



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 190 472**

⑤① Int. Cl.⁷: A61M 37/00, A61L 15/24

A61L 15/26, A61L 15/30

A61L 15/38, A61K 9/70

A61K 47/32, A61K 47/34

A61K 31/57

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **96921353.7**

⑧⑥ Fecha de presentación: **06.06.1996**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 836 506**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.1998**

⑤④ Título: **Parque transdérmico para la administración de 17-deacetil norgestimato, solo o en combinación con un estrógeno.**

③⑩ Prioridad: **07.06.1995 US 473531**
21.08.1995 US 517263

⑦③ Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
U.S. Route N° 202
Raritan, NJ 08869-0606, US

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.08.2003

⑦② Inventor/es: **Jona, Janan;**
Audett, Jay y
Singh, Noel

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.08.2003

⑦④ Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Parche transdérmico para la administración de 17-deacetil norgestimato, solo o en combinación con un estrógeno.

5 La presente invención está relacionada con la administración transdérmica de fármacos. Más concretamente, se refiere a unos parches para la administración transdérmica de 17-desacetil-norgestimato, ya sea sólo o combinado con un estrógeno, en concreto etinil-estradiol.

10 Combinaciones de norgestimato (Ngm) y etinil-estradiol (EE) se administran a las mujeres por vía oral como anticonceptivos. Bringer J. [*Am. J. Obstet. Gynecol.* (1992) 166: 1969-77] y McGuire J.C. et al. [*Am. J. Obstet. Gynecol.* (1990) 163: 2127-2131] sugiere que el Ngm administrado vía oral se metaboliza a 17-desacetil-norgestimato (17-d-Ngm), 3-ceto-norgestimato y levonorgestrel (Lng), y que estos metabolitos podrían contribuir a la respuesta farmacológica al fármaco cuando se administra vía oral.

15 Chien y col., en la patente estadounidense número 4.906.169, describen parches transdérmicos para la liberación conjunta de estrógenos y progestinas a mujeres con fines anticonceptivos. Mencionan el EE como uno de los estrógenos que se podrían administrar desde el parche, y Ngm y Lng como posibles progestinas que se podrían administrar.

20 Los solicitantes desconocen cualquier técnica que describa una administración vía transdérmica o por otras vías de administración de 17-d-Ngm, sólo o combinado con un estrógeno.

25 La invención proporciona un parche transdérmico para evitar la ovulación en una mujer, según lo definido en la reivindicación 1, adaptado para administrar una cantidad inhibidora de ovulación de 17-desacetil-norgestimato. Una cantidad eficaz puede ser de 150 a 350 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 17-desacetil-norgestimato, preferiblemente de 175 a 300 $\mu\text{g}/\text{día}$. En una forma de presentación preferida, el parche está adaptado para administrar conjuntamente una cantidad inhibidora de la ovulación de un estrógeno como el etinil-estradiol. Una cantidad eficaz es de 150 a 350 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 17-desacetil-norgestimato, preferiblemente de 30 175 a 300 $\mu\text{g}/\text{día}$, y de 10 a 35 $\mu\text{g}/\text{día}$ de etinil-estradiol.

Los parches transdérmicos de la invención confieren anticoncepción a las mujeres. También están adaptados para un tratamiento de sustitución hormonal. Por consiguiente, esta invención también proporciona un parche transdérmico para administrar un tratamiento de sustitución hormonal a una mujer, según lo definido en la reivindicación 5. En las reivindicaciones 15 y 16 se definen otros aspectos de la invención.

Los parches se han concebido para administrar a la piel 17-d-Ngm y, opcionalmente, un estrógeno de forma continuada durante un periodo prolongado, típicamente de 1 a 7 días y preferiblemente de 7 días.

40 Cuando los parches se llevan como anticonceptivos, normalmente se colocará un parche sobre la piel el quinto día del ciclo menstrual, y se reemplazará según sea necesario hasta que se hayan cumplido los 21 días de uso. Por ejemplo, en el caso de un parche para 7 días, se requerirán tres parches para administrar el fármaco o los fármacos durante el periodo de 21 días. Si se desea, es posible utilizar un parche placebo de 45 de qué en adelante hasta el quinto día del siguiente ciclo menstrual. Esta pauta se repite en cada ciclo menstrual.

