

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 721**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/US2013/076948**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO2014100599**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13818947 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2934497**

54 Título: **Composiciones y métodos para administración transdérmica de hormonas y otros agentes medicinales**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261740879 P

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

25.05.2017

73 Titular/es:

**TEIKOKU PHARMA USA, INC. (100.0%)
1718 Ringwood Avenue
San Jose, CA 95131, US**

72 Inventor/es:

**KISAK, EDWARD;
BUYUKTIMKIN, NADIR;
BUYUKTIMKIN, SERVET;
NEWSAM, JOHN;
WEN, JIANYE;
SHUDO, JUTARO y
JAIN, AMIT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 613 721 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para administración transdérmica de hormonas y otros agentes medicinales

5 Campo de la invención

La invención proporciona sistemas de administración transdérmica adecuados para aplicaciones médicas, tales como administración de agentes anticonceptivos para el control de la fertilidad.

10 Antecedentes

La administración transdérmica de agentes medicinales proporciona ventajas con respecto a otras vías de administración. Por ejemplo, el metabolismo de primer paso y las tasas de absorción variables asociadas con la administración oral de agentes medicinales se pueden evitar mediante la administración transdérmica. La inyección intravenosa y otros métodos de administración de un agente medicinal mediante inyección pueden causar dolor al insertar una aguja hipodérmica en el paciente. La administración transdérmica puede evitar el dolor en el sitio de administración y proporcionar la ventaja adicional de que un agente medicinal se puede administrar continuamente durante varios días sin ninguna acción continua por parte del paciente.

20 Múltiples partes han investigado la administración transdérmica de agentes anticonceptivos para el control de la fertilidad. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos N^{os} 5.296.230; 5.512.292; y 5.788.983. Las ventajas de la administración transdérmica de agentes anticonceptivos incluyen una mejora del cumplimiento por parte del paciente cuando se usa un parche de varios días y fácil de usar y una reducción de la aparición de sobredosificación o subdosificación del agente anticonceptivo, como puede suceder en ocasiones cuando a los pacientes se les asigna la tarea de administración oral repetida de un agente anticonceptivo.

Se han descrito sistemas de administración transdérmica que contienen estrógenos y/o progestinas. Véanse, por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos N^{os} 5.296.230; 5.512.292; y 5.788.983. Un reto para conseguir una anticoncepción eficaz mediante administración transdérmica de un estrógeno y/o progestina es la baja permeabilidad cutánea de muchos estrógenos y/o progestinas. Se han descrito ciertos potenciadores de la penetración para aumentar la tasa a la que ciertos agentes medicinales penetran en la piel. Por ejemplo, el documento de patente de Estados Unidos N^o 7.045.145 describe una combinación de agentes que aumentan la penetración cutánea que incluyen dimetilsulfóxido. La técnica anterior pertinente adicional incluye el documento WO 01/37770 A1. Sin embargo, las formulaciones transdérmicas que contienen dimetilsulfóxido presentan diversas desventajas, que incluyen olores desagradables y posibles complicaciones durante la preparación del sistema de administración transdérmica debido a la volatilidad del dimetilsulfóxido. Además, el uso de los potenciadores de penetración cutánea en el dispositivo de administración transdérmica puede causar efectos secundarios indeseables, tales como irritación de la piel del paciente dependiendo de la concentración e identidad de los agentes usados para aumentar la penetración cutánea del agente medicinal.

Por tanto, existe la necesidad de nuevos sistemas de administración transdérmica y métodos para la administración por vía transdérmica de un agente medicinal. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas debido en parte al descubrimiento de una nueva combinación de agentes que aumentan la tasa de penetración cutánea de los agentes anticonceptivos levonorgestrel y etinil estradiol.

45 Sumario

La invención proporciona sistemas de administración transdérmica adecuados para aplicaciones médicas, tales como administración de agentes anticonceptivos para el control de la fertilidad. Los sistemas de administración transdérmica usan una nueva combinación de agentes que aumentan la tasa de penetración cutánea de los agentes medicinales levonorgestrel y etinil estradiol. A continuación se describen con detalle adicional diversos aspectos y realizaciones de la invención.

