS-Produkt Norspan®, auch bekannt als BuTrans®, führt der Haut genügend Buprenorphin zu, um Schmerzpatienten für eine Dauer von 7 Tagen (ca. 168 Stunden) zu behandeln und ermöglicht damit die Verwendung des TTS für eine Dauer von 7 Tagen und erlaubt ein festgelegtes Dosierungsschema mit einem einmal wöchentlichen TTS-Wechsel. Dies ist insbesondere für die Anwenderfreundlichkeit und die Patientencompliance vorteilhaft. Dadurch ist die Gesamtwirksamkeit dieses Schmerzmedikaments verbessert. Jedoch kann die lange Anwendungsdauer Probleme mit Hautirritationen hervorrufen, welche in Kombination mit der beträchtlichen Größe (d. h. der Freisetzungsfläche) des TTS problematisch sein können. Auch die große Menge an überschüssigem Wirkstoff im TTS, die notwendig ist, um genug Triebkraft zu erhalten, um eine ausreichende Wirkstoffzufuhr über diesen langen Zeitraum zu gewährleisten, ist teuer und hat das Potenzial, missbräuchlich verwendet zu werden.

**[0003]** Es ist daher erstrebenswert, die Gesamtgröße (d. h. die Freisetzungsfläche) des TTS sowie die Gesamtmenge an Buprenorphin im TTS vor der Verabreichung als auch die zurückbleibende Menge im TTS nach korrektem Gebrauch, also die Restmenge, zu reduzieren. Dadurch werden die Wirkstoffmenge für missbräuchliche Verwendung (vor und nach korrektem Gebrauch) sowie die Menge, die nach korrektem Gebrauch verworfen wird, reduziert. Die US-Patentanmeldung Nr. 2010/0119585 beschreibt eine gewisse Reduktion der TTS-Größe und der Wirkstoffmenge im Vergleich zu dem kommerziell erhältlichen TTS-Produkt Transtec®, welches für ein bis-zu-4-Tage Dosierungsschema geeignet ist. Daher muss das TTS nach spätestens 4 Tagen erneuert werden. Es wird empfohlen, Transtec® zweimal wöchentlich immer an den gleichen Tagen zu bestimmten Uhrzeiten, z. B. Montagmorgen und Donnerstagabend, zu wechseln.

**[0004]** Aus Gründen der Anwenderfreundlichkeit ist es jedoch wünschenswert, einen einmal wöchentlichen Wechselmodus (7-Tage-Dosierungsschema) einzuhalten, wie z. B. durch das kommerziell erhältliche Produkt Norspan® bereitgestellt, im Gegensatz zu einem 3- bis 4-Tage-Wechselmodus, wie von z. B. Transtec® bereitgestellt.

**[0005]** Alle Referenzen und Publikationen, die hier zitiert werden, seien hiermit in ihrer Gesamtheit und für alle Zwecke eingeschlossen.

## AUFGABEN UND ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0006]** Es ist eine Aufgabe gewisser Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) bereitzustellen, welches eine relativ geringe Menge an darin enthaltenem Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) erfordert.

**[0007]** Es ist eine Aufgabe gewisser Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) bereitzustellen, welches eine relativ geringe Freisetzungsfläche benötigt.

**[0008]** Es ist eine Aufgabe gewisser Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) bereitzustellen, welches eine Freisetzung bietet, die geeignet ist eine Schmerzlinderung für ca. 168 Stunden (entsprechend 7 Tagen oder einer Woche) bereitzustellen.

**[0009]** Diese Aufgaben und andere werden durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche gemäß einem Aspekt ein transdermales therapeutisches System zur transdermalen Verabreichung von Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) betrifft, enthaltend eine Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

**[0010]** Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung eine Methode, Schmerzen bei einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß der Erfindung auf die Haut des Patienten aufgebracht wird, insbesondere eine Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß der Erfindung für mehr als 96 Stunden (oder für mehr als 4 Tage) oder für ca. 120 Stunden (oder für 5 Tage) oder für ca. 144 Stunden (oder für 6 Tage) oder für ca. 168 Stunden (oder für 7 Tage oder für eine Woche) auf die Haut des Patienten aufgebracht wird.

**[0011]** Gemäß einem speziellen Aspekt betrifft die Erfindung eine Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden (oder für 7 Tage oder für eine Woche) ein transdermales therapeutisches System aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) enthaltende selbstklebende Kleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin (z. B. Buprenorphinbase) darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

**[0012]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber auf Polysiloxanbasis,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

**[0013]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung eine Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden (oder für 7 Tage oder für eine Woche) ein transdermales therapeutisches System aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende haftklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber auf Polysiloxanbasis,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

**[0014]** Gemäß einem Aspekts betrifft die Erfindung ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem den Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

**[0015]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung eine Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptables Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> an Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

**[0016]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in ausreichender Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase enthält.

**[0017]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung eine Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden (oder für 7 Tage oder für eine Woche) ein transdermales therapeutisches System aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber auf Polysiloxanbasis,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem den Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase enthält.

**[0018]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Set aus zwei bis fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase ausgewählt aus fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen, einem ersten, einem zweiten, einem dritten, einem vierten und einem fünften transdermalen therapeutischen System, jedes der fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systeme enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxanen,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei,

das erste transdermale therapeutische System eine Fläche der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Fläche der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphinbase von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Fläche der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Fläche der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase enthält,

wobei die fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systeme steigende Freisetzungsflächen und Mengen an Buprenorphin von dem ersten zum fünften transdermalen System beinhalten, insbesondere für die Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem eines dieser transdermalen therapeutischen Systeme für ca. 168 Stunden auf der Haut eines Patienten aufgebracht wird.

**[0019]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:

einem ersten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine

mittlere AUCt von mehr als 8.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Anwendungsdauer nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt;  
 einem zweiten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUCt von mehr als 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer nach einer Einzeldosisverabreichung für eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und  
 einem dritten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUCt von mehr als 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und  
 einem vierten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUCt von mehr als 48.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und  
 einem fünften transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUCt von mehr als 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt, insbesondere zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem dieses ausgewählte transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

**[0020]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:

einem ersten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer bereitstellt;

einem zweiten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer bereitstellt; und

einem dritten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer bereitstellt;

einem vierten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer bereitstellt;

einem fünften transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer bereitstellt, insbesondere zur Anwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das ausgewählte transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

**[0021]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Set aus transdermalen therapeutischen Systemen, das zumindest zwei transdermale therapeutische Systeme enthält, ausgewählt aus den in den vorhergegangenen Absätzen beschriebenen ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften transdermalen therapeutischen Systemen.

**[0022]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung eine Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem für den Patienten das geeignete transdermale therapeutische System von dem in den vorhergegangenen Absätzen beschrieben ersten, dem zweiten, dem dritten, dem vierten und dem fünften transdermalen System ausgewählt wird und anschließend das ausgewählte transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut des Patienten aufgebracht wird.

**[0023]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein transdermales therapeutisches System, das Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin enthält, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomisierter Humanhaut von  
 2 µg/cm<sup>2</sup> bis 10 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 120 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> bis 150 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168 bereitstellt, insbesondere für die Anwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

**[0024]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein transdermales therapeutisches System, das Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin enthält, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomisierter Humanhaut von  
 2 µg/cm<sup>2</sup> bis 10 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 120 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> bis 150 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168 bereitstellt, und das eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthält, enthaltend  
 A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht und  
 B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend  
 a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,  
 b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und optional  
 c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinensäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist, insbesondere zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut des Patienten aufgebracht wird.

**[0025]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „transdermales therapeutisches System“ (oder TTS) auf die gesamte einzelne Einheit, die auf die Haut des Patienten aufgebracht wird und welche die Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur und optional eine zusätzliche größere wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur auf der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur enthält, welches TTS die dermale Verabreichung des Wirkstoffes Buprenorphin für den Patienten bereitstellt. Während der Lagerung befindet sich ein solches TTS normalerweise auf einer wiederabziehbaren Schutzschicht von welcher es direkt vor der Applikation auf die Oberfläche der Haut des Patienten abgezogen wird. Ein auf diesem Wege geschütztes TTS kann in einer Blisterverpackung oder einem seitlich versiegelten Beutel aufbewahrt werden.

**[0026]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur“ auf eine wirkstoffhaltige Struktur, die die Freisetzungsfläche für den Wirkstoff bereitstellt.

**[0027]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich „Polymer-basierter Haftkleber“ auf einen Haftkleber, der zwischen 75% und 100% des Polymers basierend auf dem Trockengewicht des Haftklebers, z. B. 75% bis 100%

Polysiloxan, enthält. Gemäß bestimmter Ausführungsformen enthält der Haftkleber zwischen 80% und 100% oder zwischen 85% und 100% oder zwischen 90% und 100% oder zwischen 95% und 100% des Polymers (z. B. Polysiloxan) basierend auf dem Trockengewicht des Haftklebers. Ein Haftkleber ist insbesondere ein Material, das bei Fingerdruck klebt, das permanent haftet, eine starke Haltekraft ausübt und welches von einer glatten Oberfläche abziehbar sein sollte ohne einen Rückstand zu hinterlassen. Beispiele geeigneter Haftkleber auf Polysiloxanbasis, die kommerziell erhältlich sind, beinhalten die Standard-Bio-PSA-Serie (7-4400, 7-4500 und 7-4600 Serie), die aminkompatible (endcapped) Bio-PSA-Serie (7-4100, 7-4200 und 7-4300 Serie) und die Soft Skin Adhesives-Serie (7-9800) hergestellt von Dow Corning. Bevorzugte Haftkleber auf Polysiloxanbasis sind in Heptan gelöste Haftkleber einschließlich BIO-PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4301, BIO-PSA 7-4501.

**[0028]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „zusätzliche größere wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur“ auf eine selbstklebende Schichtstruktur, die frei von Wirkstoff und größer als die Wirkstoff enthaltende Struktur ist und zusätzlich Klebefläche auf der Haut, aber keine Freisetzungsfläche für den Wirkstoff bereitstellt und dadurch die Gesamtklebkraft des TTS verbessert.

**[0029]** Im Sinne dieser Erfindung haben die Ausdrücke „Buprenorphin enthaltende selbstklebende Kleberschicht“ und „Matrixschicht“ dieselbe Bedeutung und beziehen sich auf die Schicht, die den Wirkstoff in einer matrixartigen Struktur des Typs Wirkstoff im Kleber (active in adhesive) beinhaltet.

**[0030]** Im Sinne der Erfindung bezieht sich der Ausdruck „Hautkontaktschicht“ auf den Teil des TTS, der während der Verabreichung in direktem Kontakt mit der Haut des Patienten steht und sich in der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur befindet oder in gleicher Gestalt wie diese ist. Die Größen der „Hautkontaktschicht“ und der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur sind gleich und entsprechen der Freisetzungsfläche.

**[0031]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „Depots“ auf erkennbare, z. B. optisch erkennbare, Bereiche innerhalb des Haftklebers. Solche Depots sind z. B. Tröpfchen. Depots, die optisch erkennbar sind, können unter Verwendung eines Mikroskops festgestellt werden.

**[0032]** Im Sinne dieser Erfindung wird der Parameter „mittlere kumulative Hautpermeationsrate“ in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  angegeben und wird aus der kumulativen Freisetzung, die bei in vitro-Experimenten mit Franz-Diffusionszelle über die Gesamtfreisetzungszeit, z. B. 168 Stunden, in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  gemessen wird, dividiert durch die Stunden entsprechend der Gesamtfreisetzungszeit, z. B. 168 Stunden, berechnet.

**[0033]** Im Sinne dieser Erfindung wird der Parameter „mittlere nicht-kumulative Hautpermeationsrate“ in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  angegeben und wird aus der nicht-kumulativen Freisetzung in einem bestimmten Messintervall, die in einer Franz-Diffusionszelle in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  gemessen wird, dividiert durch die Stunden des Messintervalls, berechnet.

**[0034]** Im Sinne dieser Erfindung wird der Parameter „kumulative Freisetzung“ in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  angegeben und bezieht sich auf die gesamte Freisetzungsmenge über die gesamte Freisetzungszeit, z. B. 168 Stunden, gemessen in einer Franz-Diffusionszelle. Der Wert ist ein Mittelwert aus mindestens 3 Experimenten.

**[0035]** Im Sinne dieser Erfindung wird der Parameter „nicht-kumulative Freisetzung“ in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  angegeben und bezieht sich auf die freigesetzte Menge in einem Messintervall zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb der gesamten Freisetzungszeit, z. B. entspricht Stunde 16 der Freisetzung einem Messintervall von 8 Stunden von Stunde 8 bis Stunde 16 der Freisetzung innerhalb von 168 Stunden der Gesamtfreisetzungszeit, gemessen in einer Franz-Diffusionszelle. Der Wert ist ein Mittelwert aus mindestens 3 Experimenten.

**[0036]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Parameter „mittlere Freisetzungsrates“ auf die mittlere Freisetzungsrates in  $\mu\text{g}/\text{hr}$  über die Applikationszeit (z. B. 7 Tage), mit welcher der Wirkstoff durch die Humanhaut in das Gefäßsystem permeiert und basiert auf der AUC<sub>t</sub>, die über die Applikationszeit in einer klinisch Studie bestimmt wurde.

**[0037]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Parameter „Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates“ auf eine zugewiesene mittlere Freisetzungsrates, die durch Vergleich mit dem kommerziell erhältlichen Referenzprodukt BuTrans<sup>®</sup> bestimmt wurde, das für 7 Tage auf der Haut der Testpersonen aufgebracht wird und von welchem die mittleren Freisetzungsrates öffentlich auf der Packungsbeilage ausgewiesen sind. Der entsprechend bekannte Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates des BuTrans<sup>®</sup>-Referenz-TTS mit einer Freisetzungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> und 20 mg Buprenorphin ist 20  $\mu\text{g}/\text{hr}$ . Die mittlere Freisetzungsrates ist proportional



zur Größe der Freisetzungsfläche eines TTS und kann zur Unterscheidung der TTSs aufgrund ihrer Dosierungsstärke verwendet werden. Das BuTrans®-TTS mit der halben Größe (d. h. 12,5 cm<sup>2</sup> Freisetzungsfläche) und 10 mg Buprenorphin stellt den bekannten Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von 10 µg/hr bereit. Das BuTrans®-TTS mit einer Größe von 6,25 cm<sup>2</sup> Freisetzungsfläche und 5 mg Buprenorphin stellt den bekannten Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von 5 µg/hr bereit. Dementsprechend kann angenommen werden, dass ein entsprechendes TTS mit einer Größe von 50 cm<sup>2</sup> Freisetzungsfläche und 40 mg Buprenorphin einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von 40 µg/hr bereitstellt und ein entsprechendes TTS mit einer Größe von 37,5 cm<sup>2</sup> Freisetzungsfläche und 30 mg Buprenorphin einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von 30 µg/hr. Der Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates ist festgesetzt für die TTSs gemäß der Erfindung basierend auf Bioäquivalenz-Betrachtungen, zumindest durch Vergleich der mittleren AUCt des Referenz-TTS BuTrans® mit den mittleren AUCt der TTSs gemäß der Erfindung, die in der gleichen klinischen Studie erhalten wurden.

**[0038]** Im Sinne dieser Erfindung entspricht die Bedeutung von "Aufbringen auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden" dem „Aufbringen auf die Haut des Patienten für ca. 7 Tage oder für eine Woche“ und bezieht sich auf einen einmal wöchentlichen Wechselmodus oder ein einmal wöchentliches Dosierungsschema. Ebenso entsprechen ca. 96 Stunden 4 Tagen, ca. 120 Stunden 5 Tagen und ca. 144 Stunden 6 Tagen. Der Ausdruck „Aufbringen auf die Haut des Patienten für eine gewisse Zeitdauer“ hat dieselbe Bedeutung wie „Verabreichung oder Applikation für eine gewisse Zeitdauer“.

**[0039]** Im Sinne der Erfindung bezieht sich der Ausdruck "Patient" auf eine Person, die eine klinische Manifestation eines bestimmten Symptoms oder bestimmter Symptome aufweist, die eine Notwendigkeit einer Behandlung anzeigen, die präventativ oder prophylaktisch für einen Zustand behandelt wird oder die mit einem bestimmten Behandlungszustand diagnostiziert wurde.

**[0040]** Wenn nicht anderweitig angezeigt, bezieht sich "%" auf Gewichts-%.

**[0041]** Im Sinne dieser Erfindung beziehen sich die Ausdrücke „Wirkstoff“ und dergleichen sowie der Ausdruck „Buprenorphin“ auf Buprenorphinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon. Wenn nicht anderweitig angegeben, beziehen sich die Mengen an Buprenorphin im TTS auf die Mengen an Buprenorphin vor der Verabreichung des TTS. Die Mengen an Buprenorphin im TTS nach der Verabreichung werden als Restmengen bezeichnet.

**[0042]** Im Sinne dieser Erfindung sind Werte und Bereiche, die die Größe der Freisetzungsfläche und die Menge an in dem transdermalen therapeutischen System enthaltenen Buprenorphin spezifizieren, Mittelwerte aus mindestens 3 Messungen.

**[0043]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „pharmakokinetische Parameter“ auf Parameter, die die Blutplasmakurve beschreiben, z. B. C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub> und AUC<sub>INF</sub> gemessen in einer klinischen Studie, z. B. bei einer Einzeldosisverabreichung des Wirkstoff-TTS, z. B. des Buprenorphinbase-TTS, bei einer gesunden Testperson. Die pharmakokinetischen Parameter der einzelnen Testpersonen sind zusammengefasst unter Verwendung arithmetischer und geometrischer Mittelwerte, z. B. einem mittleren C<sub>max</sub>, einer mittleren AUC<sub>t</sub> und einer mittleren AUC<sub>INF</sub>, und zusätzlichen statistischen Werten, wie zum Beispiel der jeweiligen Standardabweichungen und Standardfehler, dem Minimalwert, dem Maximalwert und dem mittleren Wert, wenn die Werte gereiht sind (Median). Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung beziehen sich die pharmakokinetischen Parameter, z. B. der mittlere C<sub>max</sub>, die mittlere AUC<sub>t</sub> und die mittlere AUC<sub>INF</sub> auf geometrische Mittelwerte, sofern nicht anders angegeben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die absoluten Mittelwerte, die für ein bestimmtes TTS in einer klinischen Studie erhalten werden, zu einem gewissen Ausmaß von Studie zu Studie variieren. Um einen Vergleich der absoluten Mittelwerte zwischen Studien zu ermöglichen, kann eine Referenzformulierung, z. B. das kommerziell erhältliche Referenzprodukt BuTrans® oder in der Zukunft ein anderes Produkt basierend auf dieser Erfindung, als interner Standard verwendet werden. Ein Vergleich der AUC pro Freisetzungsfläche, z. B. die mittlere AUC<sub>t</sub> pro Freisetzungsfläche des jeweiligen Referenzprodukts in der früheren und späteren Studie, kann verwendet werden, um einen Korrekturfaktor zu erhalten, der Unterschiede zwischen den Studien berücksichtigt.

**[0044]** Klinische Studien gemäß der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf Studien, die unter voller Einhaltung der Internationalen Konferenz für die Harmonisierung von Klinischen Studien (ICH) und aller anwendbaren lokalen Guten Klinischen Praktiken (Good Clinical Practices, GCP) und Vorschriften ausgeführt wurden.

**[0045]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „gesundes Testobjekt“ auf ein männliches oder weibliches Testobjekt mit einem Körpergewicht zwischen 55 kg und 100 kg und einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18 und 29 und normalen physiologischen Parametern, wie zum Beispiel Blutdruck etc. Gesunde Testobjekte für die Zwecke der vorliegenden Erfindung sind ausgewählt gemäß den Einschluss- und Ausschlusskriterien, welche auf oder gemäß den Empfehlungen des ICH basieren.

**[0046]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „Testpersonenpopulation“ auf zumindest zehn einzelne gesunde Testobjekte.

**[0047]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „geometrischer Mittelwert“ auf den Mittelwert der logarithmierten Werte, die auf die ursprüngliche Skala rücküberführt wurden.

**[0048]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Ausdruck „arithmetischer Mittelwert“ auf die Summe aller Werte der Beobachtung dividiert durch die Gesamtanzahl der Beobachtungen.

**[0049]** Im Sinne dieser Erfindung entspricht der Parameter „AUC“ der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve. Der AUC-Wert ist proportional zur Gesamtmenge an Wirkstoff, die in den Blutkreislauf aufgenommen wurde und ist daher ein Maß für die Bioverfügbarkeit.

**[0050]** Im Sinne dieser Erfindung ist der Parameter „AUCt“ in pg.hr/ml angegeben und betrifft die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve von Stunde 0 bis zur letzten messbaren Plasmakonzentration und wird durch die lineare Trapezmethode berechnet.

**[0051]** Im Sinne dieser Erfindung ist der Parameter „mittlere AUCt pro Freisetzungsfläche“ in pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> angegeben und wird vom geometrischen Mittelwert der AUCt, festgestellt für ein bestimmtes TTS in pg.hr/ml, dividiert durch die Freisetzungsfläche des TTS berechnet.

**[0052]** Im Sinne dieser Erfindung ist der Parameter „AUCINF“ in pg.hr/ml angegeben und betrifft die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve, die bis zur Unendlichkeit extrapoliert wird und wird berechnet über die Formel:

$$\text{AUCINF} = \text{AUCt} + \frac{\text{C}_{\text{Last}}}{\text{LambdaZ}}$$

wobei C<sub>Last</sub> die letzte messbare Plasmakonzentration und LambdaZ die erkennbare Endphasenratenkonstante ist.

**[0053]** Im Sinne dieser Erfindung wird der Parameter „C<sub>max</sub>“ in pg/ml angegeben und betrifft die maximal beobachtete Blutplasmakonzentration des Wirkstoffs.

**[0054]** Im Sinne dieser Erfindung wird der Parameter „t<sub>max</sub>“ in Stunden angegeben und betrifft den Zeitpunkt, zu welchem der C<sub>max</sub>-Wert erreicht wird. In anderen Worten ist t<sub>max</sub> der Zeitpunkt zudem die maximale Plasmakonzentration beobachtet wird.

**[0055]** Im Sinne dieser Erfindung ist der Parameter „LambdaZ“ in l/hr angegeben und betrifft die erkennbare Endphasenratenkonstante, wobei LambdaZ die Größenordnung der Steigung der linearen Regression der logarithmierten Konzentration gegen das Zeitprofil während der Endphase ist.

**[0056]** Im Sinne dieser Erfindung ist der Parameter „t<sub>1/2Z</sub>“ in Stunden angegeben und betrifft die erkennbare Plasmaendphasenhalbwertszeit und ist gängigerweise als  $t_{1/2Z} = (\ln 2)/\text{LambdaZ}$  festgesetzt.

**[0057]** Im Sinne dieser Erfindung ist der Ausdruck „mittlere Plasmakonzentration“ in pg/ml angegeben und ist ein Mittelwert der einzelnen Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs, z. B. Buprenorphinbase, zu jedem Zeitpunkt.

**[0058]** Im Sinne dieser Erfindung ist der Ausdruck „Bioäquivalenz“ definiert als sich auf ein TTS beziehend, das geometrische Mittelwerte von C<sub>max</sub>, AUCt und AUCINF für Buprenorphin aufweist, bei denen die berechneten 90%-Vertrauensintervalle für das Verhältnis Test/Referenz in den Bereich zwischen 80,00% und 125,00% fallen.

## KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0059]** Fig. 1 zeigt die mittlere nicht-kumulative Hautpermeationsrate für Beispiele 1 bis 4 und Norspan®.

**[0060]** Fig. 2 zeigt die mittlere nicht-kumulative Hautpermeationsrate der transdermalen therapeutischen Systeme. Die Freisetzungsfläche der transdermalen therapeutischen Systeme gemäß der Beispiele 1 bis 4 beträgt 10 cm<sup>2</sup> und die Freisetzungsfläche von Norspan® 25 cm<sup>2</sup>. Die Menge an Buprenorphinbase für Beispiele 1 bis 4 ist 12 mg und die Menge an Buprenorphinbase für Norspan® ist 20 mg.

**[0061]** Fig. 3 zeigt die mittlere nicht-kumulative Hautpermeationsrate für Vergleichsbeispiel 5 und Norspan®.

**[0062]** Fig. 4 zeigt die mittlere nicht-kumulative Hautpermeationsrate der transdermalen therapeutischen Systeme. Die Freisetzungsfläche des transdermalen therapeutischen Systems von Vergleichsbeispiel 5 beträgt 15 cm<sup>2</sup> und die Freisetzungsfläche von Norspan® 25 cm<sup>2</sup>. Die Menge an Buprenorphinbase für Vergleichsbeispiel 5 ist 6,75 mg und die Menge an Buprenorphinbase für Norspan® ist 20 mg.