Tanto el 17-d-Ngm como los estrógenos inhiben la ovulación, aunque por vías metabólicas diferentes. 17-d-Ngm inhibe la liberación de la hormona luteinizante (LH), mientras que el efecto principal del estrógeno es inhibir la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH). Por consiguiente, cuando se administra una combinación de 17-d-Ngm y estrógeno mediante un parche según la invención, se evita la ovulación por inhibición del estímulo de la ovulación o por inhibición del crecimiento de los folículos. La administración de 17-d-Ngm se cree ventajosa con respecto del compuesto original (Ngm) o el resto de sus metabolitos, puesto que 17-d-Ngm inhibe poco o nada la actividad andrógena.

50 La dosis efectiva de 17-d-Ngm para la inhibición de la ovulación está normalmente comprendida en el intervalo de 150 a 350 $\mu\text{g}/\text{día}$, más preferiblemente entre 175 y 300 $\mu\text{g}/\text{día}$ y mejor aún entre 175 y 250 $\mu\text{g}/\text{día}$. Típicamente, los parches propuestos en la presente invención tendrán una superficie basal (el área de intercambio por difusión con la piel) de entre 10 y 50 cm^2 . La dosis de estrógeno eficaz para la inhibición de la ovulación dependerá del estrógeno concreto que se coadministre. Por ejemplo, cuando el estrógeno sea el etinil-estradiol, la dosis será normalmente de 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ como mínimo, preferiblemente de 60 10 a 35 $\mu\text{g}/\text{día}$, y más preferiblemente de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{día}$. Los parches contendrán cantida-

des suficientes de 17-d-Ngm y de estrógeno, cuando éste esté presente, para proporcionar las dosis diarias necesarias para el tiempo de uso previsto para el parche. Típicamente, estas dosis son de 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ de etinil-estradiol, y preferiblemente de 30 $\mu\text{g}/\text{día}$ a 150 $\mu\text{g}/\text{día}$.

5 Los parches de la presente invención tienen estructura laminada matricial o de tipo monolítico. Estos parches transdérmicos son muy conocidos en el ámbito de las técnicas transdérmicas. Comprenden una capa matricial, que contiene el fármaco o los fármacos mezclados con un adhesivo sensible a la presión, y una capa de soporte. La matriz sirve como reservorio del fármaco y como medio mediante el cual el parche se pega a la piel. Antes de su uso, el parche incluye también una capa formada por una cubierta
10 de liberación impermeable.

La capa de soporte es impermeable al fármaco y al resto de los componentes de la matriz y delimita la superficie superior del parche. Puede estar compuesta por una capa única de película de polímero, o ser un laminado de una o más capas de polímero y una hoja de metal. Ejemplos de polímeros adecuados para
15 el uso como películas de soporte son: el cloruro de polivinilo, el cloruro de polivinilideno, las poliolefinas -como los copolímeros de acetato de etilen-vinilo-, el polietileno y el polipropileno, el poliuretano y los poliésteres como el tereftalato de polietileno.

El adhesivo de la matriz, sensible a la presión, es una silicona o poliisobutileno (PIB). Esos adhesivos
20 son muy conocidos en el campo de las técnicas transdérmicas. Véase, por ejemplo, el "Manual de Tecnologías de Adhesivos Sensibles a la Presión" (*Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*), 2ª edición (1989), Van Nostrand, Reinhold.

Los adhesivos de poliisobutileno son mezclas de PIB de alto peso molecular (APM) y PIB de bajo peso
25 molecular (BPM). Esas mezclas ya se han descrito, por ejemplo en PCT/US91/02516. El peso molecular del PIB de APM suele estar comprendido en el intervalo de 700.000 a 2.000.000 Da, mientras que el del PIB de BPM normalmente está dentro del intervalo de 35.000 a 60.000 Da. Los pesos moleculares mencionados aquí son medias ponderadas. La relación de peso del PIB de APM y el PIB de BPM de los adhesivos normalmente varía entre 1:1 y 1:10. El adhesivo de PIB también incluirá normalmente un
30 adhesivo, como el aceite de polibuteno, y resinas alifáticas de temperatura de transición vítrea (T_g) alta y peso molecular bajo, como las resinas ESCOREZTM de Exxon Chemical disponibles en el mercado. Los polímeros de poliisobutileno son comercialmente disponibles bajo la marca comercial VISTANEXTM de Exxon Chemical.

35 Los adhesivos de silicona que se pueden usar para formar la matriz son típicamente dimetilpolisiloxanos o dimetil-difenil-polisiloxanos de peso molecular alto. Las formulaciones de los adhesivos de silicona que son útiles para los parches transdérmicos se describen en las patentes estadounidenses número 5.232.702, 4.906.169 y 4.951.622.