Un aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica. El sistema de administración transdérmica comprende una capa de soporte fijada a una matriz adhesiva de polímero, en el que la matriz de polímero adhesivo proporciona la liberación controlada de levonorgestrel y etinil estradiol. Para conseguir una liberación controlada, la matriz de polímero adhesivo comprende un polímero adhesivo y al menos dos potenciadores de penetración como se describe en las reivindicaciones adjuntas. La identidad y la cantidad de los potenciadores de penetración mencionados anteriormente se seleccionan con el fin de conseguir las propiedades de liberación deseadas para los agentes medicinales, minimizando al mismo tiempo la aparición de sucesos adversos, tales como la irritación cutánea causada por la matriz de polímero adhesivo. La matriz de polímero adhesivo comprende además un humectante. En el sistema de administración transdérmica se puede usar una capa de revestimiento y/o una lámina protectora.

65 Una realización más específica proporciona un sistema de administración transdérmica que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende: (a) de un

0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo; en el que la proporción de porcentaje en peso del primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 2:1 a 1:3, (c) al menos un 55 % (p/p) de un polímero adhesivo; (d) de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de un agente humectante; (e) de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel; y (f) de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol. Este sistema de administración transdérmica es útil para controlar la fertilidad en un sujeto hembra. En ciertas realizaciones, el primer potenciador de penetración es ácido levulínico y el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo.

Otra realización más específica proporciona un sistema de administración transdérmica que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende: (a) de un 3,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de un 2,2 % (p/p) a un 2,8 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración que es monooleato de glicerilo; (c) de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo; (d) de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo; (e) de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y (f) de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otra realización más específica proporciona un sistema de administración transdérmica que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende: (a) de un 2,5 % (p/p) a un 5 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de un 2,0 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración que es monooleato de glicerilo; (c) de un 80 % (p/p) a un 92 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo; (d) de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo; (e) de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel; y (f) de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol.

Breve descripción de las figuras

La FIGURA 1 es un gráfico que muestra la dosis administrada de levonorgestrel como una función del tiempo en el ensayo de flujo transdérmica que se describe en el Ejemplo 5.

La FIGURA 2 es un gráfico que muestra la dosis administrada de etinil estradiol como una función del tiempo en el ensayo de flujo transdérmica que se describe en el Ejemplo 5.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona sistemas de administración transdérmica adecuados para aplicaciones médicas, tales como administración de agentes anticonceptivos para el control de la fertilidad. Los sistemas de administración transdérmica utilizan una nueva combinación de agentes que aumentan la tasa de penetración cutánea de agentes medicinales, tales como levonorgestrel y etinil estradiol. A continuación se exponen diversos aspectos de la invención en secciones; sin embargo, los aspectos de la invención que se describen en una sección en particular no se limitan a ninguna sección en particular.

I. DEFINICIONES

Para facilitar una comprensión de la presente invención, a continuación se definen un número de términos y expresiones.

Los términos "un" y "uno" como se usan en el presente documento se refieren a "uno o más" e incluyen el plural a menos que el contexto sea inapropiado.

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a organismos a tratar con los métodos de la presente invención. Tales organismos son preferentemente mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos, y similares), y más preferentemente seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto eficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que se limite a una formulación o vía de administración en particular. Como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, esos resultados en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares, o mejorar un síntoma de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (*por ejemplo*, ácido o base) de un compuesto de la presente invención que, después

de su administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de la presente invención o un metabolito activo o resto del mismo. Como saben los expertos en la materia, las "sales" de los compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque por sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, se pueden usar en la preparación de sales útiles como agentes intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amoniaco, y compuestos de fórmula NW_4^+ , en la que W es alquilo C_{1-4} , y similares.

Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención formando compuestos con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ , y NW_4^+ (en el que W es un grupo alquilo C_{1-4}), y similares.

Para uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar un uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

A través de la descripción, en la que se describe que las composiciones y kits tienen, incluye no comprenden componentes específicos, o en la que se describe que los procesos y métodos tienen, incluye no comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, hay composiciones y kits de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados, y que hay procesos y métodos de acuerdo con la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento mencionadas.