**[0063]** Fig. 5 zeigt die mittlere Plasmakonzentration für Beispiele 1 und 2, Vergleichsbeispiel 5 und BuTrans®. Die Freisetzungsfläche der transdermalen therapeutischen Systeme gemäß der Beispiele 1 und 2 beträgt 10 cm<sup>2</sup>, die Freisetzungsfläche der transdermalen therapeutischen Systeme von Vergleichsbeispiel 5 beträgt 15 cm<sup>2</sup> und die Freisetzungsfläche von BuTrans® 25 cm<sup>2</sup>. Die Menge an Buprenorphinbase von Beispielen 1 und 2 ist 12 mg, die Menge an Buprenorphinbase von Vergleichsbeispiel 5 ist 6,75 mg und die Menge an Buprenorphinbase von BuTrans® ist 20 mg.

## DETAILBESCHREIBUNG

## TTS-AUFBAU

**[0064]** Gemäß der Erfindung, bei der der Aufbau betroffen ist, enthält das TTS für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

**[0065]** Gemäß einem Aspekt der Erfindung enthält das TTS für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht und
- B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber auf Polysiloxanbasis,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und
  - c) Levulinsäure in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist. Daher erlaubt das TTS gemäß der Erfindung keine zusätzliche Schicht zwischen der Buprenorphinbase enthaltenden Haftkleberschicht und der Haut.

**[0066]** Gemäß bestimmten bevorzugten Ausführungsformen betrifft die Erfindung ein TTS mit einer Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur im Wesentlichen bestehend aus:

- A) einer Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht und
- B) einer Buprenorphinbase enthaltenden Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
- a) mindestens einen Haftkleber auf Polysiloxanbasis,
- b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und
- c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt.

**[0067]** Gemäß bestimmten Ausführungsformen enthält das TTS zusätzlich zu der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur eine daran befestigte größere wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur, z. B. eine periphere Klebmasse oder eine darüberliegende Klebmasse um die Klebkraft des gesamten transdermalen therapeutischen Systems zu verbessern. Diese wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur beinhaltet auch eine Rückschicht, z. B. beigefarben, und in diesem Fall eine wirkstofffreie Haftkleberschicht eines Polymer-basierten Haftklebers, z. B. auf der Basis von Polyacrylaten oder Polysiloxan. Die Fläche dieser zweiten wirkstofffreien selbstklebenden Schichtstruktur vergrößert die Gesamtgröße des TTS, aber vergrößert nicht die Freisetzungsfläche. Der Haftkleber in der wirkstoffhaltigen und der wirkstofffreien selbstklebenden Schichtstruktur kann derselbe oder unterschiedlich sein. Wenn der Kleber in der wirkstofffreien selbstklebenden Schicht sich von dem in der Buprenorphin enthaltenden Schicht unterscheidet, dann können Haftkleber ausgewählt aus der Gruppe der Polyacrylat-basierten oder Polyisobutylen-basierten Haftkleber verwendet werden und Haftkleber auf Polyacrylatbasis sind bevorzugt, insbesondere Haftkleber basierend auf einem Acrylat-Vinylacetatpolymer, z. B. solche erhältlich von Henkel unter dem Markennamen Duro Tak®, z. B. Duro Tak® 387 2051. Solche Haftkleber werden in einer organischen Lösung aus Ethylacetat und Heptan bereitgestellt. Solche Haftkleber weisen eine 180°-Schälung bei 20 Minuten von mindestens ca. 20 N/25 mm auf und bei 25 Minuten von zumindest ca. 25 N/25 cm und bei einer Woche von zumindest ca. 30 N/25 mm und eine Schlingenhaftung von mindestens 15 N/25 mm<sup>2</sup> oder von mindestens 20 N/25 mm<sup>2</sup> oder von zumindest 22 N/25 mm<sup>2</sup>.

#### WIRKSTOFF

**[0068]** Das TTS gemäß der Erfindung enthält eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon. Pharmakologisch akzeptable Salze können ausgewählt werden aus denen, die im Stand der Technik bekannt sind, so wie Hydrochlorid-, Sulphat-, Phosphat-, Tartrat-, Maleinat-, Oxalat-, Acetat- und Laktat-Salze. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Wirkstoff Buprenorphinbase.

**[0069]** Eine analgetisch wirksame Menge kann variieren zwischen ca. 1 mg bis ca. 50 mg, insbesondere zwischen ca. 2 mg und ca. 30 mg an Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder von ca. 2 mg bis ca. 25 mg an Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon. Gemäß bestimmten Ausführungsformen enthält das TTS gemäß fünf unterschiedlichen Dosierungen von ca. 1 mg bis ca. 4 mg oder von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg oder von ca. 6, 5 mg bis ca. 16 mg oder von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg oder von ca. 15 mg bis ca. 32 mg an Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon oder das TTS enthält gemäß den fünf verschiedenen Dosierungen von ca. 1 mg bis ca. 4,5 mg oder ca. 3 mg oder von ca. 4 mg bis ca. 9 mg oder ca. 6 mg oder von ca. 8 mg bis ca. 14 mg oder ca. 12 mg oder von ca. 15 mg bis ca. 20 mg oder ca. 18 mg oder von ca. 20 mg bis ca. 28 mg oder ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

#### HAFTKLEBER

**[0070]** Die Haftkleber, die für die vorliegende Erfindung verwendet werden, sind Haftkleber auf Polymerbasis. Solche Haftkleber auf Polymerbasis können z. B. auf Polysiloxanen oder Polyisobutylenen basieren. Für die vorliegende Erfindung werden Haftkleber auf Polysiloxanbasis bevorzugt. Solche Polysiloxan-Kleber benötigen anders als andere organische Haftkleber keine Zusatzstoffe wie Antioxidanzien, Stabilisatoren, Weichmacher, Katalysatoren oder andere potenziell extrahierbare Inhaltsstoffe. Diese Haftkleber gewährleisten eine geeignete Haftung für schnelles Kleben auf verschiedenen Hautarten, inklusiver nasser Haut, geeignete adhäsive und kohäsive Eigenschaften, langanhaltende Adhäsion auf der Haut für bis zu 7 Tagen, einen hohen Grad an Flexibilität, eine Durchlässigkeit für Feuchtigkeit und eine Verträglichkeit mit vielen Wirkstoffen und Filmbestandteilen. Es ist möglich, diese mit genügend Aminresistenz und damit verbesserter Stabilität in der Anwesenheit von Aminen auszustatten. Solche Haftkleber basieren auf einem Harz-im-Polymer-Konzept, wo-

bei durch eine Kondensationsreaktion von Silanol-endblockiertem Polydimethylsiloxan mit einem Silicaharz ein Polysiloxan hergestellt wird, wobei für die Aminstabilität die übrigen Silanol-Funktionen mit Trimethylsiloxgruppen geschützt sind. Der Dimethiconolgehalt trägt zur viskosen Komponente des visko-elastischen Verhaltens bei und beeinflusst die Befeuchtungs- und die Spreitungseigenschaften des Klebers. Das Harz fungiert als klebkraftverstärkende und stärke Substanz und beteiligt sich an der elastischen Komponente. Die korrekte Balance zwischen Dimethiconol und Harz stellt die korrekten adhäsiven Eigenschaften sicher.

**[0071]** Die Klebkraft der Polysiloxane kann für den gewünschten Hautkontakt ausreichen. In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung ist ein Weichmacher oder ein Tackifier in die Formulierung eingearbeitet, um die adhäsiven Eigenschaften der Haftkleberschicht zu verbessern. Es kann in Einzelfällen vorteilhaft sein, die Haftung zu verbessern, indem kleine Mengen an Tackifiern wie zum Beispiel Polyterpenen, Rosin-Abkömmlingen oder Silikonölen zugegeben werden. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Tackifier ein Silikonöl (z. B. 360 Medical Fluid, verfügbar von Dow Corning Corporation, Midland, Mich.).

**[0072]** Die Haftkleber werden in Lösungsmitteln wie Heptan, Ethylacetat oder anderen flüchtigen Silikonflüssigkeiten zur Verfügung gestellt und verwendet. Für die vorliegende Erfindung ist Heptan bevorzugt. Der Feststoffgehalt liegt normalerweise zwischen 60 und 80%.

**[0073]** Die bevorzugten Haftkleber basierend auf Polysiloxanen gemäß der Erfindung zeichnen sich aus durch eine Lösungsviskosität bei 25°C und 60% Feststoffgehalt in Heptan von mehr als ca. 150 mPa s oder von ca. 200 mPa s bis ca. 700 mPa s, insbesondere von ca. 350 mPa s bis ca. 600 mPa s, besonders bevorzugt von ca. 480 mPa s bis ca. 550 mPa s oder am Bevorzugtesten von ca. 500 mPa s oder alternativ von ca. 400 mPa s bis ca. 480 mPa s oder am Bevorzugtesten von ca. 450 mPa s. Diese können auch charakterisiert werden durch eine komplexe Viskosität bei 0,01 rad/s bei 30°C von weniger als ca.  $1 \times 10^9$  Poise oder von ca.  $1 \times 10^5$  bis ca.  $9 \times 10^8$  Poise oder bevorzugter von ca.  $1 \times 10^5$  bis ca.  $1 \times 10^7$  Poise oder am Bevorzugtesten von ca.  $5 \times 10^6$  Poise oder alternativ bevorzugter von ca.  $2 \times 10^7$  bis ca.  $9 \times 10^8$  Poise oder am Bevorzugtesten von ca.  $1 \times 10^8$  Poise.

**[0074]** Geeignete Haftkleber basierend auf Polysiloxanen können von Dow Corning® BIO-PSA Standard Silicone Adhesives bezogen werden. Bevorzugt sind die BIO-PSA 7 4301 und BIO-PSA 7 4201 Silikonkleber. Gemäß bestimmten Ausführungsformen ist BIO-PSA 7 4301 bevorzugt und gemäß gewisser anderer Ausführungsformen ist BIO-PSA 7 4201 bevorzugt. BIO-PSA 4201 hat eine Lösungsviskosität bei 25°C und ca. 60% Feststoffgehalt in Heptan von 450 mPa s und eine komplexe Viskosität bei 0,01 rad/s bei 30°C von  $1 \times 10^8$  Poise. BIO-PSA 4301 hat eine Lösungsviskosität bei 25°C und ca. 60% Feststoffgehalt in Heptan von 500 mPa s und eine komplexe Viskosität bei 0,01 rad/s bei 30°C von  $5 \times 10^6$  Poise.

**[0075]** Die Haftkleberschicht des TTS der Erfindung kann des Weiteren zusätzlich zu den oben genannten Inhaltsstoffen a), b) und c), nämlich einem Haftkleber auf Polymerbasis, dem Buprenorphin und der Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe von Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure und Levulinsäure, wie hier beschrieben, weitere Hilfsstoffe und Additive enthalten, zum Beispiel aus der Gruppe der Lösungsvermittler, Füllstoffe, Tackifier, Substanzen, die die Barrierefunktion des Stratum corneums beeinflussen in dem Sinne, dass sie die Permeabilität des Wirkstoffs verbessern, pH-Regulatoren und Konservierungsmittel.

**[0076]** Substanzen, die die Barriereigenschaften des Stratum corneums im Sinne einer Erhöhung der Wirkstoffpermeabilität beeinflussen, sind dem Fachmann bekannt, und die Substanzen, die für den jeweiligen Wirkstoff geeignet sind, müssen gegebenenfalls durch Permeationsstudien ermittelt werden. Einige Beispiele sind polyhydriche Alkohole wie Dipropylenglykol, Propylenglykol und Polyethylenglykol; Öle wie Olivenöl, Squalen und Lanolin; Fettsäureether wie Cetyl ether und Oleylether; Fettsäureester wie Isopropylmyristat; Harnstoff und Harnstoffabkömmlinge wie Allantoin; polare Lösungsmittel wie Dimethyldecylphosphoxid, Methyloctylsulfoxid, Dimethylaurylamin, Dodecylpyrrolidon, Isosorbitol, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Decylmethylsulfoxid und Dimethylformamid; Salicylsäure; Aminosäuren; Benzylnicotinat; und höhermolekulare aliphatische Emulgatoren wie Laurylsulfatsalze. Weitere Substanzen beinhalten Öl- und Linolsäure, Ascorbinsäure, Panthenol, butyliertes Hydroxytoluen, Tocopherol, Tocopherylacetat, Tocopheryllinoleat, Propyloleat und Isopropylpalmitat. Das TTS der Erfindung kann gemäß bestimmten Ausführungsformen, in welchen die Haftkleberschicht a) den Polymer-basierten Haftkleber, b) das Buprenorphin und c) Levulinsäure oder Linolensäure oder Mischungen aus beiden als die hier beschriebene Carboxylsäure, enthält, zusätzlich Ölsäure und Linolsäure als Substanzen enthalten, die die Barriereigenschaften des Stratum corneums in der Weise beeinflussen, als dass sie die Wirkstoffpermeabilität erhöhen.

**[0077]** Solche Substanzen, wie im vorhergehenden Absatz beschrieben, können in einem TTS enthalten sein und können in einer Menge von ca. 1 bis ca. 10 Gewichts-% vorhanden sein. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind jedoch solche zusätzlichen Substanzen nicht notwendig. Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung enthält das TTS keine solchen zusätzlichen Substanzen wie im vorhergehenden Absatz aufgeführt.

**[0078]** Zusätzlich zur Carboxylsäure ausgewählt aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure, kann die Löslichkeit des Wirkstoffs zusätzlich mit der optionalen Zugabe einer Substanz verändert werden, die die Löslichkeit des Wirkstoffs erhöht oder die Kristallisation des Wirkstoffs in der transdermalen Zusammensetzung verhindert, so wie Polyvinylpyrrolidon, Vinylacetat/Vinylpyrrolidon-Copolymer und Cellulose-Derivate.

**[0079]** Viskositätserhöhende Substanzen werden bevorzugt in einer Kombination mit einer Wirkstofflösung verwendet. Geeignete Substanzen um die Viskosität der Wirkstofflösung zu erhöhen sind zum Beispiel Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und hochmolekulare Polyacrylsäuren und/oder ihre Salze und/oder ihre Derivate wie Ester.

**[0080]** Füllsubstanzen wie zum Beispiel Silicagele, Titandioxid und Zinkoxid können in Kombination mit dem Polymer verwendet werden um gewisse physikalische Parameter wie Kohäsion und Bindungsstärke in der gewünschten Weise zu beeinflussen.

#### BUPRENORPHIN ENTHALTENDE SELBSTKLEBENDE SCHICHTSTRUKTUR

**[0081]** Gemäß der Erfindung enthält die Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und eine darauf beschichtete Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht. In einer bevorzugten Ausführungsform besteht die Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur aus diesen zwei Elementen.

**[0082]** Die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht kann mit jedem Trockengewicht beschichtet werden, aber sie wird bevorzugt beschichtet mit einem Trockengewicht von mehr als ca. 6 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 60 g/m<sup>2</sup>) oder von mehr als ca. 8 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 80 g/m<sup>2</sup>) oder von ca. 6 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 60 g/m<sup>2</sup>) bis ca. 14 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 140 g/m<sup>2</sup>) oder von ca. 8 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 80 g/m<sup>2</sup>) bis ca. 14 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 140 g/m<sup>2</sup>). Im Speziellen ist das Trockengewicht mehr als ca. 10 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 100 g/m<sup>2</sup>) oder von ca. 10 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 100 g/m<sup>2</sup>) bis ca. 13 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 130 g/m<sup>2</sup>) oder von ca. 11,5 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 115 g/m<sup>2</sup>) bis ca. 12,5 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 125 g/m<sup>2</sup>) oder ist im Speziellen ca. 12 mg/cm<sup>2</sup> (ca. 120 g/m<sup>2</sup>).

**[0083]** Die trockene Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht enthält bevorzugt Buprenorphinbase, aber kann auch äquimolare Mengen eines pharmazeutisch akzeptablen Salz enthalten. Gemäß der Erfindung bevorzugt mehr als 5% oder mehr als ca. 6% oder mehr als ca. 7% oder mehr als ca. 8% oder mehr als ca. 9% oder von ca. 6% bis ca. 20% oder von ca. 7% bis ca. 20% oder von ca. 8% bis ca. 20% oder von ca. 9% bis ca. 20% oder von ca. 6% bis ca. 15% oder von ca. 7% bis ca. 15% oder von ca. 8 bis ca. 15% oder von ca. 9 bis ca. 15% Buprenorphinbase oder äquimolaren Mengen eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon basierend auf dem Gesamttrockengewicht der trockenen Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht sind in der trockenen Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht enthalten. In einer speziellen Ausführungsform sind ca. 10% Buprenorphinbase in der trockenen Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht enthalten.

**[0084]** Bevorzugt enthält das TTS in der Haftkleberschicht mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 0,6 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 0,7 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 0,8 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 0,9 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 1 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 1,1 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder von ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 0,6 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 0,7 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 0,8 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 0,9 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 1 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 1,1 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder enthält ca. 1,2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase. Das TTS kann auch eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes enthalten.

**[0085]** Um die gewünschte Freisetzungsrate von Buprenorphin bereitzustellen, ist eine Carboxylsäure vorhanden. Die Carboxylsäure kann aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon ausgewählt werden, wobei Levulinsäure bevorzugt ist. Das Buprenorphin ist in Mischungen mit, z. B. gelöst in, der Carboxylsäure, z. B. der Levulinsäure, und diese Mischung, z. B. Lösung, ist dispergiert in Form kleiner Depots, z. B. Tröpfchen, in der Matrixschicht. Buprenorphin, mit seinen bekannten physikochemischen Eigenschaften, nämlich seiner schlechten Löslichkeit, seinem relativ hohen Schmelzpunkt bei 216°C und seinem hohen Molekulargewicht, tendiert ohne Weiteres zur Kristallisation. Aus diesem

Grund wird ein Lösungsvermittler mit mindestens einer sauren Gruppe eingesetzt um Buprenorphin vor Kristallisierung während der Lagerung der pharmazeutischen Form zu bewahren. Buprenorphin und Levulinsäure haben eine extrem geringe Löslichkeit in Polysiloxanen. Daraus folgt, dass es möglich ist, Buprenorphin in Levulinsäure zu lösen und diese Mischung in der Form von kleinen Tröpfchen in der Matrixschicht, die auf der Basis von Polysiloxanen, wie hier beschrieben, hergestellt wird, zu dispergieren.

**[0086]** Levulinsäure ist in den organischen Lösungsmitteln der Kleber schwer löslich. Folglich kann die flüssige Mischung aus Buprenorphin und Levulinsäure in der Lösung des Klebers dispergiert werden, wobei die Dispersion nach dem Entfernen des Lösungsmittels bestehen bleibt. In einer Matrixschicht dieser Art ist die Löslichkeit von Buprenorphin geradezu allein von der Menge an Levulinsäure abhängig.

**[0087]** Die Menge an dispergierter Mischung von Buprenorphin, z. B. Buprenorphinbase, und der Carboxylsäure, z. B. Levulinsäure, kann bis zu ca. 40 Gew.-% betragen, diese beträgt bevorzugterweise nicht mehr als ca. 25 Gew.-% oder ca. 20 Gew.-% und beträgt zwischen ca. 15 bis ca. 25% oder von ca. 15% bis ca. 20% oder von ca. 17% bis ca. 20%. Die Größe (der Durchmesser) der Einlagerung, z. B. des Tröpfchens, selbst sollte nicht mehr als ca. 150 µm betragen oder reicht von ca. 1 bis ca. 150 µm, bevorzugterweise von ca. 1 bis ca. 50 µm oder von 5 bis ca. 50 µm oder von ca. 1 bis 25 µm oder von ca. 5 bis ca. 25 µm. Des Weiteren hängt die bevorzugte Größe von der Dicke der Matrixschicht ab.

**[0088]** Da die Carboxylsäure, z. B. Levulinsäure, ebenso durch die Haut aufgenommen wird, wird die Menge davon im TTS während der Applikationsdauer weniger und dies führt zu einer Verminderung der Löslichkeit von Buprenorphin. Als Folge dessen wird die Abnahme der thermodynamischen Aktivität von Buprenorphin aufgrund dieser Entleerung durch eine verminderte Wirkstofflöslichkeit in den Buprenorphin/Levulinsäure-Depots kompensiert.

**[0089]** Gemäß der Erfindung enthält die trockene Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als ca. 5% oder mehr als ca. 6%, oder mehr als ca. 7% oder mehr als ca. 8% oder mehr als ca. 9% oder von ca. 6% bis ca. 20% oder von ca. 7% bis ca. 20% oder von ca. 8 bis ca. 20% oder von ca. 9 bis ca. 20% oder von ca. 5 bis ca. 15% oder von ca. 6% bis ca. 15% oder von ca. 6% bis ca. 9% oder von ca. 9% bis ca. 15% Carboxylsäure, z. B. Levulinsäure, basierend auf dem Gesamtrockengewicht der trockenen Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht. In einer speziellen Ausführungsform enthält die trockene Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 6% bis ca. 11% Levulinsäure oder von ca. 6% bis ca. 9% oder von 9% bis ca. 15% Levulinsäure oder ca. 7% Levulinsäure oder ca. 10% Levulinsäure. Gemäß einer speziellen Ausführungsform enthält die Haftkleberschicht die gleiche %-Menge an Levulinsäure und Buprenorphinbase oder äquimolare Mengen pharmazeutisch akzeptabler Salze. Gemäß einer anderen speziellen Ausführungsform enthält die Haftkleberschicht eine geringere %-Menge an Levulinsäure als sie an %-Menge an Buprenorphinbase oder äquimolaren Mengen an pharmazeutisch akzeptablen Salzen enthält.

**[0090]** Gemäß einer speziellen Ausführungsform enthält die Haftkleberschicht mehr als 9% bis ca. 15% Buprenorphinbase und ca. 6% bis ca. 9% Levulinsäure oder von ca. 9% bis ca. 15% Buprenorphinbase und von ca. 9% bis ca. 15% Levulinsäure basierend auf dem Gesamtrockengewicht.

**[0091]** Gemäß einer bestimmten Ausführungsform wird die Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von ca. 10 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 14 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 11,5 mg/cm<sup>2</sup> bis 12,5 mg/cm<sup>2</sup>, oder ca. 12 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet und die trockene Haftkleberschicht enthält von ca 7% bis ca. 13% oder von ca. 8% bis ca. 12% oder von ca. 9% bis ca. 11% oder ca. 10% Buprenorphinbase und von ca. 6% bis ca. 8%, oder 7% Levulinsäure. In einer speziellen Ausführungsform hat die trockene Haftkleberschicht ein Trockengewicht von ca. 12 mg/cm<sup>2</sup> und enthält ca. 7% Levulinsäure und ca. 10% Buprenorphinbase.

**[0092]** Gemäß einer bestimmten anderen Ausführungsform wird die Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von ca. 10 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 14 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 11,5 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 12,5 mg/cm<sup>2</sup>, oder von ca. 12 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet und die trockene Haftkleberschicht enthält ca. 7% bis ca. 13% oder von ca. 8% bis ca. 12% oder von ca. 9% bis ca. 11%, oder ca. 10% Buprenorphinbase und von ca. 8 bis ca. 12%, oder ca. 10% Levulinsäure. In einer bestimmten Ausführungsform hat die trockene Haftkleberschicht ein Trockengewicht von ca. 12 mg/cm<sup>2</sup> und enthält ca. 10% Levulinsäure und ca. 10% Buprenorphinbase.

**[0093]** Wie oben beschrieben enthält das TTS mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 0,6 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 0,7 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 0,8 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 0,9 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 1 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als ca. 1,1 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder von ca. 0,6 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 0,7 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 0,8 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 0,9 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder

von ca. 1 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 1,1 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder enthält ca. 1,2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, Buprenorphinbase ist bevorzugt. Gemäß einer bestimmten Ausführungsform enthält die Haftkleberschicht die gleiche Menge an Levulinsäure und Buprenorphinbase. Gemäß einer anderen bestimmten Ausführungsform enthält die Haftkleberschicht weniger Levulinsäure als Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

**[0094]** Gemäß einer bestimmten Ausführungsform der Erfindung ist der Haftkleber in der Buprenorphin enthaltenden Schicht und in der wirkstofffreien Schicht unterschiedlich und der Kleber in der wirkstofffreien Schicht ist ein auf Polyacrylaten basierender Haftkleber. Gemäß gewisser anderer Ausführungsformen ist der Kleber in der Wirkstoff enthaltenden und in der wirkstofffreien Schicht der gleiche und ist ein auf Polysiloxan basierender aminresistenter Haftkleber, wobei das Polysiloxan ein Produkt einer Kondensationsreaktion von Silanol-endblockierter Polydimethylsiloxane mit einem Silicaharz ist und die funktionelle Gruppe des Silanol-Rests mit Trimethylsiloxy-Gruppen geschützt ist und sich durch eine Lösungsviskosität bei 25°C und ca. 60% Feststoffgehalt in Heptan von ca. 500 mPa s oder ca. 450 mPa s auszeichnet, und die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von ca. 12 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist und ca. 10% Buprenorphinbase und ca. 10% Levulinsäure enthält.