40 Los estrógenos que se pueden combinar con el 17-d-Ngm en la matriz son: el 17- β -estradiol y sus ésteres como el valerato de estradiol, el cipionato de estradiol, el acetato de estradiol, el benzoato de estradiol y EE. EE es un estrógeno preferido para usar en combinación con el 17-d-Ngm. Las combinaciones de EE y 17-d-Ngm pueden afectar favorablemente parámetros metabólicos como el aumento de las lipoproteínas séricas de densidad alta y la reducción de la relación entre las lipoproteínas de densidad
45 baja y las lipoproteínas de densidad alta del suero.

Además del adhesivo sensible a la presión, el 17-d-Ngm y el estrógeno opcional, la matriz contendrá normalmente cantidades suficientes de potenciadores de la permeabilidad, para aumentar la permeabilidad del 17-d-Ngm y el estrógeno a través de la piel y proporcionar flujos comprendidos en los intervalos
50 mencionados más arriba. En las patentes estadounidenses número 5.059.426, 4.973.468, 4.906.463 y 4.906.169 se describen ejemplos de potenciadores de la permeabilidad que se pueden incluir en la matriz, entre los cuales se encuentran, el éster del ácido láctico con alcohol alifático de C₁₂ a C₁₈, el lactato de laurilo, el ácido oleico o el monolaurato de propilen-glicol (PGML), aunque no se limitan a ellos. La cantidad de potenciador de la permeabilidad incluida dependerá del potenciador o los potenciadores
55 particulares que se empleen. En la mayoría de los casos constituirá el 1 al 20 % en peso de la matriz.

La matriz puede contener otros aditivos dependiendo del adhesivo concreto que se utilice. Por ejemplo, es posible incluir materiales como la polivinil-pirrolidona (PVP) que inhiben la cristalización del fármaco, agentes higroscópicos que mejoran la duración, o aditivos que mejoran las propiedades físicas
60 (por ejemplo, el flujo en frío) o de adhesión (por ejemplo, la adhesividad, la fuerza de cohesión) de la matriz.

Los parches descritos más arriba también son útiles para proporcionar un tratamiento de sustitución hormonal. Cuando se usan para proporcionar un tratamiento de sustitución hormonal, la matriz se prepara como para proporcionar una cantidad de 17-d-Ngm y estrógeno efectiva para el propósito al que está destinada. Típicamente, la matriz y, por lo tanto, el parche se preparan para proporcionar de 150 a 350 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 17-d-Ngm y preferiblemente de 175 a 300 $\mu\text{g}/\text{día}$, coadministrados con 5 a 45 $\mu\text{g}/\text{día}$ de etinil-estradiol y preferiblemente con 10 a 35 $\mu\text{g}/\text{día}$. En una realización alternativa, el parche administrará de 200 a 350 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 17-d-Ngm y preferiblemente de 175 a 300 $\mu\text{g}/\text{día}$, coadministrados con aproximadamente 20 a aproximadamente 175 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 17- β -estradiol, preferiblemente con 30 a 150 $\mu\text{g}/\text{día}$. El parche se aplica durante 7 días y se reemplaza por un parche nuevo (para 7 días) hasta cumplir la duración del tratamiento.

Los parches de la invención pueden fabricarse usando procedimientos conocidos de las técnicas de parches transdérmicos. El procedimiento suele implicar generalmente la formulación de la matriz (es decir, el mezclado del adhesivo, el fármaco o los fármacos, el potenciador de la permeabilidad y los aditivos si existiesen), el vertido de la matriz sobre la capa de soporte o la capa de la cubierta de liberación, la eliminación del solvente de la matriz, y la aplicación de la capa de soporte o de la capa de la cubierta de liberación según sea el caso. Como es evidente para los especialistas en la materia, la composición de la matriz, que contiene una cantidad eficaz de fármaco dispersa, puede incorporarse a varias estructuras transdérmicas y, por consiguiente, los solicitantes no están limitados a las estructuras ejemplificadas en los párrafos siguientes.

Los siguientes ejemplos ilustran otro tanto la invención. Estos ejemplos no tienen el propósito de limitar de ninguna manera la invención. A no ser que se indique lo contrario, los porcentajes enunciados son en peso.