Como una cuestión general, las composiciones que especifican un porcentaje están en peso a menos que se indique de otro modo. Además, si una variable no va acompañada por una definición, entonces la definición previa de la variable controla.

II. SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

La invención proporciona sistemas de administración transdérmica para la administración de uno o más agentes medicinales. Las características generales de los sistemas de administración transdérmica se describen a continuación, junto con sistemas de administración transdérmica a modo de ejemplo, específicos para la administración de agentes anticonceptivos. Como una cuestión general, los sistemas de administración transdérmica contienen una matriz de polímero adhesivo que comprende uno o más agentes medicinales, un polímero adhesivo, y dos o tres potenciadores de penetración seleccionados entre el grupo que consiste en ácido levulínico, monooleato de glicerilo, lactato de laurilo, miristato de isopropilo, ácido láctico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La identidad y cantidad de los potenciadores de penetración mencionados anteriormente se selecciona con el fin de conseguir las propiedades de liberación deseadas para el agente(s) medicinal a la vez que se minimiza la aparición de sucesos adversos, tales como irritación cutánea causada por la matriz de polímero adhesivo. Una ventaja del uso de los potenciadores de penetración mencionados anteriormente es que ciertos agentes medicinales (tales como una combinación de levonorgestrel y etinil estradiol) se puede disolver en cantidades suficientes en la matriz de polímero adhesivo para proporcionar un beneficio médico cuando el sistema de administración transdérmica se aplica a la piel del paciente. En particular, el uso de los potenciadores de penetración mencionados anteriormente permiten la preparación de un sistema de administración transdérmica para levonorgestrel y etinil estradiol que no requiere el uso de dimetilsulfóxido (DMSO), y, en consecuencia, en ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo de los sistemas de administración transdérmica que se describen en el presente documento no contiene DMSO. Una capa de soporte y/o una capa de revestimiento se pueden fijar a una superficie de la matriz de polímero adhesivo. Los sistemas de administración transdérmica son útiles para las aplicaciones médicas y kits médicos que se describen en el presente documento.

Características Generales de Los Sistemas de Administración Transdérmica

Una primera configuración proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende: a. de un

0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; b. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo; en el que la proporción de porcentaje en peso del primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 2:1 a 1:3. c. al menos un 55 % (p/p) de un polímero adhesivo; d. de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de un agente humectante; e. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel; y f. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol.

La identidad y/o cantidad de componentes en los sistemas de administración transdérmica se puede ajustar para conseguir las propiedades de rendimiento deseadas. Por ejemplo, la identidad y cantidad de los potenciadores de penetración se puede seleccionar para conseguir las propiedades de liberación deseadas para el agente(s) medicinal a la vez que se minimiza la aparición de sucesos adversos, tales como irritación cutánea causada por la matriz de polímero adhesivo. A continuación se describe una descripción adicional de componentes a modo de ejemplo que se pueden usar en los sistemas de administración transdérmica.

Matriz de Polímero Adhesivo

La matriz de polímero adhesivo comprende al menos dos potenciadores de penetración, un polímero adhesivo, un agente medicinal, y un agente humectante. A continuación se proporcionan potenciadores de penetración, polímeros adhesivos, agentes medicinales y agentes humectantes a modo de ejemplo contemplados para su uso en los sistemas de administración transdérmica.

A. Potenciadores de Penetración

La matriz de polímero adhesivo comprende al menos dos potenciadores de penetración seleccionados entre el grupo que consiste en ácido levulínico, monooleato de glicerilo, lactato de laurilo, miristato de isopropilo, ácido láctico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende: de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo; en el que la proporción de porcentaje en peso del primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 2:1 a 1:3. La identidad y cantidad de los potenciadores de penetración se puede ajustar con el fin de conseguir las propiedades de liberación deseadas para el agente(s) medicinal a la vez que se minimiza la aparición de sucesos adversos, tales como irritación cutánea causada por la matriz de polímero adhesivo.

La matriz de polímero adhesivo comprende (a) un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo. En ciertas realizaciones, el primer potenciador de penetración es ácido levulínico. En ciertas realizaciones, el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo. En otras ciertas realizaciones, el segundo potenciador de penetración es lactato de laurilo.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende (a) un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido láctico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo. En ciertas realizaciones, el primer potenciador de penetración es ácido láctico. En ciertas realizaciones, el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende un tercer potenciador de penetración, tal como miristato de isopropilo.