**[0095]** Gemäß bestimmter Ausführungsformen reicht die Freisetzungsfläche von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> oder ist die Freisetzungsfläche geringer als 25 cm<sup>2</sup> oder geringer als 22 cm<sup>2</sup> oder reicht von ca. 1,5 bis ca. 25 cm<sup>2</sup> oder von ca. 1,5 bis ca. 22 cm<sup>2</sup> oder von ca. 1,5 bis ca. 20 cm<sup>2</sup> oder ist ca. 3 cm<sup>2</sup> oder ca. 6 cm<sup>2</sup> oder ca. 10 cm<sup>2</sup> oder ca. 15 cm<sup>2</sup> oder ca. 20 cm<sup>2</sup>.

**[0096]** Gemäß gewisser Ausführungsformen enthält das TTS von ca. 1 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon oder von ca. 1 mg bis ca. 28 mg oder 2 mg bis ca. 25 mg oder von ca. 2 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon. Unter Berücksichtigung fünf verschiedener steigender Dosierungsstärken enthält das TTS in bestimmten Fällen vorzugsweise

- a) von ca. 1 mg bis ca. 4 mg oder von ca. 1 mg bis ca. 4,5 mg, bevorzugt von ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg oder von ca. 2 mg bis ca. 4 mg, bevorzugter von ca. 1 mg bis ca. 3 mg oder von ca. 2,5 mg bis ca. 4 mg, oder ca. 3 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon oder
- b) von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg oder von ca. 4 mg bis ca. 9 mg, bevorzugt von ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg oder von ca. 5 mg bis ca. 8 mg, bevorzugter von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg oder von ca. 5 mg bis ca. 7 mg, oder ca. 6 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon oder
- c) von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg oder von ca. 8 mg bis ca. 14 mg, bevorzugt von ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg oder von ca. 10 mg bis ca. 14 mg, bevorzugter von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg oder von ca. 11 mg bis ca. 13 mg, oder ca. 12 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon oder
- d) von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg oder von ca. 15 mg bis ca. 20 mg, bevorzugt von ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg oder von ca. 16 mg bis ca. 19 mg, bevorzugter von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg oder von ca. 17 mg bis ca. 19 mg, oder ca. 18 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon oder
- e) von ca. 15 mg bis ca. 32 mg oder von ca. 20 mg bis ca. 28 mg, bevorzugt von ca. 15 mg bis ca. 28 mg oder von ca. 21 mg bis ca. 26 mg, bevorzugter von ca. 15 mg bis ca. 24 mg oder von ca. 22 mg bis ca. 25 mg, oder ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

**[0097]** Entsprechend liegt die Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> oder von 1,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 24 cm<sup>2</sup> oder reicht von 1,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 22 cm<sup>2</sup> oder reicht von 1,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 20 cm<sup>2</sup> und im Hinblick auf die fünf speziellen bevorzugten Dosierungsstärken a) bis e)

- a) in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> oder von ca. 1,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 5,5 cm<sup>2</sup>, bevorzugt von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup> oder von ca. 2 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup>, bevorzugter von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> oder von ca. 2 cm<sup>2</sup> bis ca. 3 cm<sup>2</sup> oder ist ca. 2,5 cm<sup>2</sup> oder
- b) in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> oder von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup>, bevorzugt von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> oder von ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 7,5 cm<sup>2</sup>, bevorzugter von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup> oder von ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 6 cm<sup>2</sup>, oder ist ca. 5 cm<sup>2</sup> oder
- c) in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> oder von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 14 cm<sup>2</sup>, bevorzugt von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup> oder von ca. 8 cm<sup>2</sup> bis ca. 12 cm<sup>2</sup>, bevorzugter von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> oder von ca. 9 cm<sup>2</sup> bis ca. 11 cm<sup>2</sup> oder ist ca. 10 cm<sup>2</sup> oder



d) in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> oder von ca. 13 cm<sup>2</sup> bis ca. 17 cm<sup>2</sup>, bevorzugt von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup> oder von ca. 13 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup>, bevorzugter von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup> oder von ca. 14 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> oder ist ca. 15 cm<sup>2</sup> oder

e) in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> oder von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 24 cm<sup>2</sup>, bevorzugt von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup> oder von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 22 cm<sup>2</sup>, bevorzugter von ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup> oder von ca. 18 cm<sup>2</sup> bis ca. 21 cm<sup>2</sup> oder ist ca. 20 cm<sup>2</sup>.

**[0098]** In solchen Ausführungsformen enthält die trockene Haftkleberschicht bevorzugt einen Haftkleber basierend auf Polysiloxanen und hat bevorzugt ein Trockengewicht von ca. 6 mg/cm<sup>2</sup>, 7,5 mg/cm<sup>2</sup>, 8 mg/cm<sup>2</sup>, 9 mg/cm<sup>2</sup>, 10,5 mg/cm<sup>2</sup> oder 12 mg/cm<sup>2</sup> und enthält 10% Buprenorphinbase.

**[0099]** Gemäß bestimmter bevorzugter Ausführungsformen enthält das TTS im Hinblick auf die fünf Dosierungsstärken a) bis e) die folgenden Mengen an Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und stellt die folgenden entsprechenden Bereiche an Freisetzungsoberflächen bereit:

a)

a)	ca. 1 cm <sup>2</sup> bis ca. 4.8 cm <sup>2</sup>	ca. 1 cm <sup>2</sup> bis ca. 4.5 cm <sup>2</sup>	ca. 2.5 cm <sup>2</sup> bis ca. 4 cm <sup>2</sup>
ca. 1 mg bis ca. 4 mg	X	X	X
ca. 1 mg bis ca. 3.5 mg	X	X	X
ca. 1 mg bis ca. 3 mg	X	X	X

b)

b)	ca. 3 cm <sup>2</sup> bis ca. 9.5 cm <sup>2</sup>	ca. 3 cm <sup>2</sup> bis ca. 9 cm <sup>2</sup>	ca. 5 cm <sup>2</sup> bis ca. 8 cm <sup>2</sup>
ca. 3.5 mg bis ca. 8 mg	X	X	X
ca. 3.5 mg bis ca. 7 mg	X	X	X
ca. 3.5 mg bis ca. 6 mg	X	X	X

c)

c)	ca. 6 cm <sup>2</sup> bis ca. 19 cm <sup>2</sup>	ca. 6 cm <sup>2</sup> bis ca. 18 cm <sup>2</sup>	ca. 10 cm <sup>2</sup> bis ca. 16 cm <sup>2</sup>
ca. 6.5 mg bis ca. 16 mg	X	X	X
ca. 6.5 mg bis ca. 14 mg	X	X	X
ca. 6.5 mg bis ca. 11 mg	X	X	X

d)

d)	ca. 12 cm <sup>2</sup> bis ca. 28.5 cm <sup>2</sup>	ca. 12 cm <sup>2</sup> bis ca. 27 cm <sup>2</sup>	ca. 17 cm <sup>2</sup> bis ca. 23 cm <sup>2</sup>
ca. 11.5 mg bis ca. 24 mg	X	X	X
ca. 11.5 mg bis ca. 21 mg	X	X	X
ca. 11.5 mg bis ca. 14 mg	X	X	X

e)

e)	ca. 16 cm <sup>2</sup> bis ca. 38 cm <sup>2</sup>	ca. 16 cm <sup>2</sup> bis ca. 35 cm <sup>2</sup>	ca. 23.5 cm <sup>2</sup> bis ca. 32 cm <sup>2</sup>
ca. 15 mg bis ca. 32 mg	X	X	X
ca. 15 mg bis ca. 28 mg	X	X	X
ca. 15 mg bis ca. 24 mg	X	X	X

## SET AUS TRANSDERMALEN THERAPEUTISCHEN SYSTEMEN

**[0100]** Für die Behandlung von Schmerzen muss ein Patient auf eine individuelle Dosierung von Buprenorphin titriert werden um die Schmerzen angemessen kontrollieren zu können. Um den individuellen Anforderungen zu genügen werden fünf verschiedene Dosierungsstärken gemäß der Erfindung bereitgestellt.

**[0101]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf ein Set aus zwei (erstes und zweites TTS, oder zweites und drittes, oder drittes und viertes, oder viertes und fünftes oder jegliche andere Kombination von zwei der fünf unterschiedlichen Dosierungsstärken), drei (erstes bis drittes TTS, oder zweites bis viertes oder drittes bis fünftes oder jegliche andere Kombination von drei der fünf unterschiedlichen Dosierungsstärken), vier (erstes bis viertes TTS oder zweites bis fünftes oder jegliche anderen Kombinationen von vier der fünf unterschiedlichen Dosierungsstärken) oder fünf (erstes bis fünftes TTS) unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen gemäß der Erfindung, wobei:

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> oder von ca. 1,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 5,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 4 mg oder von ca. 1 mg bis ca. 4,5 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> oder von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg oder von ca. 4 mg bis ca. 9 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> oder von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 14 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg oder von ca. 8 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> oder von ca. 13 cm<sup>2</sup> bis ca. 17 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg oder von ca. 15 mg bis ca. 20 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System, das eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> oder von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 24 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg oder von ca. 20 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

**[0102]** Die Erfindung betrifft auch ein Set aus transdermalen therapeutischen Systemen, wobei:

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup> oder von ca. 2 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg oder von ca. 2 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> oder von ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 7,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg oder von ca. 5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup> oder von ca. 8 cm<sup>2</sup> bis ca. 12 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg oder von ca. 10 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup> oder von ca. 13 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg oder von ca. 16 mg bis ca. 19 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup> oder von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 22 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 28 mg oder von ca. 21 mg bis ca. 26 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

**[0103]** Die Erfindung betrifft auch ein Set aus unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen, wobei:

das erste transdermale therapeutische System eine Fläche der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> oder von ca. 2 cm<sup>2</sup> bis ca. 3 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 3 mg oder von ca. 2,5 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup> oder von ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 6 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg oder von ca. 5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> oder von ca. 9 cm<sup>2</sup> bis ca. 11 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg oder von ca. 11 mg bis ca. 13 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup> oder von ca. 14 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg oder von ca. 17 mg bis ca. 19 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup> oder von ca. 18 cm<sup>2</sup> bis ca. 21 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 24 mg oder von ca. 22 mg bis ca. 25 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

**[0104]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein transdermales therapeutisches System, ausgewählt aus einem Set aus transdermalen therapeutischen Systemen, wie in den vorhergehenden Absätzen beschrieben, bereitgestellt, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorhanden ist und wobei das erste transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt bioäquivalent ist und eine Freisetzungsfläche von ca. 6,25 cm<sup>2</sup> aufweist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt, das zweite transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt bioäquivalent ist und eine Freisetzungsfläche von ca. 12,5 cm<sup>2</sup> aufweist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt, das dritte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt bioäquivalent ist und eine Freisetzungsfläche von ca. 25 cm<sup>2</sup> aufweist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt, das vierte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt bioäquivalent ist und eine Freisetzungsfläche von ca. 37,5 cm<sup>2</sup> aufweist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt, das fünfte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt bioäquivalent ist und eine Freisetzungsfläche von ca. 50 cm<sup>2</sup> aufweist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt, wobei das Referenzprodukt mittels der folgenden Schritte hergestellt wird:

1. Homogenisierung von 1.139 g einer 47,83%igen Polyacrylat-Lösung eines selbst-quervernetzten Acrylat-Copolymers aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure (Lösungsmittel: Ethylacetat: Heptan: Isopropanol: Toluol: Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Levulinsäure, 150 g Oleyloleat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase um eine Mischung herzustellen;
2. Rühren der Mischung aus Schritt 1 für ca. 2 Stunden und eine optische Kontrolle des Lösungsvorganges aller Feststoffe sowie eine Kontrolle des Verdampfungsverlusts durch wiederholtes Wiegen und Wiederauffüllen des möglichen Lösungsmittelverlusts mit Ethylacetat;
3. anschließendes Auftragen der Mischung auf einen transparenten Polyesterfilm in einer Weise, dass die Masse pro Flächeneinheit der trockenen Kleberschicht ca. 80 g/m<sup>2</sup> beträgt, wobei der Polyesterfilm durch Silikonisierung ablösbar gemacht wird und als Schutzschicht dient;
4. Entfernen der Lösungsmittel in der Mischung, die auf einem transparenten Polyesterfilm in Schritt 3 aufgebracht wurde, durch Trocknen mit erhitzter Luft, welche über eine feuchte Bahn geführt wird und in einer Verdampfung der Lösungsmittel resultiert, aber auch in einem Schmelzen der Levulinsäure und einem Abdecken des klebenden Films mit einer Polyesterfolie;
5. Ausstanzen der jeweiligen Freisetzungsfläche von 6,25 cm<sup>2</sup>, 12,5 cm<sup>2</sup>, 25 cm<sup>2</sup>, 37,5 cm<sup>2</sup> und 50 cm<sup>2</sup> mittels geeigneter Schneidwerkzeuge und einem Entfernen der Ränder, die zwischen den einzelnen Systemen übrig geblieben sind.

**[0105]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf ein transdermales therapeutisches System, in den vorhergehenden Absätzen als erstes transdermales therapeutisches System beschrieben, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und welches, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans<sup>®</sup>, auch bekannt als Norspan<sup>®</sup>, bioäquivalent ist und eine Freisetzungsfläche von 6,25 cm<sup>2</sup> hat.

**[0106]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf ein transdermales therapeutisches System, in den vorhergehenden Absätzen als zweites transdermales therapeutisches System beschrieben, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und welches, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans<sup>®</sup>, auch bekannt als Norspan<sup>®</sup>, bioäquivalent ist und eine Freisetzungsfläche von 12,5 cm<sup>2</sup> hat.

**[0107]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf ein transdermales therapeutisches System, in den vorhergehenden Absätzen als drittes transdermales therapeutisches System beschrieben, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und welches, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans<sup>®</sup>, auch bekannt als Norspan<sup>®</sup>, bioäquivalent ist und eine Freisetzungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> hat.

**[0108]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf ein transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:  
 einem ersten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr und/oder einer mittleren AUC<sub>t</sub> von mehr als 7.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 8.000 pg.hr/ml oder mehr als 7.000 pg.hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml oder mehr als 8.000 pg.hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation;  
 einem zweiten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/hr und/oder einer mittleren AUC<sub>t</sub> von mehr als 14.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 16.000 pg.hr/ml oder von mehr als 14.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml oder mehr als 16.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation; und  
 einem dritten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 20 µg/hr und/oder einer mittleren AUC<sub>t</sub> von mehr als 28.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 32.000 pg.hr/ml oder von mehr als 28.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml oder von mehr als 32.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichungsdauer nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation; und

einem vierten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 42.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 48.000 pg.hr/ml oder von mehr als 42.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml oder von mehr als 48.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation; und

einem fünften transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 62.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 64.000 pg.hr/ml oder von mehr als 62.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml oder von mehr als 64.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation.

**[0109]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf ein transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:

einem ersten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von 1 mg bis ca. 3,5 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 7000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 8000 pg.hr/ml oder von mehr als 7000 pg.hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml oder von mehr als 8.000 pg.hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation; und

einem zweiten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/h und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 14.000 pg.hr/ml, bevorzugt von mehr als 16.000 pg.hr/ml oder von mehr als 14.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml oder von mehr als 16.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation; und

einem dritten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 20 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 28.000 pg.hr/ml, bevorzugt von mehr als 32.000 pg.hr/ml oder von mehr als 28.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml oder von mehr als 32.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation; und

einem vierten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 42.000 pg.hr/ml, bevorzugt von mehr als 48.000 pg.hr/ml oder von mehr als 42.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml oder von mehr als 48.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation; und

einem fünften transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 62.000 pg.hr/ml, bevorzugt von mehr als 64.000 pg.hr/ml oder von mehr als 62.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml oder von mehr als 64.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation.

**[0110]** Gemäß einem Aspekt betrifft die Erfindung ein transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:

einem ersten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von 1 mg bis ca. 3 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 7000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 8.000 pg.hr/ml oder von mehr als 7.000 pg.hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml oder von mehr als 8.000 pg.hr/ml

hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpolulation;

einem zweiten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche im Bereich von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/h und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 14.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 16.000 pg.hr/ml oder von mehr als 14.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml oder von mehr als 16.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpolulation; und

einem dritten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 20 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 28.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 32.000 pg.hr/ml oder von mehr als 28.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml oder von mehr als 32.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpolulation; und

einem vierten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 42.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 48.000 pg.hr/ml oder von mehr als 42.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml oder von mehr als 48.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpolulation; und

einem vierten transdermalen therapeutischen System mit einer Größe der Freisetzungsfläche von ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup> und einer Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten und einem Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr und/oder einer mittleren AUCt von mehr als 62.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 64.000 pg.hr/ml oder von mehr als 62.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml oder von mehr als 64.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpolulation.

#### FREISETZUNGSSCHARAKTERISTIKA

**[0111]** Gemäß der Erfindung ist das TTS des Weiteren durch die Hautpermeationsrate charakterisiert, welche durch in vitro-Experimente, durchgeführt mit einer Franz-Diffusionszelle (zum Beispiel einer 9 ml Franz-Diffusionszelle), mit humaner Spalthaut bestimmt wurden. Haut aus Schönheitsoperationen (weibliche Brust, Geburtsjahr 1989) kann verwendet werden. Ein Dermatome wird verwendet, um Hautproben mit einer Dicke von 800 µm und einer intakten Epidermis gemäß den OECD Guidelines (vom 13. April 2004) herzustellen. Aufgrund des verlängerten Tests (168 Stunden) wird 800 µm Haut anstelle der vorgeschlagenen 200 bis 400 µm Haut verwendet. Das verwendete Rezeptormedium ist eine Phosphatpufferlösung pH 5,5 mit 0,1% Salza-zid als antibakterieller Hilfsstoff und wird bei einer Temperatur von 32 ± 1°C verwendet. Beispielformulierungen mit einer Fläche von 1,163 cm<sup>2</sup> werden aus den Laminaten gestanzt und in den vorliegenden Beispielen gegen eine 1,163 cm<sup>2</sup> Probe des kommerziell erhältlichen Produkts Norspan® geprüft. Die Konzentration an Buprenorphin im Akzeptormedium der Franz-Zelle wird gemessen.

**[0112]** Das TTS gemäß der Erfindung stellt eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate bereit von mehr als ca. 1,3 µg/cm<sup>2</sup>-hr oder mehr als ca. 1,5 µg/cm<sup>2</sup>-h oder mehr als ca. 1,7 µg/cm<sup>2</sup>-hr über den 168 Stunden-Test oder von mehr als ca. 2 µg/cm<sup>2</sup>-hr über den 168 Stunden-Test oder von mehr als ca. 2,5 µg/cm<sup>2</sup>-hr über einen 168 Stunden-Test oder von mehr als 2,7 µg/cm<sup>2</sup>-hr über einen 168 Stunden-Test oder von mehr als ca. 3 µg/cm<sup>2</sup>-hr über einen 168 Stunden-Test oder von ca. 1,3 µg/cm<sup>2</sup>-hr bis ca. 4 µg/cm<sup>2</sup>-hr oder von ca. 1,7 µg/cm<sup>2</sup>-hr bis ca. 4 µg/cm<sup>2</sup>-hr oder von ca. 2 µg/cm<sup>2</sup>-hr bis ca. 4 µg/cm<sup>2</sup>-hr oder von ca. 2,5 µg/cm<sup>2</sup>-hr bis ca. 4 µg/cm<sup>2</sup>-hr oder von ca. 2,7 µg/cm<sup>2</sup>-hr bis ca. 4 µg/cm<sup>2</sup>-hr oder von ca. 3 µg/cm<sup>2</sup>-hr bis ca. 4 µg/cm<sup>2</sup>-hr über einen 168 Stunden-Test. Das kommerziell erhältliche Produkt Norspan® bietet eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate von ca. 1 µg/cm<sup>2</sup>-hr über 168 Stunden in diesem Test.

**[0113]** Gemäß bestimmten Ausführungsformen stellt das TTS eine kumulative Freisetzung von ca. 220 µg/cm<sup>2</sup> bis ca. 640 µg/cm<sup>2</sup> über eine Zeitdauer von 168 Stunden oder von ca. 400 µg/cm<sup>2</sup> bis ca. 640 µg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 450 µg/cm<sup>2</sup> bis ca. 640 µg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 500 µg/cm<sup>2</sup> bis ca. 640 µg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 600 µg/cm<sup>2</sup> bis ca. 640 µg/cm<sup>2</sup> über eine Zeitdauer von 168 Stunden bereit, gemessen in einer Franz-Diffusionszelle wie oben beschrieben. Das kommerziell erhältliche Produkt Norspan® stellt eine kumulative Freisetzung von ca. 175,

29 µg/cm<sup>2</sup> in genanntem Test bereit. Wie in **Fig. 2** ersichtlich, werden vergleichbare Hautpermeationsraten für das 25 cm<sup>2</sup> Norspan® TTS mit 20 mg Buprenorphinbase und die TTS-Beispiele 1 bis 4 gemäß der Erfindung mit einer Fläche von 10 cm<sup>2</sup> und mit 12 mg Buprenorphinbase gemessen. Dies entspricht ca. einer 60%igen Größenreduktion und einer Reduktion von ca. 40% der Menge an verwendeter Buprenorphinbase.

**[0114]** Gemäß bestimmten Ausführungsformen stellt das TTS eine nicht-kumulative Hautpermeationsrate von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle bereit von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 10 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 120 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> bis 150 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

**[0115]** Gemäß bestimmten Ausführungsformen stellt das TTS eine nicht-kumulative Hautpermeationsrate von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle bereit von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 6 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 25 µg/cm<sup>2</sup> bis 60 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 25 µg/cm<sup>2</sup> bis 60 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 50 µg/cm<sup>2</sup> bis 140 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 280 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

**[0116]** Gemäß bestimmten Ausführungsformen stellt das TTS eine nicht-kumulative Hautpermeationsrate von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle bereit von

3 µg/cm<sup>2</sup> bis 6 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 50 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 50 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 60 µg/cm<sup>2</sup> bis 90 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 130 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 200 µg/cm<sup>2</sup> bis 280 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 60 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

**[0117]** Das kommerziell erhältliche Produkt Norspan® stellt eine nicht-kumulative Hautpermeationsrate von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dem gleichen Aufbau bereit von

3,19 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 22,40 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 13,83 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 26,17 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 32,43 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 60,10 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 17,17 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

#### BEHANDLUNGSMETHODE/MEDIZINISCHE VERWENDUNG

**[0118]** Gemäß einem Aspekt ist das transdermale therapeutische System gemäß der Erfindung und wie im Detail oben beschrieben, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln. Die Methode beinhaltet insbesondere die Anwendung des TTS für ca. 168 Stunden (entsprechend 7 Tagen oder einer Woche) auf der Haut des Patienten. Gemäß anderen Methoden gemäß der Erfindung kann das TTS für mehr als 96 Stunden entsprechend mehr als 4 Tagen oder ca. 120 Stunden entsprechend 5 Tagen und ca. 144 Stunden entsprechend 6 Tagen angewendet werden. Die Anwendung für ca. 168 Stunden ist bevorzugt.

**[0119]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine Behandlungsmethode, wobei ein Set aus fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen entsprechend unterschiedlicher Dosierungsstärken und entsprechend unterschiedlicher Nominalwerte der mittleren Freisetzungsraten und/oder der mittleren Freisetzungsraten über 168 Stunden Verabreichung eingesetzt wird, wobei:  
 das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 5,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine

Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis 4,5 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 2,5 bis ca. 7,5 µg/h oder von ca. 4 bis ca. 6 µg/hr oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 4 mg bis ca. 9 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 8 bis ca. 12 µg/hr oder von ca. 9 bis ca. 11 µg/hr bereitstellt und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 14 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 8 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 15 bis ca. 25 µg/hr oder von ca. 17 bis ca. 22 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 13 cm<sup>2</sup> bis ca. 17 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 20 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 26 bis ca. 35 µg/hr oder von ca. 27 bis ca. 32 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 30 µg/h über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 24 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 20 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates an Buprenorphin von mindestens ca. 36 bis ca. 45 µg/hr oder von ca. 38 bis ca. 42 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

**[0120]** Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Set aus transdermalen therapeutischen Systemen, wobei: das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 2 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 2 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 2,5 bis ca. 7,5 µg/hr oder von ca. 4 bis ca. 6 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 5 µg/h über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 7,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 5 mg bis 8 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 8 bis ca. 12 µg/hr oder von ca. 9 bis ca. 11 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 8 cm<sup>2</sup> bis ca. 12 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 10 mg bis 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 15 bis ca. 25 µg/hr oder von ca. 17 bis ca. 22 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 13 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 16 mg bis ca. 19 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 26 bis ca. 35 µg/hr oder von ca. 27 bis ca. 32 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 22 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 21 mg bis ca. 26 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 36 bis ca. 45 µg/hr oder von ca. 38 bis ca. 42 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.