Ejemplos

Ejemplo 1

La silicona 4202 es un adhesivo dimetil-polisiloxano de Dow Corning. Se mezcló con 17-d-Ngm, EE, PVP al 7 % (K30 de BASF, disuelto en n-propanol) y varios potenciadores. Estas mezclas se vertieron formando una capa de 100 micrómetros de espesor (húmedo) sobre un soporte de poliéster 3M 1022 y se secaron. Se realizaron pruebas de flujo sobre la piel de las estructuras resultantes según el procedimiento descrito en la columna 7 de la patente estadounidense 5.252.334. Se utilizó HPLC para determinar el 17-d-Ngm y el EE. Se usó un sistema Perkin Elmer de HPLC con detector de ordenación de jodos ajustado a 245 nm para el 17-d-Ngm y a 215 nm para el EE. La fase móvil fue 55 % de agua, 45 % de acetonitrilo a un flujo de 1,0 ml/min. El tiempo de retención fue 4,5 minutos para el 17-d-Ngm y 3,0 minutos para el EE. Los detalles de las formulaciones y de los estudios de flujo se describen en la tabla 1 incluida a continuación.

Tabla 1

<u>Formulación</u>			<u>Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)</u>	
<u>% 17-d-Ngm</u>	<u>% EE</u>	<u>Potenciador</u>	<u>17-d-Ngm</u>	<u>EE</u>
4	0,5	5% ML + 1% TG	$0,65 \pm 0,09$	$0,069 \pm 0,007$
6	0,5	5% ML + 1% TG	$0,60 \pm 0,04$	$0,043 \pm 0,004$
6	0,5	14% PGML	$0,48 \pm 0,04$	$0,070 \pm 0,01$
6	0,5	14% (TC:PGML; 80:20)	$0,58 \pm 0,05$	$0,062 \pm 0,01$
*4	0,5	4% TG +5% ML	$0,64 \pm 0,01$	$0,078 \pm 0,01$
4	0,5	2% ML	$0,51 \pm 0,08$	$0,074 \pm 0,008$
2	0,5	2% TG +2% ML	$0,71 \pm 0,09$	$0,18 \pm 0,02$

* Contiene 14% de PVP en lugar de 7% de PVP.

TC: Transcutanol

Ejemplo 2

Se realizaron estudios de comparación con parches de 17-d-Ngm y EE y adhesivo de silicona, empleando dos tipos de PVP: una soluble, de bajo peso molecular denominada PVP-K30 de BASF, y otra insoluble reticulada y micronizada denominada PVP-CLM de BASF.

La PVP-K30 se disolvió en etanol puro. Se prepararon mezclas de 17-d-Ngm, EE y PVP-K30, después de lo cual se agregaron silicona 4202 y laurato de metilo. La mezcla se homogeneizó durante toda la noche, y luego se vertió sobre un soporte 3M 1022 hasta formar un espesor de 0,38 mm (húmedo) y se secó a 70°C durante 40 minutos.

La PVP-CLM está disponible como sólido micronizado. Se mezclaron la silicona 4202 y la PVP-CLM y luego se agregaron el laurato de metilo, el EE, el 17-d-Ngm y el etanol. La mezcla se homogeneizó durante toda la noche, y luego se vertió sobre un soporte 3M 1022 y se secó según lo descrito más arriba.

Como en el ejemplo 1, se realizaron estudios de flujo sobre la piel con las estructuras descritas arriba. Los detalles de estas formulaciones y los resultados de las pruebas de flujo en la piel se describen en la tabla 2 presentada a continuación.

Tabla 2

<u>Formulación</u>	<u>Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)</u>	
	<u>17-d-Ngm</u>	<u>EE</u>
0,1% EE; 1% 17-d-Ngm; 5% ML; 7% PVP-CLM; 86,9% silicona	0,49 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,002
0,1% EE; 1% 17-d-Ngm; 5% ML; 7% PVP-K30; 86,9% silicona	0,37 $\pm$ 0,07	0,04 $\pm$ 0,008

Ejemplo 3

Se prepararon soluciones de PIB disolviendo VISTANEX L100, VISTANEX LM-MS-LC y polibuteno (Indopol H1900) en hexano. Se prepararon suspensiones de PVP-CLM, 17-d-Ngm, EE y varios potenciadores en etanol / acetato etílico. Se agregó la solución de PIB a las suspensiones de fármaco y las mezclas resultantes se homogeneizaron minuciosamente. Luego se vertieron las mezclas formando una capa de 0,25 mm de espesor (húmedo) sobre las cubiertas de liberación y se secaron a 70°C durante 40 minutos. Se cubrieron las subestructuras con una lámina de soporte Saranex 2015. Como en el ejemplo 1, se realizaron estudios de flujo sobre la piel con estas estructuras. Los detalles de estas estructuras y los resultados de los estudios de flujo sobre la piel se describen en la tabla 3 incluida más abajo.