La cantidad del primer potenciador de penetración y el segundo potenciador de penetración se puede seleccionar con el fin de conseguir las propiedades de liberación deseadas de un agente medicinal de la matriz de polímero adhesivo. La matriz de polímero adhesivo comprende (a) de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 2,5 % (p/p) a un 5 % (p/p) del primer potenciador de penetración, o de un 3,0 % (p/p) a un 4,0 % (p/p) del primer potenciador de penetración, tal como cuando el primer potenciador de penetración es ácido levulínico. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 3 % (p/p) a un 5 % (p/p) del primer potenciador de penetración, o de un 3,5 % (p/p) a un 4,0 % (p/p) del primer potenciador de penetración, tal como cuando el primer potenciador de penetración es ácido levulínico.

La matriz de polímero adhesivo comprende (a) de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 2,0 % (p/p) a un 4,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, o de un 2,25 % (p/p) a un 3,25 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo. En otras ciertas

realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 6,0 % (p/p) a un 10,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, o de un 6,5 % (p/p) a un 8,5 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es lactato de Laurilo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 2,0 % (p/p) a un 3,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, o de un 2,25 % (p/p) a un 2,75 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 6,0 % (p/p) a un 9,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, o de un 7,0 % (p/p) a un 8,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es lactato de Laurilo. Además, en otras realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 7,2 % (p/p) a un 7,5 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es lactato de Laurilo.

La matriz de polímero adhesivo se puede caracterizar de acuerdo con la proporción de porcentaje en peso de primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo. En ciertas realizaciones, la proporción de porcentaje en peso de primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 1:1 a 2:1. En otras ciertas realizaciones, la proporción de porcentaje en peso de primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo es 1.5:1, tal como cuando el primer potenciador de penetración es ácido levulínico y el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo. En otras ciertas realizaciones, la proporción de porcentaje en peso de primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 1:1 a 1:3, o 1:2, tal como cuando el primer potenciador de penetración es ácido levulínico y el segundo potenciador de penetración es lactato de Laurilo.

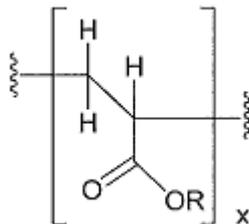
En realizaciones en las que la matriz de polímero adhesivo comprende un tercer potenciador de penetración, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 0,5 % (p/p) a un 15 % (p/p) del tercer potenciador de penetración, tal como miristato de isopropilo. En otras ciertas realizaciones en las que la matriz de polímero adhesivo comprende un tercer potenciador de penetración, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 4 % (p/p) a un 10 % (p/p) del tercer potenciador de penetración, tal como miristato de isopropilo. En otras ciertas realizaciones en las que la matriz de polímero adhesivo comprende un tercer potenciador de penetración, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 3 % (p/p) a un 8 % (p/p) del tercer potenciador de penetración, tal como miristato de isopropilo.

B. Polímeros Adhesivos

Los polímeros adhesivos contemplados para su uso incluyen, por ejemplo, un copolímero de poliácrlato, un copolímero de poliisobutileno, o un adhesivo de silicona. Otros polímeros adhesivos contemplados para su uso en la matriz de polímero adhesivo incluyen, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, elastómeros de silicona, polidimetilsiloxanos, goma de neopreno, poliisobutileno, poliácrlatos, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, polímeros de polimetacrilato reticulado, cloruro de polivinilideno, poli(tereftalato de etileno), goma de butilo, gomas de epiclorohidrina, copolímeros de alcohol de etileno y vinilo, copolímeros de etileno-viniloxietanol, copolímeros de silicona (tales como copolímeros de polisiloxano-policarbonato, copolímeros de óxido de polisiloxanopolietileno, copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, copolímeros de polisiloxano-alquileo (por ejemplo, copolímeros de polisiloxano-etileno /silano), polímeros de celulosa (tales como metil o etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoroetileno, y combinaciones de los mismos.