**[0121]** Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Set aus verschiedenen transdermalen therapeutischen Systemen, wobei:

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftklebeschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 2 cm<sup>2</sup> bis ca. 3 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 2,5 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 2,5 bis ca. 7,5 µg/hr oder von ca. 4 bis ca. 6 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 6 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 5 bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 8 bis ca. 12 µg/hr oder von ca. 9 bis ca. 11 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 9 cm<sup>2</sup> bis ca. 11 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11 mg bis 13 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 15 bis ca. 25 µg/hr oder von ca. 17 bis ca. 22 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 14 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 17 mg bis 19 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 26 bis ca. 35 µg/hr oder von ca. 27 bis ca. 32 µg/hr oder ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 18 cm<sup>2</sup> bis ca. 21 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 22 mg bis ca. 25 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 36 bis ca. 45 µg/hr oder von ca. 38 bis ca. 42 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

**[0122]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, wobei der Patient behandelt wird mit einem entsprechend ausgewählten TTS aus einem Set aus zwei (erstes und zweites TTS oder zweites und drittes oder drittes und viertes oder viertes und fünftes TTS oder jegliche anderen Kombinationen von zwei der fünf unterschiedlichen Dosierungsstärken), drei (erstes bis drittes oder zweites bis viertes oder drittes bis fünftes TTS oder jegliche Kombination von drei der fünf unterschiedlichen Dosierungsstärken), vier (erstes bis viertes oder zweites bis fünftes TTS oder jegliche anderen Kombinationen von vier der fünf unterschiedlichen Dosierungsstärken) oder fünf (erstes bis fünftes TTS) unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen entsprechend unterschiedlicher Dosierungsstärken und unterschiedlicher Nominalwerte der mittleren Freisetzungsraten und/oder der mittleren Freisetzungsraten über ca. 168 Stunden Verabreichung, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate von Buprenorphin von zumindest ca. 2 µg/hr oder von ca. 2,5 bis ca. 7,7 µg/hr oder von ca. 4 bis ca. 6 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate an Buprenorphin von mindestens ca. 6 µg/hr oder von ca. 8 bis ca. 12 µg/hr oder von ca. 9 bis ca. 11 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von Buprenorphin von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrate an Buprenorphin von mindestens

ca. 11 µg/hr oder von ca. 15 bis ca. 25 µg/hr oder von ca. 17 bis ca. 22 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von mindestens ca. 21 µg/hr oder von ca. 26 bis ca. 35 µg/hr oder von ca. 27 bis ca. 32 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis 32 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates an Buprenorphin von mindestens ca. 31 µg/hr oder von ca. 36 bis ca. 45 µg/hr oder von ca. 38 bis ca. 42 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 40 µg/h über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

**[0123]** Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Set aus transdermalen therapeutischen Systemen, wobei: das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis 3,5 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates an Buprenorphin von mindestens ca. 2 µg/hr oder von ca. 2,5 bis ca. 7,5 µg/hr oder von ca. 4 bis ca. 6 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 5 µg/h über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates an Buprenorphin von mindestens ca. 6 µg/hr oder von ca. 8 bis ca. 12 µg/hr oder von ca. 9 bis ca. 11 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von zumindest ca. 11 µg/hr oder von ca. 15 bis ca. 25 µg/hr oder von ca. 17 bis ca. 22 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis 21 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von mindestens ca. 21 µg/hr oder von ca. 26 bis ca. 35 µg/hr oder von ca. 27 bis ca. 32 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von mindestens ca. 31 µg/hr oder von ca. 36 bis ca. 45 µg/hr oder von ca. 38 bis ca. 42 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

**[0124]** Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Set aus unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen, wobei:

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 3 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines

pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von mindestens ca. 2 µg/hr oder von ca. 2,5 bis ca. 7,5 µg/hr oder von ca. 4 bis ca. 6 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von mindestens ca. 6 µg/hr oder von ca. 8 bis ca. 12 µg/hr oder von ca. 9 bis ca. 11 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von mindestens ca. 11 µg/hr oder von ca. 15 bis ca. 25 µg/hr oder von ca. 17 bis ca. 22 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von mindestens ca. 21 µg/hr oder von ca. 26 bis ca. 35 µg/hr oder von ca. 27 bis ca. 32 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates an Buprenorphin von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere Freisetzungsrates von Buprenorphin von mindestens ca. 31 µg/hr oder von ca. 36 bis ca. 45 µg/hr oder von ca. 38 bis ca. 42 µg/hr und/oder einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von Buprenorphin von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

**[0125]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, wobei der Patient behandelt wird mit einem entsprechend ausgewählten TTS aus einem Set aus unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen, wie in den vorhergehenden Absätzen beschrieben, wobei:

das erste transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 7.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 8.000 pg.hr/ml oder von mehr als 7.000 pg.hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml oder von mehr als 8.000 pg.hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 14.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 16.000 pg.hr/ml oder von mehr als 14.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml oder von mehr als 16.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 28.000 pg.hr/ml, bevorzugt von mehr als 32.000 pg.hr/ml oder von mehr als 28.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml oder von mehr als 32.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 42.000 pg.hr/ml, bevorzugt mehr als 48.000 pg.hr/ml oder von mehr als 42.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml oder von mehr als 48.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 62.000 pg.hr/ml, bevorzugt von mehr als 64.000 pg.hr/ml oder von mehr als 62.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml oder von mehr als 64.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

**[0126]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine Behandlungsmethode, wie in den vorhergehenden Absätzen beschrieben, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt pro Frei-

setzungsfläche von mehr als 1.700 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> oder von mehr als 1.900 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> oder von mehr als 2.300 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt oder eine mittlere AUCt pro Freisetzungsfläche von mehr als 1.700 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> bis ca. 5.000 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> oder von mehr als 1.900 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> bis ca. 5.000 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup>, oder von mehr als 2.300 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> bis ca. 5.000 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

**[0127]** Gemäß einem Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine Behandlungsmethode, wie in den vorhergehenden Absätzen beschrieben, wobei das transdermale therapeutische einen arithmetischen Mittelwert von t<sub>max</sub> von ca. 60 hr bis ca. 120 hr, bevorzugt von ca. 66 hr bis weniger als 108 hr oder von ca. 72 hr bis ca. 96 hr nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

## HERSTELLUNGSMETHODE

**[0128]** Gemäß einem weiteren Aspekt bezieht sich die Erfindung auf eine Herstellungsmethode für ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend die Schritte von

1. Bereitstellen einer Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung enthaltend:
  - a) Buprenorphinbase oder ein pharmazeutisches akzeptables Salz davon,
  - b) eine Carboxylsäure (z. B. Levulinsäure),
  - c) ein Haftkleber auf Polymerbasis und
  - d) Lösungsmittel (z. B. Heptan und Ethanol)
2. Beschichten dieser Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung auf einen Film (z. B. Polyethylenterephthalatfilm) in einer Menge um das gewünschte Trockengewicht bereitzustellen,
3. Trocknen der Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung um eine Buprenorphin enthaltende Kleberschicht mit dem gewünschten Trockengewicht bereitzustellen,
4. Laminieren der Buprenorphin enthaltenden Kleberschicht auf eine Rückschicht (z. B. Scotchpak 1220 von 3M), um eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur bereitzustellen,
5. Ausstanzen der einzelnen Systeme aus der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur mit der gewünschten Freisetzungsfläche und
6. optionales Aufbringen auf die einzelnen Systeme einer wirkstofffreien selbstklebenden Schichtstruktur enthaltend ebenfalls eine Rückschicht und eine wirkstofffreie Haftkleberschicht und welche größer als die einzelnen Systeme der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur sind.

**[0129]** In Schritt 1 der Herstellungsmethode wird bevorzugt Buprenorphinbase und Levulinsäure verwendet, welche in Ethanol suspendiert und anschließend kombiniert werden mit dem Polymer-basierten Haftkleber basierend auf Polysiloxan in Heptan um die Buprenorphin enthaltende Klebmischung oder Lösung bereitzustellen.

## BEISPIELE

**[0130]** Die vorliegende Erfindung wird jetzt mit Bezug auf die begleitenden Beispiele genauer beschrieben. Es sollte sich jedoch verstehen, dass die folgende Beschreibung rein illustrativ ist und in keiner Weise als Einschränkung der Erfindung gesehen werden sollte.

### BEISPIEL 1

**[0131]** Die Zusammensetzung der Buprenorphinbase enthaltenden Kleberlösung ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Bestandteil (Handelsname)	Menge/Einheit (kg)
Buprenorphinbase	3,65
Levulinsäure	3,65
Ethanol	1,97

Polysiloxankleber in n-Heptane Feststoffgehalt von 73 Gew.-% (BIO-PSA 7-4301 von Dow Corning Healthcare)	40,0
n-Heptan	2,87
Summe	52,14

**[0132]** In einem Edelstahlkessel wurden 3,65 kg Buprenorphin in 3,65 kg Levulinsäure und 1,97 kg Ethanol suspendiert. Unter Rühren wurden 40,0 kg eines Polysiloxan-Klebers in Form einer Lösung in n-Heptan mit einem Feststoffgehalt von 73 Gew.-% und 2,87 kg Heptan zugegeben. Die Mischung wurde gerührt bis Buprenorphinbase vollständig gelöst war um 52,14 kg einer Buprenorphin enthaltenden Kleberlösung mit 7% Buprenorphin und einem Feststoffgehalt von 70% (Buprenorphinbase enthaltende Kleberlösung) zu erhalten.

**[0133]** Die Buprenorphinbase enthaltende Kleberlösung wurde auf einen klebenden Polyethylenterephthalat-film (z. B. Scotchpak von 3M) mithilfe eines Erichsen-Beschichters beschichtet und das Lösungsmittel wurde durch Trocknen bei ca. 45°C für 20 Minuten entfernt. Die Beschichtungsdicke wurde so gewählt, dass das Entfernen der Lösungsmittel in einem Beschichtungsgewicht der Matrixschicht von 120 g/m<sup>2</sup> resultierte. Dies resultiert in 10 Gew.-% Buprenorphinbase und 10 Gew.-% Levulinsäure in dieser Matrixschicht. Der getrocknete Film wurde mit der Rückschicht (z. B. Scotchpak von 3M) laminiert um die Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur bereitzustellen.

**[0134]** Die einzelnen Systeme (TTS) wurden dann aus der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur ausgestanzt. In bestimmten Ausführungsformen kann ein TTS, wie vorher beschrieben, mit einer weiteren selbstklebenden Schicht mit einer größeren Oberfläche, bevorzugt mit abgerundeten Ecken, ausgestattet werden, enthaltend eine Haftklebermatrixschicht, welche frei von Wirkstoff ist, und bevorzugt eine hautfarbene Rückschicht. Dies ist vorteilhaft, wenn das TTS, auf der alleinigen Basis seiner physikalischen Eigenschaften, nicht ausreichend an der Haut haftet und/oder wenn die Buprenorphin enthaltende Matrixschicht, zu dem Zwecke Abfall zu vermeiden, ausgeprägte Ecken hat (quadratische oder rechteckige Formen). Die Klebmassen werden dann ausgestanzt und in Beutel bestehend aus dem Primärpackmittel verschlossen.

#### BEISPIEL 2

**[0135]** Die Zusammensetzung der Buprenorphinbase enthaltenden Kleberlösung ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Bestandteil (Handelsname)	Menge/Einheit (kg)
Buprenorphinbase	3,65
Levulinsäure	2,56
Ethanol	1,83
Polysiloxankleber in n-Heptane Feststoffgehalt von 73 Gew.-% (BIO-PSA 7-4301 von Dow Corning Healthcare)	41,49
n-Heptan	2,61
Summe	52,14

**[0136]** Der Herstellungsprozess wurde, wie unter Beispiel 1 beschrieben, durchgeführt. Die Beschichtungsdicke wurde auch so gewählt, dass nach Entfernen der Lösungsmittel ein Beschichtungsgewicht der Matrixschicht von 120 g/m<sup>2</sup> und dadurch 10 Gew.-% Buprenorphinbase und 7 Gew.-% Levulinsäure in dieser Matrixschicht resultierte.

#### BEISPIEL 3

**[0137]** Die Zusammensetzung der Buprenorphinbase enthaltenden Kleberlösung ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3

Bestandteil (Handelsname)	Menge/Einheit (kg)
Buprenorphinbase	3,65
Levulinsäure	3,65
Ethanol	1,97
Polysiloxankleber in n-Heptane Feststoffgehalt von 73 Gew.-% (BIO-PSA 7-4301 von Dow Corning Healthcare)	39,46
n-Heptan	3,41
Summe	52,14

**[0138]** Der Herstellungsprozess war wie unter Beispiel 1 beschrieben. Die Beschichtungsdicke wurde auch so gewählt, dass nach Entfernen der Lösungsmittel ein Beschichtungsgewicht der Matrixschicht von 120 g/m<sup>2</sup> und dadurch 10 Gew.-% Buprenorphinbase und 10 Gew.-% Levulinsäure in dieser Matrixschicht resultierte.

## BEISPIEL 4

**[0139]** Die Zusammensetzung der Buprenorphinbase enthaltenden Kleberlösung ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4

Bestandteil (Handelsname)	Menge/Einheit (kg)
Buprenorphinbase	3,65
Levulinsäure	2,56
Ethanol	1,83
Polysiloxankleber in n-Heptane Feststoffgehalt von 73 Gew.-% (BIO-PSA 7-4301 von Dow Corning Healthcare)	40,93
n-Heptan	3,17
Summe	52,14

**[0140]** Der Herstellungsprozess war wie unter Beispiel 1 beschrieben. Die Beschichtungsdicke wurde auch so gewählt, dass durch Entfernen der Lösungsmittel ein Beschichtungsgewicht der Matrixschicht von 120 g/m<sup>2</sup> und dadurch 10 Gew.-% Buprenorphinbase und 7 Gew.-% Levulinsäure in dieser Matrixschicht resultierte.

## VERGLEICHBSBEISPIEL 5

**[0141]** In Vergleichsbeispiel 5 wurde ein transdermales therapeutisches System enthaltend eine wirkstofffreie Hautkontaktschicht auf einer Buprenorphin enthaltenden Matrixschicht hergestellt.

**[0142]** Die Zusammensetzung der Buprenorphinbase enthaltenden Kleberlösung ist in Tabelle 5a zusammengefasst und die Zusammensetzung der wirkstofffreien Hautkontaktschicht ist in Tabelle 5b zusammengefasst.

Tabelle 5a

Bestandteil (Handelsname)	Menge/Einheit (kg)
Buprenorphinbase	0,42
Levulinsäure	0,56
Ethanol	0,28

Polysiloxankleber in n-Heptane Feststoffgehalt von 73 Gew.-% (BIO-PSA 7-4301 von Dow Corning Healthcare)	6,25
n-Heptan	0,49
Summe	8,00

Tabelle 5b

Bestandteil (Handelsname)	Menge/Einheit (kg)
Polyacrylatkleber hergestellt aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat and 2-Hydroxyethylacrylat in Ethylacetat Feststoffgehalt 50.5 Gew.-%	3,69
Ethylacetat	1,64
Summe	5,33

**[0143]** In einem Edelstahlgefäß wurden 0,42 kg Buprenorphin in 0,56 kg Levulinsäure und 0,28 kg Ethanol suspendiert. Unter Rühren wurden 6,25 kg eines Polysiloxan-Klebers in Form einer Lösung in n-Heptan mit einem Feststoffgehalt von 74 Gew.-% und 0,49 kg Heptan zugefügt. Die Mischung wurde gerührt bis die Buprenorphinbase vollständig gelöst war um 8,00 kg einer Buprenorphin enthaltenden Kleberlösung mit 5,25% Buprenorphin und einem Feststoffgehalt von 70% (Buprenorphinbase enthaltende Kleberlösung) zu ergeben.

**[0144]** Für die Hautkontaktschicht wurde ein Polyacrylat-Kleber, hergestellt aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und 2-Hydroxyethylacrylat, verwendet. 3,69 kg dieser Kleberlösung mit einem Feststoffgehalt von 50,5 Gew.-% wurden 1,64 kg Ethylacetat beigemischt, nach der Homogenisierung resultierte dies in 5,33 kg einer wirkstofffreien Polyacrylat-Lösung mit einem Feststoffgehalt von 35% (Buprenorphinbase-freie Kleberlösung).

**[0145]** Die Buprenorphinbase enthaltende Kleberlösung wurde auf einem klebenden Polyethylenterephthalatfilm (z. B. Scotchpak von 3M) mithilfe eines Erichsen-Beschichters beschichtet und das Lösungsmittel wurde entfernt durch Trocknen bei ca. 50°C für ca. 10 Minuten um die Buprenorphinbase enthaltende Matrixschicht bereitzustellen. Die Beschichtungsdicke wurde so gewählt, dass nach Entfernen der Lösungsmittel ein Beschichtungsgewicht der Buprenorphinbase enthaltenden Matrixschicht von 60 g/m<sup>2</sup> resultierte. Dies ergibt 7,5 Gew.-% Buprenorphinbase und 10 Gew.-% Levulinsäure in dieser Buprenorphinbase enthaltenden Matrixschicht. Der trockene Film wurde auf die Rückschicht (z. B. Scotchpak von 3M) laminiert.

**[0146]** Die wirkstofffreie Polyacrylat-Kleberlösung wurde ebenso auf einem adhäsiv vorbehandelten Film beschichtet (der Schutzfilm soll vor dem Gebrauch der Systeme entfernt werden) und die organischen Lösungsmittel wurden entfernt um die Hautkontaktschicht herzustellen. Die Beschichtungsdicke der entstandenen Hautkontaktschicht soll nach Entfernen der Lösungsmittel ca. 20 g/m<sup>2</sup> betragen. Der adhäsiv vorbehandelte Film wurde dann von der Buprenorphinbase enthaltenden Matrixschicht, die zuvor hergestellt wurde, entfernt und die Buprenorphinbase enthaltende Matrixschicht wurde auf die Hautkontaktschicht laminiert.

**[0147]** Die einzelnen Systeme (TTS) wurden dann aus der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur ausgestanzt. In bestimmten Ausführungsformen kann ein TTS, wie oben beschrieben, mit einer zusätzlichen selbstklebenden Schicht mit einer größeren Oberfläche und vorzugsweise abgerundeten Ecken ausgestattet werden, enthaltend eine Haftklebermatrixschicht, welche frei von Wirkstoff ist und bevorzugt eine hautfarbene Rückschicht besitzt. Dies ist von Vorteil, wenn das TTS auf der Basis der physikalischen Eigenschaften alleine nicht ausreichend auf der Haut haftet und/oder wenn die Buprenorphin enthaltende Matrixschicht, zum Zwecke Abfälle zu vermeiden, ausgeprägte Ecken besitzt (quadratische oder rechteckige Formen). Die Klebmassen werden dann ausgestanzt und in Beutel bestehend aus dem Primärpackmittels verschlossen.

## BEISPIEL 6

**[0148]** In Beispiel 6 wurden die in-vitro-Freisetzung und entsprechenden Hautpermeationsraten von Beispielen 1 bis 4, Vergleichsbeispiel 5 und Norspan® bei in-vitro-Experimenten gemäß den OECD-Richtlinien (vom 13. April 2004), durchgeführt mit einer 9 ml Franz-Diffusionszelle, bestimmt. Humane Spalthaut aus Schönheitsoperationen (weibliche Brust, Geburtsjahr 1989) wurde verwendet. Ein Dermatome wurde verwendet um die Haut mit einer Dicke von 800 µm mit einer intakten Epidermis für alle Beispiele 1 bis 4, Vergleichsbeispiel 5 und das kommerziell erhältliche Produkt Norspan® zu präparieren. Proben mit einer Fläche von 1,163 cm<sup>2</sup>

wurden aus Beispielen 1 bis 4 und Vergleichsbeispiel 5 ausgestanzt und gegen Proben des kommerziell erhältlichen Produkts Norspan® geprüft. Die Konzentrationen an Buprenorphin im Rezeptormedium der Franz-Zelle (Phosphat-Puffer-Lösung pH 5,5 mit 0,1% Salazid als antibakteriellen Zusatz) bei einer Temperatur von  $32 \pm 1^\circ\text{C}$  wurden gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabellen 6.1 bis 6.8 und **Fig. 1** bis **Fig. 4** gezeigt.

Tabelle 6.1

Nicht-kumulative Freisetzung [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] n = 3 (StAbw)					
Zeitpunkt (hr)	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4	Norspan®
0	0	0	0	0	0
8	4.06 (1.49)	3.53 (0.70)	2.35 (0.65)	3.33 (1.89)	3.19 (0.77)
24	44.60 (16.99)	33.60 (7.10)	36.47 (10.19)	28.73 (8.84)	22.40 (3.76)
32	34.00 (11.58)	31.93 (13.14)	36.47 (11.37)	22.10 (5.54)	13.83 (2.32)
48	73.77 (20.38)	58.17 (6.62)	94.53 (20.48)	49.60 (11.47)	26.17 (2.46)
72	113.83 (23.49)	87.83 (8.76)	131.67 (12.70)	74.10 (14.25)	32.43 (2.23)
144	272.00 (22.52)	210.67 (8.08)	166.00 (28.62)	181.33 (28.22)	60.10 (2.02)
168	78.30 (2.65)	65.60 (6.25)	26.73 (5.09)	60.97 (9.69)	17.17 (1.72)

Tabelle 6.2

Nicht-kumulative Freisetzung [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] n = 3 (StAbw)		
Zeitpunkt (hr)	Vergleichsbeispiel 5	Norspan®
0	0	0
8	2.12 (1.44)	3.19 (0.77)
24	28.60 (10.19)	22.40 (3.76)
32	26.37 (6.47)	13.83 (2.32)
48	53.03 (5.80)	26.17 (2.46)
72	58.47 (2.42)	32.43 (2.23)
144	73.27 (4.63)	60.10 (2.02)
168	17.87 (1.35)	17.17 (1.72)

Tabelle 6.3

Mittlere nicht-kumulative Freisetzungsrates [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ ] n = 3 (StAbw)						
Zeitpunkt (hr)	Messintervall (hr)	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4	Norspan®



0	0	0	0	0	0	0
8	8	0.51 (0.19)	0.44 (0.09)	0.29 (0.08)	0.42 (0.24)	0.40 (0.10)
24	16	2.79 (1.06)	2.10 (0.44)	2.28 (0.64)	1.80 (0.55)	1.40 (0.24)
32	8	4.25 (1.45)	3.99 (1.64)	4.56 (1.42)	2.76 (0.69)	1.73 (0.29)
48	16	4.61 (1.27)	3.64 (0.41)	5.91 (1.28)	3.10 (0.72)	1.64 (0.15)
72	24	4.74 (0.98)	3.66 (0.37)	5.49 (0.53)	3.09 (0.59)	1.35 (0.09)
144	72	3.78 (0.31)	2.93 (0.11)	2.31 (0.40)	2.52 (0.39)	0.83 (0.03)
168	24	3.26 (0.11)	2.73 (0.26)	1.11 (0.21)	2.54 (0.40)	0.72 (0.07)

Tabelle 6.4

Mittlere nicht-kumulative Hautpermeationsrate [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ ] n = 3 (StAbw)			
Zeitpunkt (hr)	Messintervall (hr)	Vergleichsbeispiel 5	Norspan®
0	0	0	0
8	8	0.27 (0.18)	0.40 (0.10)
24	16	1.79 (0.64)	1.40 (0.24)
32	8	3.30 (0.81)	1.73 (0.29)
48	16	3.31 (0.36)	1.64 (0.15)
72	24	2.44 (0.10)	1.35 (0.09)
144	72	1.02 (0.06)	0.83 (0.03)
168	24	0.74 (0.06)	0.72 (0.07)

Tabelle 6.5

Mittlere nicht-kumulative Hautpermeationsrate [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ ] n = 3 (StAbw) und pro Freisetzungsfläche [ $\mu\text{g}/\text{hr}$ ]							
Zeitpunkt (hr)	Messintervall (hr)	Freisetzungsfläche ( $\text{cm}^2$ )	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4	Norspan® Freisetzungsfläche (25 $\text{cm}^2$ )
0	0		0	0	0	0	0
8	8		0.51 (0.19)	0.44 (0.09)	0.29 (0.08)	0.42 (0.24)	0.40 (0.10)
		10	5.08	4.42	2.93	4.16	9.97
		15	7.61	6.63	4.40	6.24	9.97

		18.75	9.52	8.28	5.50	7.80	9.97
24	16		2.79 (1.06)	2.10 (0.44)	2.28 (0.64)	1.80 (0.55)	1.40 (0.24)
		10	27.88	21.00	22.79	17.96	35.00
		15	41.81	31.50	34.19	26.94	35.00
		18.75	52.27	39.38	42.73	33.67	35.00
32	8		4.25 (1.45)	3.99 (1.64)	4.56 (1.42)	2.76 (0.69)	1.73 (0.29)
		10	42.50	39.92	45.58	27.63	43.23
		15	63.75	59.88	68.38	41.44	43.23
		18.75	79.69	74.84	85.47	51.80	43.23
48	16		4.61 (1.27)	3.64 (0.41)	5.91 (1.28)	3.10 (0.72)	1.64 (0.15)
		10	46.10	36.35	59.08	31.00	40.89
		15	69.16	54.53	88.63	46.50	40.89
		18.75	86.45	68.16	110.78	58.13	40.89
72	24		4.74 (0.98)	3.66 (0.37)	5.49 (0.53)	3.09 (0.59)	1.35 (0.09)
		10	47.43	36.60	54.86	30.88	33.78
		15	71.15	54.90	82.29	46.31	33.78
		18.75	88.93	68.62	102.86	57.89	33.78
144	72		3.78 (0.31)	2.93 (0.11)	2.31 (0.40)	2.52 (0.39)	0.83 (0.03)
		10	37.78	29.26	23.06	25.19	20.87
		15	56.67	43.89	34.58	37.78	20.87
		18.75	70.83	54.86	43.23	47.22	20.87
168	24		3.26 (0.11)	2.73 (0.26)	1.11 (0.21)	2.54 (0.40)	0.72 (0.07)
		10	32.63	27.33	11.14	25.40	17.88
		15	48.94	41.00	16.71	38.10	17.88
		18.75	61.17	51.25	20.89	47.63	17.88

Tabelle 6.6

Mittlere nicht-kumulative Hautpermeationsrate [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ ] n = 3 (StAbw) und pro Freisetzungsfläche [ $\mu\text{g}/\text{hr}$ ]				
Zeitpunkt (hr)	Messintervall (hr)	Freisetzungsfläche ( $\text{cm}^2$ )	Vergleichsbeispiel 5	Norspan® Freisetzungsfläche (25 $\text{cm}^2$ )
0	0		0	0
8	8		0.27 (0.18)	0.40 (0.10)
		10	2.65	9.97
		15	3.98	9.97
		18.75	4.98	9.97

24	16		1.79 (0.64)	1.40 (0.24)
		10	17.88	35.00
		15	26.81	35.00
		18.75	33.52	35.00
32	8		3.30 (0.81)	1.73 (0.29)
		10	32.96	43.23
		15	49.44	43.23
		18.75	61.80	43.23
48	16		3.31 (0.36)	1.64 (0.15)
		10	33.15	40.89
		15	49.72	40.89
		18.75	62.15	40.89
72	24		2.44 (0.10)	1.35 (0.09)
		10	24.36	33.78
		15	36.54	33.78
		18.75	45.68	33.78
144	72		1.02 (0.06)	0.83 (0.03)
		10	10.18	20.87
		15	15.26	20.87
		18.75	19.08	20.87
168	24		0.74 (0.06)	0.72 (0.07)
		10	7.44	17.88
		15	11.17	17.88
		18.75	13.96	17.88

Tabelle 6.7

Kumulative Freisetzung nach 168 Stunden Freisetzung [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] n = 3					
Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4	Vergleichsbeispiel 5	Norspan®
620.56	491.33	494.22	420.16	259.72	175.29

Tabelle 6.8

Mittlere kumulative Hautpermeationsrate über 168 Stunden [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ ]					
Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4	Vergleichsbeispiel 5	Norspan®
3.69	2.92	2.94	2.50	1.55	1.04

## BEISPIEL 7

**[0149]** In Beispiel 7 wurde eine pharmakokinetische Studie an gesunden, erwachsenen, männlichen und weiblichen Testpersonen durchgeführt als Teil einer 2-phasigen, randomisierten, open-label, Einzeldosis, 4-teiligen Crossover-Design-pharmakokinetischen Studie um die pharmakokinetischen Parameter und das Potenzial von Beispiel 1 TTS, Beispiel 2 TTS und Vergleichsbeispiel 5 TTS Formulierungen im Hinblick auf ihre Äquivalenz zu dem bestehenden, kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans®, auch bekannt als Norspan®, zu bewerten.