(Ver Tabla 3 en página siguiente)

Tabla 3

PIB *	% de EE	% de 17-d-Ngm	% de PVP-CLM	% de potenciador	Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	EE
1:5:4	0,3	4,0	20	15, sebacato de dibutil	$0,23 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,005$
1:5:4	0,2	1,0	20	5, AMIFAT	$0,32 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,004$
1:5:4	0,2	4,0	20	5, N,N,-dimetil amida de ácido láurico	$0,33 \pm 0,02$	$0,04 \pm 0,001$
2:4:4	0,3	4,0	20	20, laurato de propilo	$0,35 \pm 0,09$	$0,06 \pm 0,002$
1:5:4	0,2	2,0	20	5, lauramida dietanol-amina	$0,40 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,001$
1:5:4	0,3	4,0	20	15, palmitato de isopropilo	$0,44 \pm 0,06$	$0,07 \pm 0,001$
1:5:4	0,3	4,0	20	15, oleato de etilo	$0,46 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,001$
1:5:4	0,3	4,0	20	8, PGIS	$0,48 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,001$
1:5:4	0,2	2,0	20	3, ácido oleico	$0,60 \pm 0,11$	$0,06 \pm 0,002$
1:5:4	0,2	3,0	20	3, ácido oleico	$0,60 \pm 0,24$	$0,04 \pm 0,002$
1:5:4	0,2	2,0	20	10, PGML	$0,59 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,001$
1:5:4	0,2	3,0	20	10, PGML	$0,67 \pm 0,07$	$0,07 \pm 0,001$
1:5:4	0,3	4,0	20	8/3; PGML/ácido oleico	$0,79 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,001$
1:5:4	0,2	2,0	20	10/0,5; PGML/ácido oleico	$0,68 \pm 0,09$	$0,10 \pm 0,001$

* Relación de peso de Vistanex L100:Vistanex LM-MS-LC:polibuteno

AMIFAT deriva de la glicerina, el ácido oleico y el ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico

PGIS = isostearato de propilenglicol

Ejemplo 4

Se preparan una composición y una matriz adecuadas para el tratamiento de sustitución hormonal de la siguiente forma: Se disuelven 2 % de 17- β -estradiol, 2 % de 17-desacetil-norgetimato, 20 % de PVP-CLM y 76 % de adhesivo PIB (1:5:2,5:1,5 Vistanex L100:Vistanex LM-MS-LC:Polibuteno:Zonester 85FG) en una combinación de hexano, acetato etílico y etanol. Se vierte sobre una cubierta de liberación de poliéster y se seca a 70°C durante 45 minutos. Se aplica una capa de soporte de poliéster antes del estudio de flujo. Dicho estudio se realiza según lo descrito en el ejemplo 1.

Tabla 4

Esteroides	Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
17-d-Ngm	0,10
17-β-estradiol	0,20

Ejemplo 5

Parches transdérmicos, con una matriz compuesta de adhesivo PIB, PVP=CLM, lactato de laurilo o lactato de miristilo, 17-d-Ngm y EE, se prepararon del siguiente modo:

Se disolvieron el 17-d-Ngm y el EE en acetato etílico y se agregaron a esa solución el PVP-CL y el lactato de laurilo (obtenido de ISP VanDYK de Belleville, Nueva Jersey, EE.UU.). Se agregó a las soluciones esteroides una solución de adhesivo PIB (1:5:4 Vistanex L100:Vistanex-LM-MS-LC:Indopol H1900) en hexano y se mezcló vigorosamente. Se agregó lentamente a las mezclas finales el N-propanol al 10 % del peso del PVP-CLM. Las mezclas se vertieron sobre una cubierta de liberación y se secaron en un horno a 70°C durante 40 minutos. La matriz seca pesaba 7,5 mg/cm². La subestructura cubierta de liberación - matriz se cubrió con una lámina protectora de poliéster (Scotchpak 1012). Otra subestructura se cubrió con una lámina de poliéster no tejida (Remay 2250). La cubierta de liberación se separó del ensamblaje protector y se aplicó sobre el ensamblaje de capa no tejida para dar un compuesto de 5 capas: protección, matriz adhesiva, no tejida, matriz adhesiva y cubierta de liberación.