De forma deseable, el polímero adhesivo tiene una temperatura de transición vítrea inferior a la temperatura ambiente. El polímero adhesivo puede tener un grado de cristalinidad a temperatura ambiente. En tales polímeros se pueden incorporar unidades o sitios monoméricos de reticulación. Por ejemplo, en polímeros de poliácrlato se pueden incorporar monómeros de reticulación, que proporcionan sitios para monómeros de reticulación para polímeros de poliácrlato que incluyen, por ejemplo, ésteres polimetacrílicos de polioles tales como diacrilato de butileno, dimetacrilato, y trimetacrilato de trimetilol propano. Otros monómeros que proporcionan tales sitios incluyen, por ejemplo, acrilato de alilo, metacrilato de alilo, y maleato de dialilo.

En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo comprende el dirradical representado por la siguiente fórmula:



en la que x representa el número de unidades de repetición suficientes para proporcionar las propiedades deseadas en el polímero adhesivo (tal como cuando x es un número entero en el intervalo de 10 a 100) y R es H o alquilo C₁-C₁₀ (tal como metilo, etilo, butilo, 2-etilhexilo, octilo, y decilo). En ciertas realizaciones, los grupos unidos en la posición del radical en la fórmula mencionada anteriormente son átomos de hidrógeno.

En otras ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero adhesivo de poliacrilato. En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo. En otras ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero de poliacrilato que comprende un monómero de acrilato de 2-etilhexilo y aproximadamente un 50-60 % (p/p) de acetato de vinilo como un co-monómero. Un ejemplo de un copolímero adhesivo de poliacrilato adecuado para su uso en la presente invención incluye, pero no se limita a, los comercializados con la marca comercial de DURO TAK 87-4098 (un copolímero de acrilato-acetato de vinilo) por National Starch and Chemical Co., Bridgewater, N.J.

En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero de poliacrilato, tal como un copolímero de poliacrilato que comprende un monómero de acrilato de 2-etilhexilo. En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero de poliacrilato que comprende un monómero de acrilato de alquilo C₆-C₁₀ y un monómero de acetato de vinilo. Además, en otras realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo.

El polímero adhesivo se puede caracterizar de acuerdo con su peso molecular medio en peso. En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo tiene un peso molecular medio en peso de 10.000 g/mol a 50.000 g/mol, de 50.000 g/mol a 200.000 g/mol, de 200.000 g/mol a 500.000 g/mol, de 500.000 g/mol a 1.000.000 g/mol, o de 50.000 g/mol a 500.000 g/mol. En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo tiene un peso molecular medio en peso superior a 50.000 g/mol.

La cantidad de polímero adhesivo en la matriz de polímero adhesivo se puede seleccionar con el fin de conseguir propiedades de rendimiento deseadas para el sistema de administración transdérmica, tales como propiedades de liberación en particular de un agente medicinal de la matriz de polímero adhesivo. La matriz de polímero adhesivo comprende al menos un 55 % (p/p) de polímero adhesivo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 80 % (p/p) a un 92 % (p/p) de polímero adhesivo. Además, en otras realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de polímero adhesivo. Además, en otras realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 88 % (p/p) a un 90 % (p/p) de polímero adhesivo.

C. Agentes Medicinales

Los agentes medicinales levonorgestrel y etinil estradiol son agentes anticonceptivos que están incluidos en la matriz de polímero adhesivo. Otros agentes medicinales a modo de ejemplo que se pueden incluir en la matriz de polímero adhesivo incluyen, por ejemplo, un monoéster de etinil estradiol o un diéster de etinil estradiol. El monoéster puede ser 3-éster o un 17-éster. Los ésteres de estradiol a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, estradiol-3,17-diacetato; estradiol-3-acetato; estradiol-17-acetato; estradiol-3,17-divalato; estradiol-3 valerato; estradiol-17-valerato; éster de 3-pivalato; éster de 17-pivalato; éster de 3,17-dipivalato; éster de 3-propionato; éster de 17-propionato; éster de 3,17-dipropionato; éster de 3-ciclopentil-propionato; éster de 17-ciclopentil-propionato; éster de 3,17-di-ciclopentil-propionato; y los correspondientes ésteres de cipionato, ésteres de heptanoato, y ésteres de benzoato. El agente medicinal también puede ser una progestina, tal como norgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, noretindrona, noretinodrel, hidrogesterona, dicetato de etinodiol, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona, progesterona, acetato de megestrol, o gestógeno.