**[0150]** Die Studienbehandlungen waren folgendermaßen:

## Testbehandlungen:

- Beispiel 1 TTS – die Menge an Buprenorphinbase 12 mg; die Freisetzungsfläche 10 cm<sup>2</sup> – für 7 aufeinanderfolgenden Tage aufgebracht.
- Beispiel 2 TTS – die Menge an Buprenorphinbase 12 mg; die Freisetzungsfläche 10 cm<sup>2</sup> – an 7 aufeinanderfolgenden Tage aufgebracht.
- Vergleichsbeispiel 5 TTS – die Menge an Buprenorphinbase 6,75 mg; die Freisetzungsfläche 15 cm<sup>2</sup> – an 7 aufeinanderfolgenden Tage aufgebracht.

Vergleichsbehandlung: BuTrans® 20 µg/hr (die Menge an Buprenorphin 20 mg; die Freisetzungsfläche 25 cm<sup>2</sup>) – an 7 aufeinanderfolgenden Tage aufgebracht.

**[0151]** Die Behandlungen wurden jeweils über eine Dauer von 7 Tagen getragen. Jede Testperson wurde randomisiert bezüglich der Reihenfolge und dem Ort der Behandlungen mit dem TTS über die Studiendauer.

**[0152]** Da diese Studie in gesunden humanen Testpersonen durchgeführt wurde, wurde der Opioid-Antagonist Naltrexon ebenfalls verabreicht um Opioid-bezogene Nebenwirkungen zu reduzieren. 50 mg Naltrexon wurden mit 100 ml Wasser alle 12 Stunden beginnend 13 Stunden vor der TTS-Applikation und bis 215 Stunden nach der TTS-Applikation zugeführt.

## Testpersonenauswahl

## Anzahl der Testpersonen

**[0153]** Es wurde erwartet, dass ca. 32 Testpersonen in Phase 1 der Studie randomisiert werden würden, mit 26 Testpersonen als Ziel, Phase 1 der Studie abzuschließen. Eine geeignete Anzahl an Testpersonen wurde in einer Vorbehandlungsphase gescreent, d. h. innerhalb von 21 Tagen vor der Behandlungsphase, um diese Probengröße zu erreichen.

## Screening-Prozedere

**[0154]** Das Screening-Prozedere wurde für alle potenziellen Testpersonen bei einem Screening-Besuch durchgeführt, der innerhalb von 21 Tagen vor der Behandlungsphase stattfand, d. h. vor dem Tag 1 der Studienphase 1. Die folgenden Bewertungen wurden durchgeführt nachdem die Testperson die auf die Studie zugeschnittene Einverständniserklärung unterschrieben hatte:

- Einschluss-/Ausschlusskriterien
- Demographie (Geschlecht, Geburtsdatum, Rasse) und Body-Mass-Index (BMI)
- Medizinische Vorgeschichte (einschließlich einer Bestätigung des Hausarztes der Testperson über die Eignung)
- Physische Untersuchung einschließlich Größen-, Gewichts- und Body-Mass-Index-Bestimmung
- Hämatologie (Hämoglobin, Zählung der roten Blutkörperchen, Hämatokrit, Plättchen, Zählung der weißen Blutzellen und Differenzialdiagnose (Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile und Basophile))
- Blutchemie (Natrium, Kalzium, Kalium, Bikarbonat, Chlorid, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Albumin, Gesamtprotein, alkalische Phosphatase, Globulin, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Gam-maglutamyl-Transferase, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin, Glukose, anorganisches Phosphat, Laktatdehydrogenase, Triglycerid und Cholesterin)
- Harnanalyse (Dichte, pH, Eiweiß, Keton, okkultes Blut, Glukose; und eine zusätzliche mikroskopische Analyse wird vorgenommen, wenn jegliche Abweichungen von der Norm festgestellt werden, um die roten Blutkörperchen, die weißen Blutkörperchen, die Epithelialzellen, Bakterien, Harnzylinder und Kristalle zu bestimmen)

- Nachweis von Drogen im Harn (Opiate, Kokainmetaboliten, Barbiturate, Amphetamine, Methadon, Benzodiazepine, Phencyclidine, Methamphetamine, trizyklische Antidepressiva und Cannabinoide) und Alkoholttest (Harn- oder Atemtest)
- Serologietest (Human immunodeficiency virus (HIV), Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg), Hepatitis C Antikörper)
- 12-Blei-Elektrokardiogramm (EKG)
- Serum-Schwangerschaftstest für weibliche Testpersonen in gebärfähigem Alter
- Serum FSH für post-menopausale weibliche Testpersonen
- Vitalfunktionen (Pulsoximetrie/Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>), Atemfrequenz in Rückenlage, Blutdruck in Rückenlage, Herzfrequenz in Rückenlage und orale Temperatur)
- vorhergehende Medikation und Begleitmedikation wird auch aufgezeichnet.

#### Einschlusskriterien

**[0155]** Testpersonen, die die folgenden Kriterien erfüllt haben, wurden in die Studie eingeschlossen.

1. Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung.
2. Gesunde männliche oder weibliche Testpersonen im Alter zwischen 18 und inklusive 55 Jahren.
3. Weibliche Testpersonen, die sexuell aktiv sind oder sexuell aktiv werden, müssen sich einverstanden erklären während der Studie eine hocheffektive Verhütungsmethode anzuwenden. Eine hocheffektive Verhütungsmethode ist definiert als eine, die in einer geringen Ausfallsrate (d. h. weniger als 1% pro Jahr) resultiert, wenn diese durchgehend und korrekt angewendet wird, so wie Sterilisation, Implantate, Injektabilia, kombinierte orale Kontrazeptiva, manche intrauterine Vorrichtungen oder ein vasktomisierter Partner.
4. Weibliche Testpersonen inklusive derer, die 1 Jahr post-menopausal sind, müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest haben.
5. Weibliche Testpersonen, die über 1 Jahr post-menopausal sind und erhöhtes Serumfollikel-stimulierenden Hormon (FSH) haben oder mit Hormonersatztherapie (HRT) behandelt werden.
6. Männliche Testpersonen, die sich bereiterklären eine Verhütungsmethode mit ihren Partnerinnen während der Studie und für 10 Tage nach Beenden der Studie anzuwenden und einwilligen die Untersuchenden zu informieren, wenn die Partnerin während dieser Zeit schwanger wird.
7. Körpergewicht von 55 bis 100 kg und ein BMI  $\geq 18$  und  $\leq 29$ .
8. Gesunde und frei von signifikant abnormalen Ergebnissen, wie bei der Krankengeschichte, der physischen Untersuchung, den Vitalfunktionen, den Labortests und dem EKG bestimmt wurden.
9. Bereitschaft, die Lebensmittel, die während der Studie bereitgestellt werden, zu essen.
10. Der Hausarzt der Testperson hat bestätigt, dass innerhalb der letzten 12 Monate nichts in der Krankengeschichte der Testperson aufgetreten ist, das ein Mitwirken an der klinischen Studie ausschließen würde.
11. Die Bereitschaft, während der gesamten Studie auf anstrengende körperliche Tätigkeit zu verzichten. Sie werden nicht ein neues Trainingsprogramm beginnen oder an anderen ungewöhnlich anstrengenden körperlichen Tätigkeiten teilnehmen.

#### Ausschlusskriterien

**[0156]** Die folgenden Kriterien schlossen potenzielle Testpersonen von der Studie aus.

1. Weibliche Testpersonen, die schwanger sind oder stillen.
2. Ein Hintergrund von Drogen- oder Alkoholmissbrauch.
3. Eine Vergangenheit mit Zuständen, die auf die Arzneimittelabsorption, Verteilung, Metabolismus oder Ausscheidung störend einwirken.
4. Verwendung einer Medikation, die Opioide oder Opioidantagonisten beinhalten, in den letzten 30 Tagen.
5. Jegliche Vergangenheit von häufiger Übelkeit oder Erbrechen unabhängig von der Krankheitsursache.
6. Jegliche Geschichte von Anfällen oder symptomatischen Schädel-Hirn-Traumata.
7. Teilnahme in einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der ersten Dosis dieser Studie oder Teilnahme an jeglicher anderen Studie während dieser Studie.
8. Jegliche schwere Erkrankung während der 4 Wochen vor Eintritt in diese Studie.
9. Eine Vergangenheit mit zusätzlichen Risikofaktoren für Torsades de Pointes (z. B. Herzstillstand, Hypokalämie, persönliche oder familiäre Krankengeschichte eines verlängerten QT-Syndroms, Synkopen oder eine familiäre Krankengeschichte von plötzlichem Tod).
10. Abnormale kardiologische Zustände inklusive der folgenden:
  - QTc-Intervall größer als 450 Millisekunden beim Screening oder beim Check-in vor der ersten Verabreichung.
  - Verlängerung des QTc von mehr als 60 Millisekunden über Werte, die vor der Verabreichung gemessen wurden, vor jeder Studienphase.

11. Verwendung einer Medikation innerhalb der fünffachen Halbwertszeit oder einem Minimum von 14 Tagen für rezeptpflichtige Medikation oder 7 Tagen für over-the-counter-Zubereitungen (inklusive Vitamine, Kräuter und/oder Mineralstoffnahrungsergänzungsmittel), welche auch immer länger ist, vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung und während der Studie (Ausnahme sind die Weiterverwendung der Hormonersatztherapie und Kontrazeptiva). Anmerkung: Testpersonen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, die einen CYP3A4-Inhibitor enthalten wie zum Beispiel Gestoden, sollen ausgeschlossen werden, da dies zu erhöhten Plasmakonzentrationen führen kann.
12. Verweigerung, Koffein- und Xanthin-haltige Getränke vollständig zu meiden bis die letzte PK-Studienprobe genommen wurde.
13. Wöchentliche Alkoholaufnahme, die ein Äquivalent von 14 Einheiten/Woche für weibliche und 21 Einheiten/Woche für männliche Testpersonen überschreitet.
14. Genuss von alkoholischen Getränken innerhalb von 48 Stunden vor der Verabreichung des Wirkstoffs im Zuge der Studie und die Verweigerung, Alkohol für die Dauer der Studie und für zumindest 72 Stunden nach der letzten Naltrexon-Verabreichung zu meiden.
15. Vergangenheit von Rauchen innerhalb von 45 Tagen von der Wirkstoffverabreichung innerhalb der Studie und Verweigerung, auf das Rauchen während der Studie zu verzichten.
16. Spenden von Blut oder Blutprodukten innerhalb von 90 Tagen vor der Wirkstoffverabreichung innerhalb der Studie oder jederzeit während der Studie, außer wie im Protokoll gefordert.
17. Positive Ergebnisse im Urin-Drogen-Test, Alkoholtest, Schwangerschaftstest, HBsAg, Hepatitis C Antikörper oder HIV-Test.
18. Bekannte Überempfindlichkeit oder Empfindlichkeit für Buprenorphin, Naltrexon oder verwandte Stoffe oder jegliche Hilfsstoffe oder jegliche Kontraindikationen, wie in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften beschrieben.
19. Klinisch signifikante Vergangenheit von allergischen Reaktionen auf Wundverbände oder Elastoplast.
20. Testpersonen mit Tattoos oder jeglichen dermatologischen Störungen an den vorgeschlagenen Applikationsorten für das TTS oder mit einer Krankengeschichte von Ekzemen/kutaner Atrophie.
21. Testpersonen, die nicht einwilligen, dass Haare auf den vorgeschlagenen TTS-Applikationsorten entfernt werden, welche eine geeignete Platzierung des TTS verhindern.
22. Ablehnung, dass der Hausarzt informiert wird.

**[0157]** Testpersonen, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, wurden in die Studie eingeschlossen.

#### Das Prozedere der Behandlungsphase

##### Randomisierung

**[0158]** Die Randomisierung wurde abgeschlossen, sobald alle Einschluss- und Ausschlusskriterien verifiziert waren. Die Randomisierungsreihenfolge wurde auf einer zentralen Randomisierungsliste, die am Einsatzort aufliegt (eine Liste pro Einsatzort), festgelegt.

**[0159]** Testpersonen wurden randomisiert für die Reihenfolge der Behandlungen und der Hautapplikationsstellen für das TTS. Es gibt vier mögliche Applikationsstellen für das TTS:

- Deltoid-Region des nicht dominanten Arms
- Deltoid-Region des dominanten Arms
- Rechter oberer Rücken
- Linker oberer Rücken.

##### Check-in-Prozedere

**[0160]** An jedem Tag vor Verabreichung (zum Beispiel Tag 1 oder Tag 17) wurden die Testpersonen in die Studieneinheit eing\_checked. Das folgende Prozedere wurde durchgeführt:

- Bewertung der Einverständnis und Eignung
- Harnschwangerschaftstest (nur für weibliche Testpersonen im gebärfähigen Alter)
- Alkoholtest (Atemlufttest) und
- Harn-Drogentest wie beim Screening-Besuch
- Naltrexon-HCl-Verabreichung
- Unerwünschte Ereignisse
- Begleitmedikation wird aufgezeichnet.

**[0161]** Randomisierung fand einmal in der Studie am Tag 1 statt.

#### Studienprozedere

**[0162]** Die Behandlungsphase beinhaltet Studienzeiten mit einer Einzeldosisverabreichung. Das folgende Prozedere wurde in jeder Periode unternommen:

- Biochemie (nüchtern) wie beim Screening vor der Verabreichung
- Aufbringen des TTS
- Vitalfunktionen (Atemfrequenz in Rückenlage, Blutdruck in Rückenlage, Herzfrequenz in Rückenlage)
- SpO<sub>2</sub>
- Blutproben zur Wirkstoffkonzentrationsmessung erhalten vor Verabreichung und an vorher festgelegten Zeitpunkten während der Dauer der Studie für jede Testperson; das TTS wurde nach 168 Stunden nach der TTS-Aufbringung entfernt; eine Blutprobe muss unmittelbar vor der Entfernung des TTS genommen werden
- 12-Blei-EKG (gemessen vor jeder TTS-Applikation, nach 72, 120 und 168 Stunden nach jeder TTS-Applikation in jeder Studienphase und bei der Nachstudienuntersuchung)
- Die orale Temperatur wurde zu festgelegten Zeiten während der Studiendauer aufgezeichnet.
- Unerwünschte Ereignisse; diese wurden während der Studie auf die Studieneinheit begrenzt aufgezeichnet und durch offene Fragen. Jede aufgezeichnete Hautreaktion wird auch als unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet.
- Begleitmedikation; wird als Screening aufgezeichnet und während der Studie
- Bewertung der TTS-Hautstelle und der Dauer und der Beobachtung; die Dauer der Beurteilung des TTS-Tragens wurden sogleich nach der Applikation und dann zur gleichen Zeit jeden Tag des TTS-Tragens ausgeführt. Die Beurteilung der TTS-Beobachtung wurde kurz vor dem Entfernen des TTS durchgeführt. Reaktionen auf der Hautstelle werden 30 Minuten nach dem Entfernen des TTS beurteilt.

**[0163]** Wenn mehr als ein Prozedere zum gleichen Zeitpunkt angesetzt war, wurde die folgende Reihenfolge der Prozedere befolgt:

- BTDS-Blutprobenentnahme innerhalb von  $\pm 5$  Minuten des angesetzten Zeitpunkts der Probenentnahme nach Verabreichung. Proben vor der Verabreichung müssen innerhalb einer Stunde vor Verabreichung des Studienmedikaments erfolgen
- Vitalfunktionen und EKG (innerhalb  $\pm 15$  Minuten des angesetzten Zeitpunkts)
- Pulsoximetrie (innerhalb  $\pm 15$  Minuten des angesetzten Zeitpunkts)
- Beurteilung der Hautreaktion an der Applikationsstelle (innerhalb  $\pm 5$  Minuten des angesetzten Zeitpunkts)
- Dauer der Beobachtung des TTS-Tragens (innerhalb von  $\pm 30$  Minuten des angesetzten Zeitpunkts)
- Beobachten des TTS bei Entfernen (innerhalb von  $\pm 30$  Minuten des angesetzten Zeitpunkts)
- Lebensmittel und Flüssigkeiten (Startzeit innerhalb von  $\pm 30$  Minuten des angesetzten Zeitpunkts).

**[0164]** Während der gesamten Studiendauer, wenn die Testpersonen das TTS aufgebracht hatten, durften diese duschen (nicht baden), aber sie durften die TTS-Applikationsstelle weder waschen noch rubbeln. Die Testpersonen sollten auch bis zu einem Tag nach der TTS-Applikation nicht duschen. Das TTS wurde am 8. Tag der Studienzeit nach der Blutabnahme 168 Stunden nach TTS-Applikation entfernt.

#### Washout-Periode

**[0165]** Es gab mindestens 10 Tage Washout-Periode zwischen dem Entfernen eines TTS und dem Aufbringen von einem anderen.

#### Beschränkung auf die Studieneinheit

**[0166]** Die Testpersonen wurden auf die Studieneinheit beschränkt vom Check-in am Tag vor der Wirkstoffverabreichung innerhalb der Studie bis zum Zeitpunkt, als die 192ste Stunde nach TTS-Applikationsprozedere abgeschlossen war. Die Testpersonen kamen zurück zur Einheit für die 216, 240, 264 und 288 Stunden Post-Studienprozedere und die Nachstudienuntersuchung. Während ihrer Beschränkung auf die Einheit erhalten die Testpersonen standardisierte Mahlzeiten.

#### Pharmakokinetische Messungen

**[0167]** Blutproben zur pharmakokinetischen Beurteilung wurden von jeder Testperson vor Verabreichung der ersten Dosis und nach 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144, 168, 169, 172, 176, 180, 192, 216, 240, 264 und 288 Stunden nach TTS-Applikation erhalten.

**[0168]** Für jede Probe wurden 4 ml Blut in 4 ml-Röhrchen mit K<sub>2</sub>EDTA-Lösung mit Antikoagulans gezogen. Die Proben wurden innerhalb von 30 Minuten nach Probennahme zentrifugiert. Nach der Zentrifugation (1500 g, 4°C, 15 Minuten) wurde das Plasma via Pipette in 2 beschriftete 3 ml Polypropylen-Röhrchen transferiert und bei -20°C innerhalb von 1 Stunde nach der Probennahme gelagert.

**[0169]** Die Plasmakonzentrationen der Analyten wurden mittels einer Flüssigchromatographie-Tandemmassenspektrometrischen Methode (LC-MS/MS) mit einem vorher validierten Assay quantifiziert.

**[0170]** Für jede Testperson wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter auf Basis der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin berechnet:

- AUC<sub>t</sub> (pg.hr/ml) – die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve von Stunde 0 bis zur letzten messbaren Plasmakonzentration, berechnet durch die lineare Trapezmethode;
- AUC<sub>INF</sub> (pg.hr/ml) – die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve bis zur Unendlichkeit extrapoliert, berechnet mit der folgenden Formel  $AUC_{INF} = AUC_t + \frac{C_{last}}{\lambda_{daZ}}$ , wobei C<sub>last</sub> die letzte messbare Plasmakonzentration ist und  $\lambda_{daZ}$  die apparente Endphasenratenkonstante ist;
- C<sub>max</sub> (pg/ml) – die maximal beobachtete Plasmakonzentration;
- t<sub>max</sub> (hr) – der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration;
- $\lambda_{daZ}$  (l/hr) – die apparente Endphasenratenkonstante, wobei  $\lambda_{daZ}$  die Größenordnung der Steigung der linearen Regression der logarithmierten Konzentration versus Zeitprofil während der Endphase ist;
- t<sub>1/2Z</sub> (hr) – die apparente Plasmaendphasenhalbwertszeit (wenn möglich), wobei  $t_{1/2Z} = (\ln 2)/\lambda_{daZ}$ .

**[0171]** Plasmakonzentrationswerte unter dem Level der Quantifizierung wurden für die Analyse auf gleich Null gesetzt.

**[0172]** AUC-Werte wurden mittels der linearen Trapezmethode berechnet. Nach Entfernen des BTDS wurden (wenn möglich)  $\lambda_{daZ}$ -Werte geschätzt mittels der Punkte, die in der Endphase der logarithmisierten Lineaphase bestimmt wurden. t<sub>1/2Z</sub> wurde vom Verhältnis von ln2 zu  $\lambda_{daZ}$  bestimmt.

#### Individuelle Stop-Kriterien für die Testperson

**[0173]** Testpersonen, die eine oder mehrere der folgenden Stop-Kriterien erfüllten, haben die Studie abgebrochen:

- Merklich abnormale Leberfunktionstests oder Kreatinin-Test
- O<sub>2</sub>-Sättigung 85% oder weniger
- Verlängerung des QTc von mehr als 60 Millisekunden über Werte vor der Verabreichung in jeder Studienphase oder QTc größer als 500 Millisekunden
- Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung
- Schwere Übelkeit und Erbrechen
- Schwere Reaktionen an der TTS-Stelle oder eine lokale Reaktion, welche die Abnahme des TTS erfordert oder eine Unterbrechung der Infusion
- Systolischer Blutdruck  $\geq 180$  mmHg
- Herzfrequenz  $\geq 140$  Schläge pro Minute
- Andere Blutdruck- und Herzfrequenzwerte und Änderungen von der Grundlinie, wenn diese mit kardiovaskulären Einschränkungen verbunden sind.