Se realizaron estudios de flujo sobre la piel con estos parches según lo descrito en el ejemplo 1. Los detalles de los parches y los resultados de los estudios de flujo se describen en la tabla 5 que se incluye a continuación.

(Ver Tabla 5 en página siguiente)

Tabla 5

Formulación de la matriz	Permeabilidad de la piel	Flujo del 17-d-Ngm $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$	Flujo de EE $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$
72,85% PIB	Baja	0,23	0,02
20% PVP-CLM	Media	0,45	0,05
0,15% EE	Alta	0,82	0,08
5% lactato de laurilo			
70,8% PIB	Baja	0,20	0,03
20% PVP-CLM	Media	0,55	0,08
0,2% EE			
2% 17-d-Ngm			
7% lactato de laurilo			
72,8% PIB	-	0,64	0,09
20% PVP-CLM			
0,2 EE			
2% 17-d-Ngm			
5% lactato de miristilo			

Se supone que las modificaciones de las formas descritas más arriba de llevar a la práctica la invención, las cuales son obvias para las personas experimentadas en el campo de los parches transdérmicos, están comprendidas en el alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un parche transdérmico para evitar la ovulación de la mujer, el cual comprende:

(a) una capa de soporte; y

(b) una capa matricial subyacente a la capa de soporte, tal que la capa matricial comprende una mezcla de 17-desacetil-norgestimato, un potenciador de la permeabilidad y un adhesivo sensible a la presión, el cual consta de al menos uno de entre silicona o un poliisobutileno, y está adaptada para tener un intercambio por difusión con la piel de la mujer y para administrar a la mujer una cantidad inhibidora de la ovulación de 17-desacetil-norgestimato.

2. El parche de la reivindicación 1, en el cual la mencionada cantidad inhibitoria de la ovulación es de 150 a 350 $\mu\text{g}/\text{día}$.

3. El parche de la reivindicación 2, en el cual la mencionada cantidad inhibitoria de la ovulación es de 175 a 300 $\mu\text{g}/\text{día}$.

4. El parche de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la capa matricial comprende una mezcla de 17-desacetil-norgestimato, un adhesivo poliisobutileno sensible a la presión y una polivinil-pirrolidona.

5. El parche de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual la capa matricial comprende además un estrógeno para coadministrar a la mujer una cantidad de 17-desacetil-norgestimato y de estrógeno capaces de inhibir la ovulación.

6. Un parche transdérmico para proporcionar tratamiento de sustitución hormonal a una mujer que consta de:

(a) una capa de soporte; y

(b) una capa matricial subyacente a la capa de soporte, tal que la capa matricial comprende una mezcla de 17-desacetil-norgestimato, un estrógeno y un adhesivo sensible a la presión, el cual consta de al menos una silicona o un poliisobutileno, y está adaptada para tener un intercambio por difusión con la piel de la mujer y para coadministrar a la mujer una cantidad de 17-desacetil-norgestimato y de estrógeno capaz de inhibir la ovulación.

7. El parche de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el cual el estrógeno es un estradiol.

8. El parche de la reivindicación 7, en el cual el estradiol es etinil-estradiol.

9. El parche de la reivindicación 8, en el cual la mencionada cantidad es de 175 a 300 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 17-desacetil-norgestimato y de 10 a 35 $\mu\text{g}/\text{día}$ de etinil-estradiol.

10. El parche de la reivindicación 7, en el cual el estradiol es 17- β -estradiol.

11. El parche de la reivindicación 10, en el cual la mencionada cantidad es de 175 a 300 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 17-desacetil-norgestimato y de 30 a 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 17- β -estradiol.

12. El parche de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el adhesivo sensible a la presión es un poliisobutileno.

13. El parche de la reivindicación 6 o de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes cuando dependa de ellas, en el cual la capa matricial contiene un potenciador de la penetración en la piel.

14. El parche de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y de la reivindicación 12, en el cual el potenciador de la permeabilidad es seleccionado del grupo constituido básicamente por un éster del ácido láctico de un alcohol alifático de C_{12} a C_{18} , ácido oleico y PGML.

15. El parche de la reivindicación 14, en la cual el potenciador de la permeabilidad a la piel es el lactato de laurilo.

16. El uso de 17-desacetil-norgestimato en la fabricación de un parche transdérmico según lo definido

en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes cuando dependa de ellas para evitar la ovulación de la mujer.

17. El uso de 17-desacetil-norgestinato en la fabricación de un parche transdérmico según lo definido en la reivindicación 6 o en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes cuando dependa de ellas para la terapia por reemplazo hormonal.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