#### Studienbeschränkungen

**[0174]** Wie in den Einschluss-/Ausschlusskriterien festgehalten, hatten die Testpersonen einzuwilligen, alle Lebensmittel, die während der Studie zur Verfügung gestellt werden, zu essen. Die Mahlzeiten werden standardisiert, während die Testpersonen in der Studieneinheit sind. Die Mahlzeiten waren die gleichen für jede Studienperiode. Jedoch mussten die Mahlzeiten nicht für jeden einzelnen Tag identisch sein. Die Testpersonen durften nur die Lebensmittel konsumieren, die ihnen gegeben wurden, während sie sich in der Einheit befanden. Lebensmittel und Wasser wurden wie folgt beschränkt:

- Den Testpersonen wurde eine Abendmahlzeit und ein Snack nach dem Check-in die Studieneinheit am Tag vor der ersten Verabreichung gegeben, der mehr als 8 Stunden vor der Verabreichung konsumiert werden musste.
- Die Testpersonen bekamen ein leichtes Frühstück 1 Stunde vor dem Beginn der Behandlung. Es gab freien Zugang zu Trinkwasser während des ganzen Tages außer innerhalb von 30 Minuten vor dem Vitalfunktionentest oder dem Beginn der Behandlung. Ein Mittagessen mit geringem Fettgehalt (< 30% Fett),



Abendessen und ein Abendsnack wurden 4, 10 und 14 Stunden nach TTS-Applikation zur Verfügung gestellt. Entkoffeinierter Tee oder entkoffeinierter Kaffee wurde mit den Mahlzeiten zur Verfügung gestellt.

- Die Mahlzeiten wurden zu den gleichen Tageszeiten serviert (wie am Tag 1). Es gab freien Zugang zu Trinkwasser und entkoffeinerten Getränken während des ganzen Tages, außer innerhalb 30 Minuten vor der Messung der Vitalfunktionen.
- Das Frühstück ist optional, nachdem alle Studienprozedere durchlaufen wurden.

**[0175]** Die Testpersonen mussten auf das Rauchen innerhalb von 45 Tagen vor Verabreichung des Medikaments innerhalb der Studie und während der gesamten Studie verzichten. Die Testpersonen mussten auf Alkohol von 48 Stunden vor der ersten Verabreichung des Medikaments innerhalb der Studie bis 72 Stunden nach der letzten Naltrexon-Verabreichung während der letzten Studienphase verzichten. Koffein- oder Xanthinhaltige Lebensmittel oder Getränke waren während der Studie vom Check-in vor der Behandlung bis nach der letzten pharmakokinetischen Probennahme nicht erlaubt.

#### Follow-Up-Periode

**[0176]** Testpersonen, die die Behandlungsphase abgeschlossen haben oder die die Behandlung vorher abgebrochen haben, wurden innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach der Visite/Verabreichung einer Medikation innerhalb der Studie weiterhin beobachtet.

#### Studienabschlussprozedere

**[0177]** Testpersonen, die die Behandlungsphase durchlaufen haben, absolvierten das folgende Abschluss-/ Abbruchsbesuchsprozedere:

- Die Testpersonen besuchten eine Post-Studien medizinische Visite 7 bis 10 Tage nach Entfernen des letzten TTS, wenn dies die letzte Behandlung im Falle eines Abschluss/eines Abbruchs der Studie war.
- Die Sicherheit wurde überwacht und Post-Studien medizinische Prozedere wurden durchgeführt inklusive der Folgenden:
  - Physische Untersuchung inklusive Körpergewichtbestimmung
  - Hämatologie (wie bei der Screening-Visite)
  - Blutchemie (wie bei der Screening-Visite)
  - Harnanalyse (wie bei der Screening-Visite)
  - Serum-Schwangerschaftstest für weibliche Testpersonen im gebärfähigen Alter
  - 12-Blei-EKG
  - Vitalfunktionen (Atemfrequenz in Rückenlage, Blutdruck in Rückenlage, Herzfrequenz in Rückenlage)
  - Pulsoximetrie
  - Orale Temperatur
  - Bewertung der unerwünschten Ereignisse
  - Bewertung der Begleitmedikation.

**[0178]** Die Ergebnisse dieser Studie werden in **Fig. 5** und Tabellen 7.1 bis 7.11 aufgezeigt:

Tabelle 7.1

Statistische Ergebnisse der pharmakokinetischen Parameter (gesamte Analysenpopulation): Beispiel 1 TTS (12 mg/10 cm <sup>2</sup> ) und Beispiel 2 TTS (12 mg/10 cm <sup>2</sup> ) im Vergleich zu BuTrans® (20 mg/25 cm <sup>2</sup> )			
	Cmax (pg/ml)		
	Beispiel 1 TTS	Beispiel 2 TTS	BuTrans®
n <sup>a</sup>	26	28	28
Mittelwert <sup>b</sup>	312.20	301.28	383.63
StAbw <sup>c</sup>	169.48	163.41	176.63
SF <sup>d</sup>	33.24	30.88	33.38
GM <sup>e</sup>	270.93	261.30	346.47
log SD <sup>f</sup>	0.552	0.560	0.467
log SE <sup>g</sup>	0.108	0.106	0.088

Min <sup>h</sup>	92.80	80.80	120.03
Median <sup>i</sup>	260.87	283.00	376.74
Max <sup>k</sup>	708.13	829.94	872.38
AUCt (pg.hr/ml)			
	Beispiel 1 TTS	Beispiel 2 TTS	BuTrans®
n <sup>a</sup>	26	28	28
Mittelwert <sup>b</sup>	29682.11	31223.49	44323.44
StAbw <sup>c</sup>	13814.72	15305.33	19273.58
SF <sup>d</sup>	2709.29	2892.44	3642.36
GM <sup>e</sup>	26904.86	27468.57	40613.23
log SD <sup>f</sup>	0.452	0.534	0.428
log SE <sup>g</sup>	0.089	0.101	0.081
Min <sup>h</sup>	12074.7	9263.5	14312.1
Methan <sup>i</sup>	25820.52	26981.95	40866.71
Max <sup>k</sup>	64020.0	63874.7	100315.6
AUCINF (pg.hr/ml)			
	Beispiel 1 TTS	Beispiel 2 TTS	BuTrans®
n <sup>a</sup>	24	23	25
Mittelwert <sup>b</sup>	30689.03	33483.34	45108.89
StAbw <sup>c</sup>	14387.48	15193.45	19782.01
SF <sup>d</sup>	2936.83	3168.05	3956.40
GM <sup>e</sup>	27724.63	30024.46	41273.54
log SD <sup>f</sup>	0.462	0.495	0.434
log SE <sup>g</sup>	0.094	0.103	0.087
Min <sup>h</sup>	12498.8	10821.7	14619.5
Median <sup>i</sup>	26437.33	32248.48	43282.61
Max <sup>k</sup>	64907.6	64670.1	101394.2
tmax (hr)			
	Beispiel 1 TTS	Beispiel 2 TTS	BuTrans®
n <sup>a</sup>	26	28	28
Mittelwert <sup>b</sup>	79.12	72.00	81.93
StAbw <sup>c</sup>	34.50	31.33	37.56
SF <sup>d</sup>	6.77	5.92	7.10
Min <sup>h</sup>	36.00	24.00	24.00
Median <sup>i</sup>	78.00	66.00	72.00
Max <sup>k</sup>	172.00	144.00	169.00
LambdaZ (1/hr)			
	Beispiel 1 TTS	Beispiel 2 TTS	BuTrans®
n <sup>a</sup>	24	23	25
Mittelwert <sup>b</sup>	0.0179	0.0192	0.0175
StAbw <sup>c</sup>	0.0079	0.0087	0.0068
SF <sup>d</sup>	0.0016	0.0018	0.0014

Min <sup>h</sup>	0.007	0.008	0.007
Median <sup>i</sup>	0.0165	0.0165	0.0164
Max <sup>k</sup>	0.043	0.044	0.041
	t1/2Z (hr)		
	Beispiel 1 TTS	Beispiel 2 TTS	BuTrans®
n <sup>a</sup>	24	23	25
Mittelwert <sup>b</sup>	44.77	42.75	44.73
StAbw <sup>c</sup>	16.96	17.66	16.82
SF <sup>d</sup>	3.46	3.68	3.36
Min <sup>h</sup>	15.94	15.92	16.75
Median <sup>i</sup>	41.96	41.92	42.22
Max <sup>k</sup>	93.79	83.91	98.27
<sup>a</sup> n = Anzahl der Testpersonen mit verfügbaren Daten (Werte ungleich null). <sup>b</sup> Mittelwert = arithmetisches Mittel; die Summe aller Beobachtungswerte dividiert durch die Gesamtanzahl der Beobachtungen. <sup>c</sup> StAbw = Standardabweichung. <sup>d</sup> SF = Standardfehler. <sup>e</sup> GM = geometrisches Mittel; der Mittelwert der logarithmierten Daten rücküberführt in die ursprüngliche Skala. <sup>f</sup> log StAbw = Standardabweichung der logarithmierten Daten. <sup>g</sup> log SF = Standardfehler der logarithmierten Daten. <sup>h</sup> Min = Minimalwert. <sup>i</sup> Median = Wert in der Mitte, wenn die Werte gereiht sind. <sup>k</sup> Max = Maximalwert.			

Tabelle 7.2

Statistische Ergebnisse der pharmakokinetischen Parameter (gesamte Analysenpopulation): Vergleichsbeispiel 5 TTS (6.75 mg/15 cm <sup>2</sup> ) im Vergleich zu BuTrans® (20 mg/25 cm <sup>2</sup> )				
	Cmax (pg/ml)		AUCt (pg.hr/ml)	
	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans®	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans®
n <sup>a</sup>	28	28	28	28
Mittelwert <sup>b</sup>	288.29	383.63	27709.30	44323.44
StAbw <sup>c</sup>	137.67	176.63	13213.42	19273.58
SF <sup>d</sup>	26.02	33.38	2497.10	3642.36
GM <sup>e</sup>	258.05	346.47	25025.91	40613.23
log StAbw <sup>f</sup>	0.484	0.467	0.456	0.428
log SF <sup>g</sup>	0.091	0.088	0.086	0.081
Min <sup>h</sup>	111.98	120.03	11539.6	14312.1
Median <sup>i</sup>	254.25	376.74	24401.87	40866.71
Max <sup>k</sup>	595.80	872.38	57931.7	100315.6
	AUCINF (pg.hr/ml)		tmax (hr)	
	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans®	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans®
n <sup>a</sup>	26	25	28	28
Mittelwert <sup>b</sup>	28850.38	45108.89	108.21	81.93

StAbw <sup>c</sup>	13805.37	19782.01	38.02	37.56
SF <sup>d</sup>	2707.46	3956.40	7.19	7.10
GM <sup>e</sup>	26019.04	41273.54	NA <sup>i</sup>	NA <sup>i</sup>
log StAbw <sup>f</sup>	0.461	0.434	NA <sup>i</sup>	NA <sup>i</sup>
log SF <sup>g</sup>	0.090	0.087	NA <sup>i</sup>	NA <sup>i</sup>
Min <sup>h</sup>	11702.00	14619.5	48.00	24.00
Median	25186.06	43282.61	96.00	72.00
Max <sup>k</sup>	60731.70	101394.2	169.00	169.00
	LambdaZ (1/hr)		t1/2Z (hr)	
	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans <sup>®</sup>	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans <sup>®</sup>
n <sup>a</sup>	26	25	26	25
Mittelwert <sup>b</sup>	0.0172	0.0175	50.38	44.73
StAbw <sup>c</sup>	0.0090	0.0068	27.38	16.82
SF <sup>d</sup>	0.0018	0.0014	5.37	3.36
Min <sup>h</sup>	0.004	0.0070	13.80	16.75
Median <sup>i</sup>	0.0157	0.0164	44.14	42.22
Max <sup>k</sup>	0.050	0.041	154.54	98.27

<sup>a</sup> n = Anzahl der Testpersonen mit verfügbaren Daten (Werte ungleich null).  
<sup>b</sup> Mittelwert = arithmetisches Mittel; die Summe aller Beobachtungswerte dividiert durch die Gesamtanzahl der Beobachtungen.  
<sup>c</sup> StAbw = Standardabweichung.  
<sup>d</sup> SF = Standardfehler.  
<sup>e</sup> GM = geometrisches Mittel; der Mittelwert der logarithmierten Daten rücküberführt in die ursprüngliche Skala.  
<sup>f</sup> log StAbw = Standardabweichung der logarithmierten Daten.  
<sup>g</sup> log SF = Standardfehler der logarithmierten Daten.  
<sup>h</sup> Min = Minimalwert.  
<sup>i</sup> Median = Wert in der Mitte, wenn die Werte gereiht sind.  
<sup>k</sup> Max = Maximalwert.  
<sup>l</sup> NA = nicht anwendbar.

Tabelle 7.3

Mittlere AUCt pro Freisetzungsfläche (pg.hr/ml-cm <sup>2</sup> )			
Beispiel TTS	Beispiel 2 TTS	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans <sup>®</sup>
2690.49	2746.86	1668.39	1624.53

Tabelle 7.4

Zusammenfassung des gemischten Modells <sup>a</sup> für die pharmakokinetische Parameter C <sub>max</sub> , AUC <sub>t</sub> , und AUC <sub>INF</sub> (gesamte Analysenpopulation): Beispiel 1 TTS (12 mg) im Vergleich zu BuTrans <sup>®</sup> (20 mg)					
		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>b</sup>		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>c</sup>	
	n <sup>d</sup>	Beispiel 1 TTS	BuTrans <sup>®</sup>	Verhältnis Beispiel 1 TTS/BuTrans <sup>®</sup> (%)	90% Vertrauensintervall (%)
C <sub>max</sub>	25	278.48	3521.5.93	78.90 <sup>e</sup>	[66.65, 93.41]
AUC <sub>t</sub>	25	27289.42	42335.49	64.46	[55.05, 75.48]

AUCINF	20	26968.66	40541.38	66.52 <sup>f</sup>	[58.09, 76.18]
<sup>a</sup> Die Daten wurden analysiert unter Verwendung eines „Gemischten Effekte Linearmodell“ mit Behandlung, tatsächlicher Reihenfolge und Dauer als fixe Effekte und Testperson innerhalb der Reihenfolge als zufälligem Effekt. Die Analyse berücksichtigt nur Testpersonen, die beide Teile des jeweiligen Behandlungsvergleichs abgeschlossen haben. <sup>b</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate; rücküberführt von der log-Skala zur linearen Skala. <sup>c</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate; rücküberführt von der Differenz auf der log-Skala zum Verhältnis auf der linearen Skala. <sup>d</sup> Anzahl der Testpersonen mit verfügbaren Daten für Beispiel 1 und BuTrans®. <sup>e</sup> entspricht dem relativen Cmax Verhältnis. <sup>f</sup> entspricht der relative Bioverfügbarkeit.					

Tabelle 7.5

Zusammenfassung des gemischten Modells <sup>a</sup> für die pharmakokinetische Parameter Cmax, AUCt, und AUCINF (gesamte Analysenpopulation): Beispiel 2 TTS (12 mg) im Vergleich zu BuTrans® (20 mg)					
		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>b</sup>		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>c</sup>	
	n <sup>d</sup>	Beispiel 2 TTS	BuTrans®	Verhältnis Beispiel 2 TTS/BuTrans® (%)	90% Vertrauensintervall (%)
Cmax	24	267.94	338.34	79.19 <sup>e</sup>	[69.03, 90.86]
AUCt	24	28021.68	39507.72	70.93 <sup>f</sup>	[61.99, 81.15]
AUCINF	16	31910.44	42095.11	75.81	[62.53, 91.90]
<sup>a</sup> Die Daten wurden analysiert unter Verwendung eines „Gemischten Effekte Linearmodell“ mit Behandlung, tatsächlicher Reihenfolge und Dauer als fixe Effekte und Testperson innerhalb der Reihenfolge als zufälligem Effekt. Die Analyse berücksichtigt nur Testpersonen, die beide Teile des jeweiligen Behandlungsvergleichs abgeschlossen haben. <sup>b</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate; rücküberführt von der log-Skala zur linearen Skala. <sup>c</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate; rücküberführt von der Differenz auf der log-Skala zum Verhältnis auf der linearen Skala. <sup>d</sup> Anzahl der Testpersonen mit verfügbaren Daten für Beispiel 2 und BuTrans®. <sup>e</sup> entspricht dem relativen Cmax Verhältnis. <sup>f</sup> entspricht der relative Bioverfügbarkeit.					

Tabelle 7.6

Zusammenfassung des gemischten Modells <sup>a</sup> für die pharmakokinetische Parameter Cmax, AUCt, und AUCINF (gesamte Analysenpopulation): Vergleichsbeispiel 5 TTS (6.75 mg) im Vergleich zu BuTrans® (20 mg)					
		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>b</sup>		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>c</sup>	
	n <sup>d</sup>	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans®	Verhältnis Vergl.-Beispiel 5 TTS/BuTrans® (%)	90% Vertrauensintervall (%)
Cmax	26	274.03	348.94	78.53 <sup>e</sup>	[65.43, 94.26]
AUCt	26	26037.56	41121.81	63.32 <sup>f</sup>	[52.64, 76.16]
AUCINF	21	26782.27	41460.21	64.60 <sup>f</sup>	[51.62, 80.84]

- <sup>a</sup> Die Daten wurden analysiert unter Verwendung eines „Gemischten Effekte Linearmodell“ mit Behandlung, tatsächlicher Reihenfolge und Dauer als fixe Effekte und Testperson innerhalb der Reihenfolge als zufälligem Effekt. Die Analyse berücksichtigt nur Testpersonen, die beide Teile des jeweiligen Behandlungsvergleichs abgeschlossen haben.
- <sup>b</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate; rücküberführt von der log-Skala zur linearen Skala.
- <sup>c</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate; rücküberführt von der Differenz auf der log-Skala zum Verhältnis auf der linearen Skala.
- <sup>d</sup> Anzahl der Testpersonen mit verfügbaren Daten für Vergleichsbeispiel 5 TTS und BuTrans®.
- <sup>e</sup> entspricht dem relativen C<sub>max</sub> Verhältnis.
- <sup>f</sup> entspricht der relative Bioverfügbarkeit.

Tabelle 7.7

Zusammenfassung des gemischten Modells <sup>a</sup> für die pharmakokinetische Parameter t <sub>1/2Z</sub> (gesamte Analysenpopulation): Beispiel 1 TTS (12 mg) im Vergleich zu BuTrans® (20 mg)					
		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>b</sup>			
	n <sup>c</sup>	Beispiel 1	BuTrans®	Beispiel 1 – BuTrans®	90% Vertrauensintervall
t <sub>1/2Z</sub>	20	42.69	42.62	0.07	[-4.38, 4.53]
<sup>a</sup> Die Daten wurden analysiert unter Verwendung eines „Gemischten Effekte Linearmodell“ mit Behandlung, tatsächlicher Reihenfolge und Dauer als fixe Effekte und Testperson innerhalb der Reihenfolge als zufälligem Effekt. Die Analyse berücksichtigt nur Testpersonen, die beide Teile des jeweiligen Behandlungsvergleichs abgeschlossen haben. <sup>b</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate. <sup>c</sup> Anzahl der Testpersonen mit verfügbaren Daten für Beispiel 1 und BuTrans®.					

Tabelle 7.8

Zusammenfassung des gemischten Modells <sup>a</sup> für die pharmakokinetische Parameter t <sub>1/2Z</sub> (gesamte Analysenpopulation): Beispiel 2 TTS (12 mg) im Vergleich zu BuTrans® (20 mg)					
		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>b</sup>			
	n <sup>c</sup>	Beispiel 2	BuTrans®	Beispiel 2 – BuTrans®	90% Vertrauensintervall
t <sub>1/2Z</sub>	16	43.16	44.63	-1.47	[-10.63, 7.70]
<sup>a</sup> Die Daten wurden analysiert unter Verwendung eines „Gemischten Effekte Linearmodell“ mit Behandlung, tatsächlicher Reihenfolge und Dauer als fixe Effekte und Testperson innerhalb der Reihenfolge als zufälligem Effekt. Die Analyse berücksichtigt nur Testpersonen, die beide Teile des jeweiligen Behandlungsvergleichs abgeschlossen haben. <sup>b</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate. <sup>c</sup> Anzahl der Testpersonen mit verfügbaren Daten für Beispiel 2 und BuTrans®.					

Tabelle 7.9

Zusammenfassung des gemischten Modells <sup>a</sup> für die pharmakokinetische Parameter t <sub>1/2Z</sub> (gesamte Analysenpopulation): Vergleichsbeispiel 5 TTS (6.75 mg) im Vergleich zu BuTrans® (20 mg)					
		Mittelwert der kleinsten Quadrate <sup>b</sup>			
	n <sup>c</sup>	Vergleichsbeispiel 5 TTS	BuTrans®	Vergleichsbeispiel 5 TTS – BuTrans®	90% Vertrauensintervall
t <sub>1/2Z</sub>	21	52.64	42.59	10.05	[0.32, 19.78]

<sup>a</sup> Die Daten wurden analysiert unter Verwendung eines „Gemischten Effekte Linearmodell“ mit Behandlung, tatsächlicher Reihenfolge und Dauer als fixe Effekte und Testperson innerhalb der Reihenfolge als zufälliges Effekt. Die Analyse berücksichtigt nur Testpersonen, die beide Teile des jeweiligen Behandlungsvergleichs abgeschlossen haben.

<sup>b</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate.

<sup>c</sup> Anzahl der Testpersonen mit verfügbaren Daten für Vergleichsbeispiel 5 TTS und BuTrans®.

Tabelle 7.10

Beurteilung der Bioäquivalenz im Vergleich zu BuTrans® für eine 36%ige Erhöhung <sup>a</sup> der Plasmakonzentration für Beispiel 2 TTS		
	Verhältnis Beispiel 2 TTS/BuTrans® (%)	90% Vertrauensintervall (%)
ln(C <sub>max</sub> )	106.93	[91.92; 124.41]
ln(AUC <sub>t</sub> )	95.37	[82.07; 110.82]
ln(AUC <sub>INF</sub> )	100.56	[85.63; 118.10]
<sup>a</sup> Berechnet basierend auf den individuellen Testpersonendaten aus Beispiel 2 TTS (12 mg).		

**[0179]** Ein Anstieg von ca. 36% der Plasmakonzentrationen für Beispiel 2 TTS lässt das TTS-Bioäquivalent mit BuTrans® (20 mg/25 cm<sup>2</sup>), auch bekannt als Norspan®, in einer Einzeldosisstudie, erscheinen.

Tabelle 7.11

Beurteilung der Bioäquivalenz im Vergleich zu BuTrans® für eine 50%ige Erhöhung <sup>a</sup> der Plasmakonzentration für Vergleichsbeispiel 5 TTS		
	Verhältnis Vergl.-Beispiel 5 TTS/BuTrans® (%)	90% Vertrauensintervall (%)
ln(C <sub>max</sub> )	119.77	[102.53; 139.91]
ln(AUC <sub>t</sub> )	97.43	[83.70; 113.41]
ln(AUC <sub>INF</sub> )	101.14	[85.04; 120.29]
<sup>a</sup> Berechnet basierend auf den individuellen Testpersonendaten aus Vergleichsbeispiel 5 TTS (6.75 mg).		

**[0180]** Auch ein Anstieg von ca. 50% in den Plasmakonzentrationen für Vergleichsbeispiel 5 TTS würde das TTS nicht bioäquivalent mit BuTrans® (20 mg/25 cm<sup>2</sup>), auch bekannt als Norspan®, in einer Einzelverabreichungsstudie, erscheinen lassen.

**[0181]** Die Erfindung bezieht sich insbesondere auf die folgenden weiteren Gegenstände:

1. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und

B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Polymer-basierter Haftkleber,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und

c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

2. Ein transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 1, wobei das Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt.

3. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 1, wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist.

4. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 1, wobei das Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und die Carboxylsäure Levulinsäure ist.

5. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 1, wobei der Polymer-basierte Haftkleber auf Polysiloxanen oder Polyisobutylenen basiert.
6. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 1, wobei der Polymer-basierte Haftkleber auf Polysiloxanen basiert.
7. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 1, wobei das Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt, die Carboxylsäure Levulinsäure ist und der Polymer-basierte Haftkleber auf Polysiloxanen basiert.
8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von  
ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
9. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 8, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von  
ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 15 mg bis ca. 28 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
10. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 8, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von  
ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
ca. 15 mg bis ca. 24 mg Buprenorphin-Base oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
11. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 10, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von  
ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup>, oder  
ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup>,  
ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup>,  
ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup>, oder  
ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup>.
12. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 11, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von  
ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup>, oder  
ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup>,  
ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup>,  
ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup>, oder  
ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup>.
13. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 11, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von



ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup>,  
 ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup>,  
 ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup>,  
 ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup>, oder  
 ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup>.

14. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

15. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

16. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

17. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in diesem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

18. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

19. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

20. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

21. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

22. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

23. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 15 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
24. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 1 mg bis ca. 3 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
25. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
26. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
27. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
28. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 15 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
29. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
30. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 29, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
31. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 29, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 1 mg bis ca. 3 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
32. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 29 bis 31, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup>.
33. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 32, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup>.
34. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 32, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup>.
35. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 14, 19, 24 oder 29 bis 34, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 7.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

36. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 35, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 8.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
37. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 35, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 8.000 pg.hr/ml bis ca. 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
38. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 14, 19, 24 oder 29 bis 37, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
39. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 14, 19, 24 oder 29 bis 37, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere Freisetzungsrates von ca. 2,5 bis ca. 7,5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
40. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 14, 19, 24 oder 29 bis 39, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und wobei das transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans® mit einer Freisetzungsfläche von ca. 6,25 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist.
41. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
42. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 41, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
43. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 41, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
44. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 41 bis 43, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup>.
45. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 44, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup>.
46. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 44, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup>.
47. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 15, 20, 25 oder 41 bis 46, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 14.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
48. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 47, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
49. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 47, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 16.000 pg.hr/ml bis ca. 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
50. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 15, 20, 25 oder 41 bis 49, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
51. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 15, 20, 25 oder 41 bis 49, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere Freisetzungsrates von ca. 8 bis ca. 12 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
52. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 15, 20, 25 oder 41 bis 51, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und wobei das transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans® mit einer Freisetzungsfläche von 12,5 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist.
53. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

54. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 53, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
55. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 53, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
56. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 53 bis 55, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup>.
57. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 56, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup>.
58. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 56, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup>.
59. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 16, 21, 26 oder 53 bis 58, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 28.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
60. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 59, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
61. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 59, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 32.000 pg.hr/ml bis ca. 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
62. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 16, 21, 26 oder 53 bis 61, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
63. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 16, 21, 26 oder 53 bis 61, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere Freisetzungsrate von ca. 15 bis ca. 25 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
64. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 16, 21, 26 oder 53 bis 63, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und wobei das transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans® mit einer Freisetzungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist.
65. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
66. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 65, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
67. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 65, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
68. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 65 bis 67, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup>.
69. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 68, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup>.
70. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 68, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup>.
71. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 17, 22, 27 oder 65 bis 70, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 42.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
72. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 71, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 48.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

73. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 71, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 48.000 pg.hr/ml bis ca. 96.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
74. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 17, 22, 27 oder 65 bis 73, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
75. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 17, 22, 27 oder 65 bis 73, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere Freisetzungsrates von ca. 26 bis ca. 35 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
76. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 7, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
77. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 76, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 15 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
78. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 76, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von ca. 15 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.
79. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 76 bis 78, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup>.
80. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 79, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup>.
81. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 79, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 23, 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup>.
82. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 18, 23, 28 oder 76 bis 81, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 62.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
83. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 82, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
84. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 82, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt von mehr als 64.000 pg.hr/ml bis ca. 128.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
85. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 18, 23, 28 oder 76 bis 84, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
86. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 18, 23, 28 oder 76 bis 84, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere Freisetzungsrates von ca. 36 bis ca. 45 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.
87. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 86, wobei das transdermale therapeutische System einen arithmetischen Mittelwert von t<sub>max</sub> von ca. 60 Stunden bis ca. 120 Stunden nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
88. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 87, wobei das transdermale therapeutische System einen arithmetischen Mittelwert von t<sub>max</sub> von ca. 66 Stunden bis weniger als 108 Stunden nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
89. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 87, wobei das transdermale therapeutische System einen arithmetischen Mittelwert von t<sub>max</sub> von ca. 72 Stunden bis ca. 96 Stunden nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
90. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 89, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt pro Freisetzungsfläche von mehr als 1.700 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
91. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 90, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt pro Freisetzungsfläche von mehr als 1.900 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

92. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 90, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUCt pro Freisetzungsfläche von mehr als 2.300 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.
93. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 92, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 0,55 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
94. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 93, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
95. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 93, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 0,7 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
96. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 93, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 0,8 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
97. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 93, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 0,9 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
98. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 93, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 1 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
99. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 93, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 1,1 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
100. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 92, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> oder von ca. 0,6 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
101. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 100, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 0,7 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
102. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 100, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 0,8 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
103. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 100, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 0,9 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
104. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 100, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht ca. 1 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
105. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 100, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 1,1 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
106. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 105, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 5% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
107. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 106, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 6% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
108. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 106, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 7% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
109. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 106, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 8% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
110. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 106, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 9% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

111. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 105, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 6% bis ca. 20% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
112. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 111, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 7% bis ca. 20% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
113. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 111, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 8% bis ca. 20% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
114. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 111, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von mehr als 9% bis ca. 20% Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
115. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 114, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von mehr als 6 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.
116. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 115, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von mehr als 8 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.
117. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 115, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von mehr als 10 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.
118. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 114, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von 6 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 14 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.
119. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 118, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von 8 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 14 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.
120. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 118, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von 10 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 13 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.
121. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 118, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von 11,5 mg/cm<sup>2</sup> bis ca. 12,5 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.
122. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 121, wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist und die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die gleichen Prozentmengen an Levulinsäure und Buprenorphin enthält, basierend auf der Prozentmenge von Buprenorphinbase.
123. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 121, wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist und die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht geringere Prozentmengen an Levulinsäure als Prozentmengen an Buprenorphin enthält, basierend auf der Prozentmenge von Buprenorphinbase.
124. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 123, wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist und die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 5% Levulinsäure enthält.
125. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 124, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 6% Levulinsäure enthält.
126. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 124, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 7% Levulinsäure enthält.
127. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 124, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 8% Levulinsäure enthält.
128. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 124, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 9% Levulinsäure enthält.
129. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 78, wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist und die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 6% bis ca. 20% Levulinsäure enthält.
130. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 129, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 7% bis ca. 20% Levulinsäure enthält.
131. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 129, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von ca. 6% bis ca. 9% Levulinsäure enthält.
132. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 129, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von mehr als 9% bis ca. 15% Levulinsäure enthält.
133. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 129, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von mehr als 9% bis ca. 15% Buprenorphinbase und von ca. 6% bis ca. 9% Levulinsäure enthält.
134. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 129, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht von mehr als 9% bis ca. 15% Buprenorphinbase und von mehr als 9% bis ca. 15% Levulinsäure enthält.

135. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 134, wobei die Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von  $12 \text{ mg/cm}^2$  beschichtet wird und wobei das Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und die trockene Haftkleberschicht ca. 10% Buprenorphinbase enthält und wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist und die trockene Haftkleberschicht ca. 7% Levulinsäure enthält.

136. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 134, wobei die Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von  $12 \text{ mg/cm}^2$  beschichtet wird und wobei das Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und die trockene Haftkleberschicht ca. 10% Buprenorphinbase enthält und wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist und die trockene Haftkleberschicht enthält ca. 10% Levulinsäure.

137. Ein Set aus fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen gemäß einem der Gegenstände 1 bis 136, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $1,5 \text{ cm}^2$  bis ca.  $5,5 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 4,5 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $3 \text{ cm}^2$  bis ca.  $9 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 4 mg bis 9 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $6 \text{ cm}^2$  bis ca.  $14 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 8 mg bis 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $13 \text{ cm}^2$  bis ca.  $17 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 20 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $16 \text{ cm}^2$  bis ca.  $24 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 20 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes enthält.

138. Ein Set aus fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen gemäß einem der Gegenstände 1 bis 136, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $2 \text{ cm}^2$  bis ca.  $4 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 2 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; d

as zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $4,5 \text{ cm}^2$  bis ca.  $7,5 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $8 \text{ cm}^2$  bis ca.  $12 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 10 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $13 \text{ cm}^2$  bis ca.  $16 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 16 mg bis ca. 19 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $17 \text{ cm}^2$  bis ca.  $22 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 21 mg bis ca. 26 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

139. Ein Set aus fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen gemäß einem der Gegenstände 1 bis 136, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $2 \text{ cm}^2$  bis ca.  $3 \text{ cm}^2$  bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 2,5 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca.  $4,5 \text{ cm}^2$  bis ca.  $6 \text{ cm}^2$  bereitstellt und



- eine Menge an Buprenorphin von ca. 5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und
- das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 9 cm<sup>2</sup> bis ca. 11 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11 mg bis ca. 13 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und
- das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 14 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 17 mg bis ca. 19 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes enthält; und
- das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 18 cm<sup>2</sup> bis ca. 21 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 22 mg bis ca. 25 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
140. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 139, wobei die Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur an einer zweiten größeren wirkstofffreien selbstklebenden Schichtstruktur befestigt ist um die adhäsiven Eigenschaften des gesamten transdermalen therapeutischen Systems zu verbessern.
141. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 140, wobei die zweite wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur eine Rückschicht und eine wirkstofffreie Haftkleberschicht aus Haftklebern basierend auf Polyacrylaten enthält.
142. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 140, wobei die zweite wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur eine Rückschicht und eine wirkstofffreie Haftkleberschicht aus Haftklebern basierend auf Polysiloxan enthält.
143. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 140, wobei der Polymerbasierte Haftkleber auf Polysiloxan basiert in der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht und/oder in der wirkstofffreien Haftkleberschicht, der aminresistent ist.
144. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 143, wobei der Polymerbasierte Haftkleber auf Polysiloxan basiert und das Polysiloxan, das ein Produkt einer Kondensationsreaktion von Silanol-endblockiertem Polydimethylsiloxan mit einem Silicaharz ist und die funktionelle Gruppe des Silanol-Rests mit Trimethylsiloxy-Gruppen geschützt ist, aminresistent ist.
145. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 144, wobei der Polymerbasierte Haftkleber auf Polysiloxan basiert und wobei für die Produktion der Buprenorphin enthaltenden und der wirkstofffreien Haftkleberschicht eine Kleberzusammensetzung des Haftklebers basierend auf Polysiloxan in Heptan verwendet wird.
146. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 145, wobei der Polymerbasierte Haftkleber auf Polysiloxan basiert und durch eine Lösungsviskosität bei 25°C und 60% Feststoffgehalt in Heptan von mehr als ca. 150 mPa·s charakterisiert ist.
147. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 146, wobei der Polymerbasierte Haftkleber auf Polysiloxan basiert und durch eine Lösungsviskosität bei 25°C und 60% Feststoffgehalt in Heptan von ca. 200 mPa·s bis ca. 700 mPa·s charakterisiert ist.
148. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 146, wobei der Polymerbasierte Haftkleber auf Polysiloxan basiert und durch eine Lösungsviskosität bei 25°C und 60% Feststoffgehalt in Heptan von ca. 350 mPa·s bis ca. 600 mPa·s charakterisiert ist.
149. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 146, wobei der Polymerbasierte Haftkleber auf Polysiloxan basiert und durch eine Lösungsviskosität bei 25°C und 60% Feststoffgehalt in Heptan von 480 mPa·s bis ca. 550 mPa·s oder alternativ von ca. 400 bis weniger als 480 mPa·s charakterisiert ist.
150. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 146, wobei der Polymerbasierte Haftkleber auf Polysiloxan basiert und durch eine Lösungsviskosität bei 25°C und 60% Feststoffgehalt in Heptan von ca. 500 mPa·s oder alternativ von ca. 450 mPa·s charakterisiert ist.
151. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 150, wobei der Polymerbasierte Haftkleber in der Buprenorphin enthaltenden Schicht und in der wirkstofffreien Schicht ein aminresistenter Haftkleber basierend auf Polysiloxan ist und das Polysiloxan ein Produkt einer Kondensationsreaktion von Silanol-endblockierten Polydimethylsiloxanen mit einem Silicaharz ist und die funktionelle Gruppe des Silanol-Rests mit Trimethylsiloxy-Gruppen bedeckt ist und durch eine Lösungsviskosität bei 25°C und 60% Feststoffgehalt in Heptan von mehr als 400 mPa·s charakterisiert ist und die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von ca. 12 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist und ca. 10% Buprenorphinbase und ca. 10% Levulinsäure enthält.
152. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 151, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemes-

- sen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von mehr als  $1,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
153. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 152, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von mehr als  $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
154. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 152, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von mehr als  $1,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
155. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 152, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von mehr als  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
156. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 152, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von mehr als  $2,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
157. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 152, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von mehr als  $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
158. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 151, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $1,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  bis ca.  $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
159. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 158, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $1,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  bis ca.  $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
160. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 158, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  bis ca.  $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
161. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 158, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $2,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  bis ca.  $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
162. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 158, das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  bis ca.  $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.
163. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 162, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von  $220 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis  $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  über eine Zeitdauer von 168 Stunden bereitstellt.
164. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 163, das eine kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von  $390 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis  $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  über eine Zeitdauer von 168 Stunden bereitstellt.
165. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 163, das eine kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis ca.  $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  über eine Zeitdauer von 168 Stunden bereitstellt.
166. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 163, das eine kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $450 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis ca.  $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  über eine Zeitdauer von 168 Stunden bereitstellt.
167. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 163, das eine kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis ca.  $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  über eine Zeitdauer von 168 Stunden bereitstellt.
168. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 163, das eine kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von ca.  $600 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis ca.  $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  über eine Zeitdauer von 168 Stunden bereitstellt.
169. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 168, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von
- $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  in den ersten 8 Stunden,
  - $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis  $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 8 bis Stunde 24,
  - $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis  $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 24 bis Stunde 32,
  - $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis  $120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 32 bis Stunde 48,
  - $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis  $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 48 bis Stunde 72,

100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und

30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

170. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 169, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 6 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,

25 µg/cm<sup>2</sup> bis 60 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,

25 µg/cm<sup>2</sup> bis 60 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,

40 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,

50 µg/cm<sup>2</sup> bis 140 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,

100 µg/cm<sup>2</sup> bis 280 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und

30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

171. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 169, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

3 µg/cm<sup>2</sup> bis 6 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,

30 µg/cm<sup>2</sup> bis 50 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,

30 µg/cm<sup>2</sup> bis 50 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,

60 µg/cm<sup>2</sup> bis 90 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,

100 µg/cm<sup>2</sup> bis 130 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,

200 µg/cm<sup>2</sup> bis 280 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und

60 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

172. Ein Set aus zwei bis fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen jeweils gemäß einem der Gegenstände 1 bis 171, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

173. Ein Set aus zwei bis fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen jedes gemäß einem der Gegenstände 1 bis 171, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup> bereitstellt

und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und  
das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

174. Ein Set aus zwei bis fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen jeweils gemäß einem der Gegenstände 1 bis 171, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 3 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

175. Transdermales therapeutisches System ausgewählt aus einem Set gemäß einem der Gegenstände 172 bis 174, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und wobei

das erste transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 6,25 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt,

das zweite transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 12,5 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt,

das dritte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 25 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt,

das vierte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 37,5 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt,

das fünfte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 50 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt, wobei das Referenzprodukt durch die folgenden Schritte hergestellt wird:

1. Homogenisieren von 1.139 g einer 47,83%igen Polyacrylat-Lösung eines selbst-quervernetzten Acrylat-Copolymers von 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure (Lösungsmittel: Ethylacetat: Heptan: Isopropanol: Toluol: Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Levulinsäure, 150 g Oleyloleat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase, um eine Mischung herzustellen;

2. Rühren der Mischung aus Schritt 1 für ca. 2 Stunden und optische Kontrolle des Lösens aller Feststoffe sowie Kontrolle des Verdampfungsverlusts durch Wiegen und Wiederauffüllen des möglichen Lösungsmittelverlustes mit Ethylacetat;

3. anschließendes Auftragen der Mischung auf einen transparenten Polyester-Film in einer solchen Weise, dass die Masse pro Flächeneinheit der trockenen Kleberschicht ca. 80 g/m<sup>2</sup> beträgt, wobei der Polyester-Film durch Silikonisierung abziehbar gemacht wird und als Schutzschicht fungiert;

4. Entfernen der Lösungsmittel aus der Mischung, die auf einem transparenten Polyester-Film in Schritt 3 aufgebracht wurde, durch Trocknen mit erhitzter Luft, welche über eine feuchte Bahn geführt wird und

in einer Verdampfung der Lösungsmittel resultiert, aber auch in einem Schmelzen der Levulinsäure und einem Überziehen des adhäsiven Films mit einer Polyesterfolie;

5. Ausstanzen der Freisetzungsf lächen von 6,25 cm<sup>2</sup>, 12,5 cm<sup>2</sup>, 25 cm<sup>2</sup>, 37,5 cm<sup>2</sup> und 50 cm<sup>2</sup>, mithilfe geeigneter Schneidwerkzeuge und Entfernen der Ränder, die zwischen den einzelnen Systemen übriggeblieben sind.

176. Transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:

einem ersten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 7.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt;

einem zweiten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 14.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

einem dritten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 28.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

einem vierten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 42.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

einem fünften transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 62.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

177. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 176, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 15 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup> bereitstellt.

178. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 176, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 1 mg bis ca. 3 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsf läche in einem Bereich von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen

Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 15 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup> bereitstellt.

179. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 176 bis 178, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 8.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 48.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

180. Transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:

einem ersten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

einem zweiten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

einem dritten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

einem vierten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

einem fünften transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

181. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 180, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 1 mg bis ca. 3,5 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen

Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 3,5 mg bis ca. 7 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 6,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 18 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 11,5 mg bis ca. 21 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 27 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 15 mg bis ca. 28 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 35 cm<sup>2</sup> bereitstellt.

182. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 180, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 1 mg bis ca. 3 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 2,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 4 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das zweite transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 3,5 mg bis ca. 6 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 5 cm<sup>2</sup> bis ca. 8 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 6,5 mg bis ca. 11 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 10 cm<sup>2</sup> bis ca. 16 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 11,5 mg bis ca. 14 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 17 cm<sup>2</sup> bis ca. 23 cm<sup>2</sup> bereitstellt; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Menge an Buprenorphin in einem Bereich von ca. 15 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 23,5 cm<sup>2</sup> bis ca. 32 cm<sup>2</sup> bereitstellt.

183. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 176 bis 182, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in der Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 10 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,

20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,

20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,

30 µg/cm<sup>2</sup> bis 120 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,

40 µg/cm<sup>2</sup> bis 150 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,

100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und

30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

184. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 183, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 6 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,

25 µg/cm<sup>2</sup> bis 60 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,

25 µg/cm<sup>2</sup> bis 60 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,

40 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,

50 µg/cm<sup>2</sup> bis 140 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,

100 µg/cm<sup>2</sup> bis 280 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und

30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

185. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 183, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

3  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  in den ersten 8 Stunden,  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 90  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 130  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 280  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 144 bis Stunde 168.

186. Ein Set aus transdermalen therapeutischen Systemen, das mindestens zwei transdermale therapeutische Systeme ausgewählt aus dem ersten, dem zweiten, dem dritten, dem vierten und dem fünften transdermalen therapeutischen System gemäß einem der Gegenstände 176 bis 185 umfasst.

187. Transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  in den ersten 8 Stunden,  
 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 120  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 150  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 300  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 144 bis Stunde 168.

188. Transdermales therapeutisches System gemäß Gegenstand 187, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht, und

B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber, und

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

189. Transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  in den ersten 8 Stunden,  
 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 120  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 150  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 300  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  von Stunde 144 bis Stunde 168 und

das eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthält, enthaltend

A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und

B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und

c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, so dass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure Buprenorphinbase-Lösung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

190. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln.

191. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für mehr als 96 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.



192. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für mehr als 4 Tage auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
193. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für ca. 120 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
194. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für 5 Tage auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
195. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für ca. 144 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
196. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für 6 Tage auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
197. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
198. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für 7 Tage auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
199. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für eine Woche auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
200. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für mehr als 96 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
201. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für mehr als 4 Tage auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
202. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für ca. 120 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
203. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für 5 Tage auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
204. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für ca. 144 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
205. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für 6 Tage auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
206. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
207. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für 7 Tage auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
208. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Gegenstände 1 bis 189 für eine Woche auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
209. Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems gemäß einem der Gegenstände 1 bis 199 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzen.
210. Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems für die Herstellung eines Medikaments in einer Methode, Schmerzen zu behandeln gemäß einem der Gegenstände 200 bis 208.
211. Herstellungsmethode eines transdermalen therapeutischen Systems für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin gemäß einem der Gegenstände 1 bis 199, enthaltend die Schritte von
1. Bereitstellen einer Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung enthaltend
    - a) Buprenorphinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon,
    - b) eine Carboxylsäure,
    - c) einen Polymer-basierten Haftkleber und
    - d) Lösungsmittel

2. Beschichtung der Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung auf einem Film in einer Menge um das gewünschte Beschichtungstrockengewicht bereitzustellen,
  3. Trocknen der beschichteten Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung um eine Buprenorphin enthaltende Kleberschicht mit dem gewünschten Trockenbeschichtungsgewicht bereitzustellen,
  4. Laminieren der Buprenorphin enthaltenden Kleberschicht auf eine Rückschicht um eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur bereitzustellen,
  5. Ausstanzen der einzelnen Systeme aus der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur mit der gewünschten Freisetzungsfläche und
  6. optionales Befestigen der einzelnen Systeme an eine wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur enthaltend auch eine Rückschicht und eine wirkstofffreie Haftkleberschicht und welche größer als die einzelnen Systeme an Buprenorphin enthaltender selbstklebender Schichtstruktur ist.
212. Methode gemäß Gegenstand 211, wobei in Schritt 1 Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und die Carboxylsäure Levulinsäure ist und diese in Ethanol suspendiert und anschließend mit einem Polymer-basierten Haftkleber basierend auf Polysiloxan in Heptan kombiniert werden um eine Buprenorphin enthaltende Klebermischung oder Lösung bereitzustellen.
213. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend
- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
- a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.
214. Transdermales therapeutisches System für die Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend
- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
- a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
215. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend
- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
- a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt, wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.
216. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden ein transdermales therapeutisches System aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend
- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,

- B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
- a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben, und Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.
217. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend
- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge in Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.
218. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend
- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase, und oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
219. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend
- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure Buprenorphin-Lösung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.
220. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend
- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht, und
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und

c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut des Patienten aufgebracht wird.

221. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,

B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und

c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase enthält.

222. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,

B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und

c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase enthält.

223. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,

B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxanen,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und

c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase enthält, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

224. Ein Set aus zwei bis fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase ausgewählt aus fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen, einem ersten, einem zweiten, einem dritten, einem vierten und einem fünften transdermalen therapeutischen System, jedes der fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systeme enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,

B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxanen,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und

c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase enthält,

wobei die fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systeme ansteigende Freisetzungsflächen und Mengen an Buprenorphin vom ersten bis zum fünften transdermalen therapeutischen System haben, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem eines der transdermalen therapeutischen Systeme für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

### Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und

B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und

c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

2. Ein transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, wobei das Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt.

3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist.

4. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, wobei das Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und die Carboxylsäure Levulinsäure ist.

5. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, wobei der Polymer-basierte Haftkleber auf Polysiloxanen oder Polyisobutylenen basiert.

6. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, wobei der Polymer-basierte Haftkleber auf Polysiloxanen basiert.

7. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, wobei das Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt, die Carboxylsäure Levulinsäure ist und der Polymer-basierte Haftkleber auf Polysiloxanen basiert.

8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Menge an Buprenorphin, die in dem transdermalen therapeutischen System enthalten ist, in einem Bereich liegt von

ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
 ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
 ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
 ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, oder  
 ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von  
 ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup>, oder  
 ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup>, oder  
 ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup>, oder  
 ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup>, oder  
 ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup>.

10. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin enthalten in dem transdermalen therapeutischen System in einem Bereich liegt von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

11. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 10, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 7.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

12. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 11, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 8.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

13. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsoberfläche von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

14. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und wobei das transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans<sup>®</sup> mit einer Freisetzungsoberfläche von ca. 6,25 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist.

15. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsoberfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin enthalten in dem transdermalen therapeutischen System in einem Bereich liegt von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

16. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 15, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 14.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

17. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 16, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

18. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsoberfläche von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

19. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und wobei das transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans® mit einer Freisetzungsfläche von 12,5 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist.

20. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin enthalten in dem transdermalen therapeutischen System in einem Bereich liegt von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

21. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 20, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 28.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

22. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 21, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

23. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 20 bis 22, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

24. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 20 bis 23, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und wobei das transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit dem kommerziell erhältlichen Produkt BuTrans® mit einer Freisetzungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist.

25. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin enthalten in dem transdermalen therapeutischen System in einem Bereich liegt von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

26. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 25, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 42.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

27. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 26, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 48.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

28. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 25 bis 27, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrate von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

29. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich liegt von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> und die Menge an Buprenorphin enthalten in dem transdermalen therapeutischen System in einem Bereich liegt von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder einer äquimolaren Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

30. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 29, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 62.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

31. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 30, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

32. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 29 bis 31, wobei das transdermale therapeutische System einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

33. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 32, wobei das transdermale therapeutische System einen arithmetischen Mittelwert von  $t_{max}$  von ca. 60 hr bis ca. 120 hr nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

34. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 33, wobei das transdermale therapeutische System einen arithmetischen Mittelwert von  $t_{max}$  von ca. 66 hr bis weniger als 108 hr nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

35. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 34, wobei das transdermale therapeutische System eine mittlere AUC<sub>t</sub> pro Freisetzungsfläche von mehr als 1.700 pg.hr/ml-cm<sup>2</sup> über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

36. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 35, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 0,55 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

37. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 36, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

38. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 37, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von mehr als 6 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.

39. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 38, wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht mit einem Trockengewicht von mehr als 8 mg/cm<sup>2</sup> beschichtet ist.

40. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 39, wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist und die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die gleichen Prozentmengen an Levulinsäure und Buprenorphin enthält, basierend auf der Prozentmenge von Buprenorphinbase.

41. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 39, wobei die Carboxylsäure Levulinsäure ist und die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht geringere Prozentmengen an Levulinsäure als Prozentmengen an Buprenorphin enthält, basierend auf der Prozentmenge von Buprenorphinbase.

42. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 41, wobei die Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur an einer zweiten größeren wirkstofffreien selbstklebenden Schichtstruktur befestigt ist um die adhäsiven Eigenschaften des gesamten transdermalen therapeutischen Systems zu verbessern.

43. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 42, wobei die zweite wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur eine Rückschicht und eine wirkstofffreie Haftkleberschicht aus Haftklebern basierend auf Polyacrylaten enthält.

44. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 42, wobei genannte zweite wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur eine Rückschicht und eine wirkstofffreie Haftkleberschicht von Haftklebern basierend auf Polysiloxan enthält.

45. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 44, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine mittlere kumulative Hautpermeationsrate gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von mehr als 1,3 µg/cm<sup>2</sup>-hr über einen 168 Stunden-Test bereitstellt.

46. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 45, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut von 220 µg/cm<sup>2</sup> bis 640 µg/cm<sup>2</sup> über eine Zeitdauer von 168 Stunden bereitstellt.



47. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 46, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitgestellt von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 10 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 120 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> bis 150 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

48. Ein Set aus fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen jeweils gemäß einem der Ansprüche 1 bis 47, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes enthält.

49. Transdermales therapeutisches System ausgewählt aus einem Set gemäß Anspruch 48, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und wobei

das erste transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 6,25 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt,

das zweite transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 12,5 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt,

das dritte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 25 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt,

das vierte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 37,5 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt,

das fünfte transdermale therapeutische System, wenn in einer vergleichenden klinischen Studie geprüft, mit einem Referenzprodukt mit einer Freisetzungsfläche von ca. 50 cm<sup>2</sup> bioäquivalent ist und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt, wobei das Referenzprodukt durch die folgenden Schritte hergestellt wird:

1. Homogenisieren von 1.139 g einer 47,83%igen Polyacrylat-Lösung eines selbst-quervernetzten Acrylat-Copolymers von 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure (Lösungsmittel: Ethylacetat:Heptan:Isopropanol:Toluen:Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Levulinsäure, 150 g Oleyloleat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase, um eine Mischung herzustellen;

2. Rühren der Mischung aus Schritt 1 für ca. 2 Stunden und optische Kontrolle der Lösung aller Feststoffe sowie Kontrolle des Verdampfungsverlusts durch Wiegen und Wiederauffüllen des möglichen Lösungsmittelverlusts mit Ethylacetat;

3. anschließendes Auftragen der Mischung auf einen transparenten Polyesterfilm in einer solchen Weise, dass die Masse pro Flächeneinheit der trockenen Kleberschicht ca. 80 g/m<sup>2</sup> beträgt, wobei der Polyesterfilm durch Silikonisierung abziehbar gemacht wird und als Schutzschicht dient;
4. Entfernen der Lösungsmittel aus der Mischung, die auf einen transparenten Polyesterfilm in Schritt 3 aufgebracht wurde, durch Trocknen mit erhitzter Luft, welche über eine feuchte Bahn geführt wird und in einer Verdampfung der Lösungsmittel resultiert, aber auch in einem Schmelzen der Levulinsäure und einem Überziehen des adhäsiven Films mit einer Polyesterfolie;
5. Ausstanzen der jeweiligen Freisetzungsflächen von 6,25 cm<sup>2</sup>, 12,5 cm<sup>2</sup>, 25 cm<sup>2</sup>, 37,5 cm<sup>2</sup> und 50 cm<sup>2</sup> mithilfe geeigneter Schneidwerkzeuge und Entfernen der Ränder, die zwischen den einzelnen Systemen übriggeblieben sind.

50. Transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:

einem ersten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 8.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt;

einem zweiten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 16.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

einem dritten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 32.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

einem vierten transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 48.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt; und

einem fünften transdermalen therapeutischen System, welches eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und eine mittlere AUC<sub>t</sub> von mehr als 64.000 pg.hr/ml über ca. 168 Stunden Verabreichung nach einer Einzeldosisverabreichung an eine Testpersonenpopulation bereitstellt.

51. Transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin ausgewählt aus:

einem ersten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 5 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt;

einem zweiten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 10 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und e

inem dritten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 20 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

einem vierten transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 30 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt; und

einem fünften transdermalen therapeutischen System, das eine Größe der Freisetzungsfläche in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und eine Menge an Buprenorphin von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält und einen Nominalwert der mittleren Freisetzungsrates von ca. 40 µg/hr über ca. 168 Stunden Verabreichung bereitstellt.

52. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 50 oder 51, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in der Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 10 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 120 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> bis 150 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

53. Ein Set aus transdermalen therapeutischen Systemen, das mindestens zwei transdermale therapeutische Systeme ausgewählt aus dem ersten, dem zweiten, dem dritten, dem vierten und dem fünften transdermalen therapeutischen System gemäß einem der Ansprüche 50 bis 52 umfasst.

54. Transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 10 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 120 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> bis 150 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168.

55. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 54, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht, und

B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber und

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

56. Transdermales therapeutisches System enthaltend Buprenorphin für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, wobei Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und das eine nicht-kumulative Freisetzung von Buprenorphinbase gemessen in einer Franz-Diffusionszelle mit dermatomierter Humanhaut bereitstellt von

2 µg/cm<sup>2</sup> bis 10 µg/cm<sup>2</sup> in den ersten 8 Stunden,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 8 bis Stunde 24,  
 20 µg/cm<sup>2</sup> bis 80 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 24 bis Stunde 32,  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 120 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 32 bis Stunde 48,  
 40 µg/cm<sup>2</sup> bis 150 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 48 bis Stunde 72,  
 100 µg/cm<sup>2</sup> bis 300 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 72 bis Stunde 144 und  
 30 µg/cm<sup>2</sup> bis 100 µg/cm<sup>2</sup> von Stunde 144 bis Stunde 168 und das eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthält, enthaltend

A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und

B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,

b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und

c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure Buprenorphinbase-Lösung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt, wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

57. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln.

58. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für mehr als 96 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

59. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für ca. 120 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

60. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für ca. 144 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

61. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 zur Verwendung in einer Methode Schmerzen zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

62. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 für mehr als 96 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

63. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 für ca. 120 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

64. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 für ca. 144 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

65. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem ein transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 56 für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

66. Herstellungsmethode eines transdermalen therapeutischen Systems für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin gemäß einem der Ansprüche 1 bis 61, enthaltend die Schritte von

1. Bereitstellen einer Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung enthaltend

a) Buprenorphinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon,

b) eine Carboxylsäure,

c) einen Polymer-basierten Haftkleber und

d) Lösungsmittel

2. Beschichten der Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung auf einem Film in einer Menge um das gewünschte Beschichtungstrockengewicht bereitzustellen,

3. Trocknen der beschichteten Buprenorphin enthaltenden Klebermischung oder Lösung um eine Buprenorphin enthaltende Kleberschicht mit dem gewünschten Trockenbeschichtungsgewicht bereitzustellen,

4. Laminieren der Buprenorphin enthaltenden Kleberschicht auf eine Rückschicht um eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur bereitzustellen,

5. Ausstanzen der einzelnen Systeme aus der Buprenorphin enthaltenden selbstklebenden Schichtstruktur mit der gewünschten Freisetzungsfläche und

6. optionales Befestigen der einzelnen Systeme an eine wirkstofffreie selbstklebende Schichtstruktur enthaltend auch eine Rückschicht und eine wirkstofffreie Haftkleberschicht und welche größer als die einzelnen Systeme an Buprenorphin enthaltender selbstklebender Schichtstruktur ist.

67. Methode gemäß Anspruch 66, wobei in Schritt 1 Buprenorphin in Form von Buprenorphinbase vorliegt und die Carboxylsäure Levulinsäure ist und diese in Ethanol suspendiert und anschließend mit einem Polymer-

basierten Haftkleber basierend auf Polysiloxan in Heptan kombiniert werden um eine Buprenorphin enthaltende Kleb-  
ermischung oder Lösung bereitzustellen.

68. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

69. Transdermales therapeutisches System für die Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht und
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

70. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

71. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden ein transdermales therapeutisches System aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
  - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist.

72. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
    - a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,
    - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und
    - c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge in Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

73. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
    - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
    - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
    - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

74. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht,
  - B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
    - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
    - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
    - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure Buprenorphin-Lösung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,
- wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält.

75. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphin, enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

- A) eine Buprenorphin undurchlässige Rückschicht, und
- B) eine Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphin undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend
  - a) mindestens einen Polymer-basierten Haftkleber,
  - b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und
  - c) eine Carboxylsäure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Levulinsäure und Mischungen davon, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphin darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Carboxylsäure-Buprenorphin-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphin enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase oder eine äquimolare Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthält, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut des Patienten aufgebracht wird.

76. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,  
B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,  
b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und  
c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase enthält.

77. Methode, Schmerzen in einem Patienten zu behandeln, indem auf die Haut des Patienten für ca. 168 Stunden ein transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase aufgebracht wird, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,  
B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxan,  
b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und  
c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase enthält.

78. Transdermales therapeutisches System für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase, enthaltend eine Buprenorphinbase enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,  
B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxanen,  
b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und  
c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt,

wobei die Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht die Hautkontaktschicht ist und mehr als ca. 0,55 mg/cm<sup>2</sup> oder mehr als 0,6 mg/cm<sup>2</sup> Buprenorphinbase enthält, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem das transdermale therapeutische System für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

79. Ein Set aus zwei bis fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen für die transdermale Verabreichung von Buprenorphinbase ausgewählt aus fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systemen, einem ersten, einem zweiten, einem dritten, einem vierten und einem fünften transdermalen therapeutischen System, jedes der fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systeme enthaltend eine Buprenorphin enthaltende selbstklebende Schichtstruktur enthaltend

A) eine Buprenorphinbase undurchlässige Rückschicht,  
B) eine Buprenorphinbase enthaltende Haftkleberschicht auf der Buprenorphinbase undurchlässigen Rückschicht, die Kleberschicht enthaltend

a) mindestens einen Haftkleber basierend auf Polysiloxanen,  
b) eine analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase und  
c) Levulinsäure, in einer ausreichenden Menge, sodass die analgetisch wirksame Menge an Buprenorphinbase darin gelöst ist um eine Mischung zu ergeben und die Levulinsäure-Buprenorphinbase-Mischung dispergierte Depots in dem Haftkleber formt, wobei

das erste transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 1 cm<sup>2</sup> bis ca. 4,8 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 1 mg bis ca. 4 mg Buprenorphinbase enthält;

das zweite transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 3 cm<sup>2</sup> bis ca. 9,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 3,5 mg bis ca. 8 mg Buprenorphinbase enthält; und

das dritte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 6 cm<sup>2</sup> bis ca. 19 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 6,5 mg bis ca. 16 mg Buprenorphinbase enthält; und

das vierte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 12 cm<sup>2</sup> bis ca. 28,5 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 11,5 mg bis ca. 24 mg Buprenorphinbase enthält; und

das fünfte transdermale therapeutische System eine Größe der Buprenorphin enthaltenden Haftkleberschicht, die die Freisetzungsfläche bereitstellt, in einem Bereich von ca. 16 cm<sup>2</sup> bis ca. 38 cm<sup>2</sup> bereitstellt und von ca. 15 mg bis ca. 32 mg Buprenorphinbase enthält,

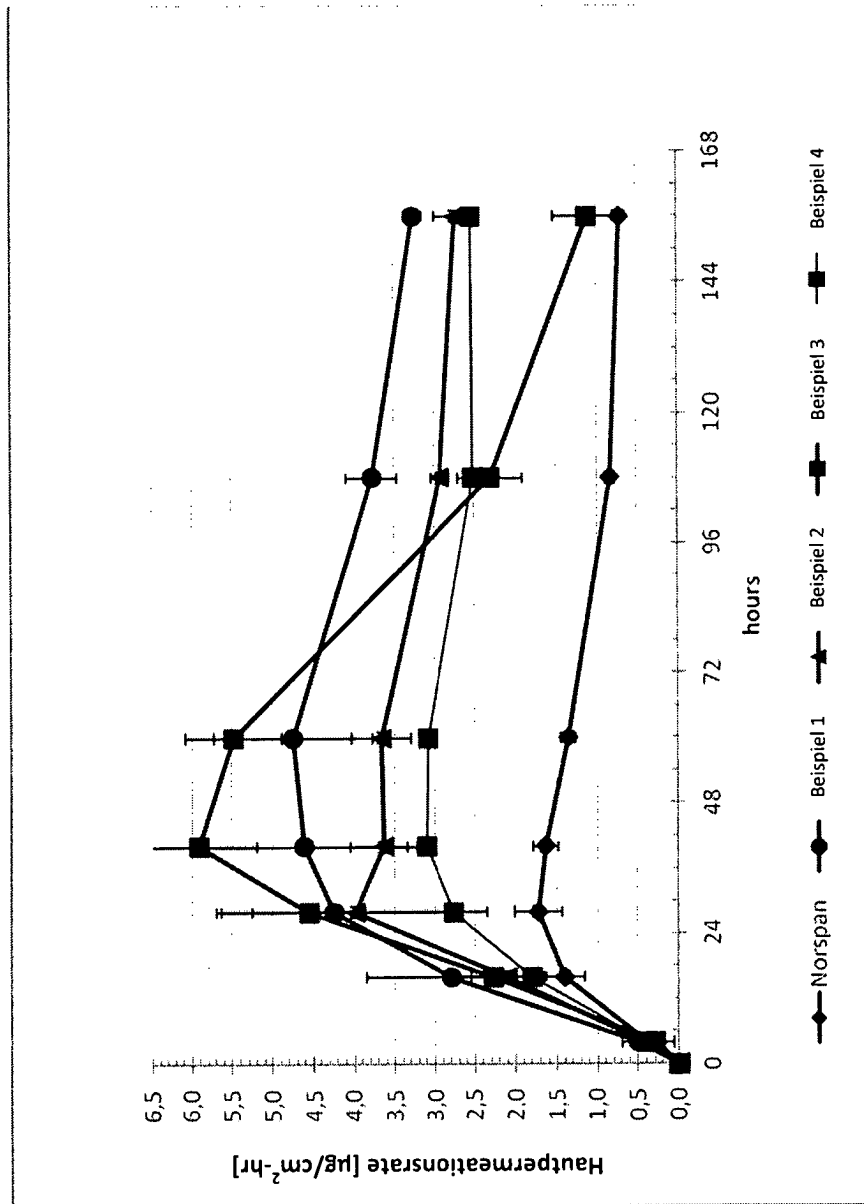
wobei die fünf unterschiedlichen transdermalen therapeutischen Systeme ansteigende Freisetzungsflächen und Mengen an Buprenorphin vom ersten bis zum fünften transdermalen therapeutischen System haben, zur Verwendung in einer Methode, Schmerzen zu behandeln, indem eines der transdermalen therapeutischen Systeme für ca. 168 Stunden auf die Haut eines Patienten aufgebracht wird.

Es folgen 5 Seiten Zeichnungen

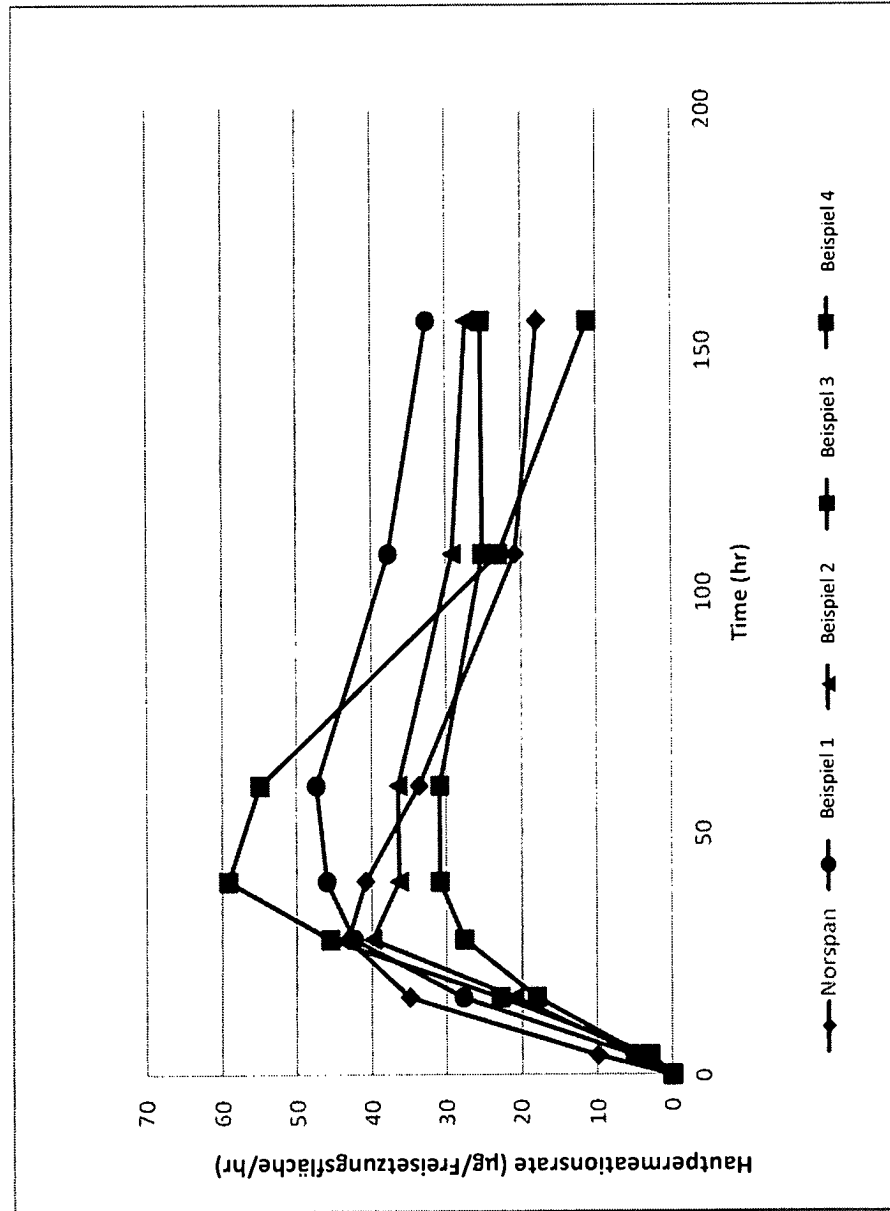


## Anhängende Zeichnungen

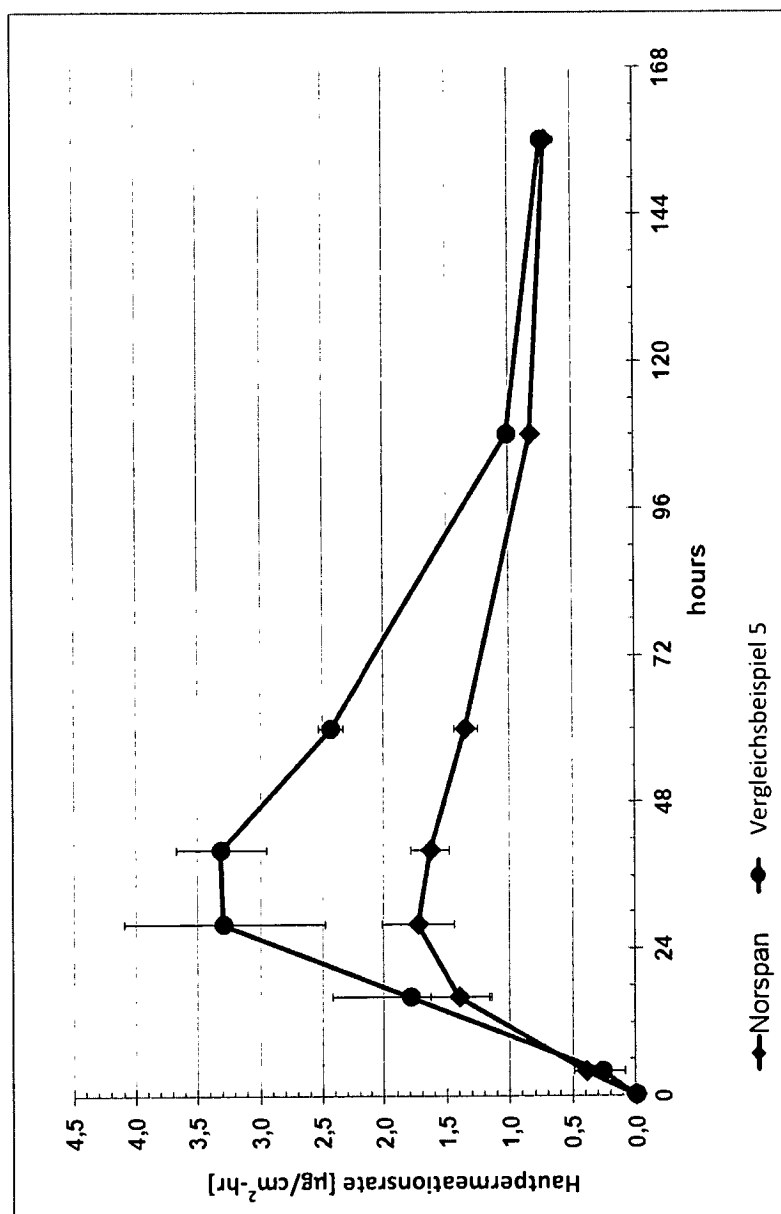
Figur 1



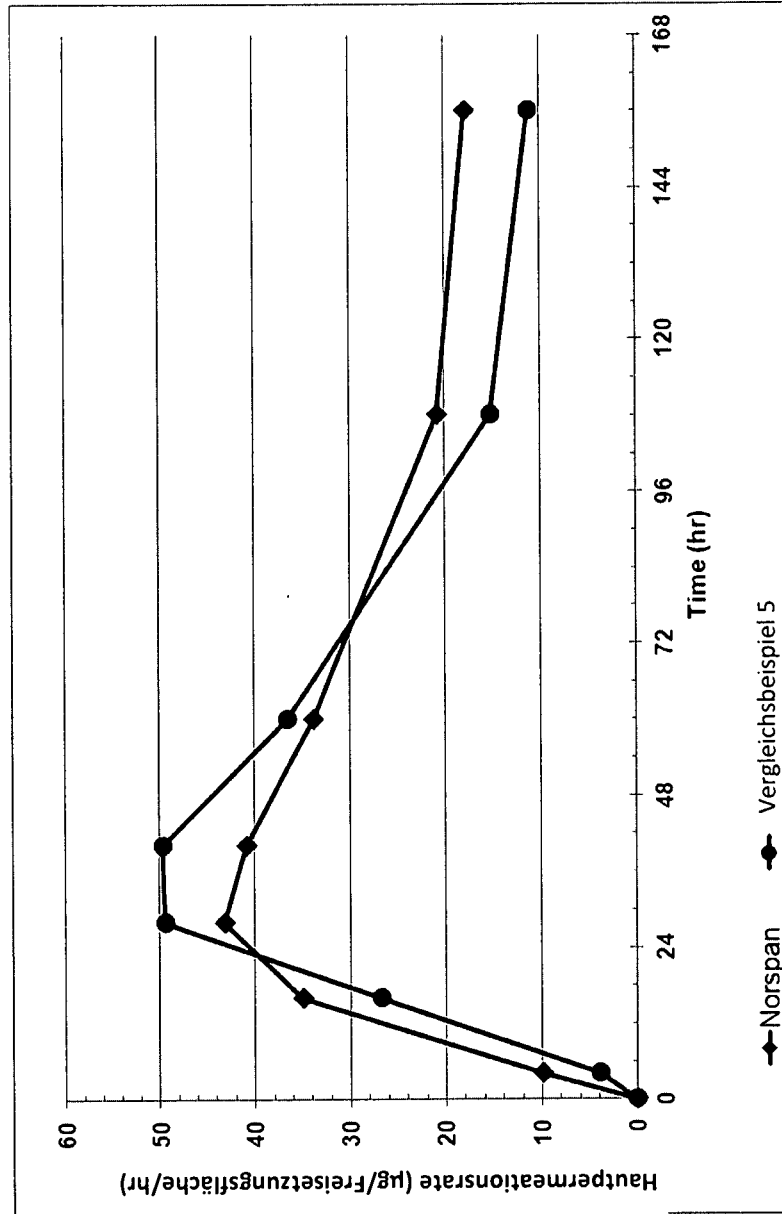
Figur 2



Figur 3



Figur 4



Figur 5