La cantidad del agente(s) medicinal en la matriz de polímero adhesivo se puede seleccionar de acuerdo con la solubilidad del agente terapéutico, la dosificación diaria deseada de agente medicinal a administrar, la cantidad total de agente medicinal a administrar al sujeto a la vez que el sistema de administración transdérmica se fija al sujeto (a menudo un periodo de varios días), y otros factores. La matriz de polímero adhesivo comprende de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel. En otras ciertas realizaciones la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel. En otras ciertas realizaciones la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 0,75 % (p/p) a un 0,85 % (p/p) de levonorgestrel. La matriz de polímero adhesivo comprende de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol. En ciertas realizaciones la matriz de polímero

adhesivo puede comprender de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol. En ciertas realizaciones la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 0,8 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

D. Humectante

5 Los agentes humectantes contemplados para su uso incluyen, por ejemplo, materiales que comprenden un copolímero de polivinilpirrolidona. Otros agentes humectantes contemplados para su uso en la matriz de polímero adhesivo incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona. En otras ciertas realizaciones, el agente humectante comprende un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Además, en otras realizaciones, el agente humectante es un
10 copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, teniendo dicho copolímero un peso molecular medio en peso de 30.000 g/mol a 50.000 g/mol. En otras realizaciones más, el agente humectante es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, teniendo dicho copolímero un peso molecular medio en peso de 40.000 g/mol. En ciertas realizaciones, el copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo comprende (i) de un 55 % (p/p) a un 65 % (p/p) de
15 vinilpirrolidona y (ii) de un 35 % (p/p) a un 45 % (p/p) de acetato de vinilo. En ciertas realizaciones, el copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo comprende un 60 % (p/p) de vinilpirrolidona y un 40 % (p/p) de acetato de vinilo. Los agentes humectantes adicionales que se pueden usar incluyen propilenglicol y dipropilenglicol.

La cantidad de agente humectante en la matriz de polímero adhesivo se puede seleccionar con el fin de conseguir propiedades de rendimiento deseadas para el sistema de administración transdérmica. La matriz de polímero
20 adhesivo comprende de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de agente humectante. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,5 % (p/p) a un 3,5 % (p/p) de agente humectante. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de agente humectante. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,75 % (p/p) a un 3,75 % (p/p) de agente humectante. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,5 % (p/p) a un
25 3,5 % (p/p) de agente humectante.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender más de un agente humectante. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende dos agentes humectantes, tal como cuando el
30 primer agente humectante es un copolímero de polivinilpirrolidona (por ejemplo, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo que comprende (i) de un 55 % (p/p) a un 65 % (p/p) de vinilpirrolidona y (ii) de un 35 % (p/p) a un 45 % (p/p) de acetato de vinilo), y el segundo agente humectante es propilenglicol o dipropilenglicol. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 2,5 % (p/p) a un 3,5 % (p/p) del primer agente humectante, y de un 2 % (p/p) a un 10 % (p/p) (o de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p)) del segundo agente humectante. Además, en otras realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 0,1 % (p/p) a un 10 %
35 (p/p) de propilenglicol o dipropilenglicol.

E. Características Físicas de la Matriz de Polímero Adhesivo

La matriz de polímero adhesivo se puede caracterizar de acuerdo con sus características físicas, tales como tamaño y/o propiedades de liberación de un agente medicinal. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el sistema de
40 administración transdérmica se caracteriza porque comprende una matriz de polímero adhesivo que tiene un espesor de 50 μm a 150 μm . En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo tiene un espesor de 110 μm a 140 μm . En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo tiene un espesor de 100 μm . Además, en otras realizaciones, la superficie de la matriz de polímero adhesivo enfrentada a la capa de soporte
45 tiene un área superficial de 15 cm^2 . Además, en otras realizaciones, la superficie de la matriz de polímero adhesivo enfrentada a la capa de soporte tiene un área superficial de 10 cm^2 a 15 cm^2 , o de 10 cm^2 a 20 cm^2 .

El sistema de administración transdérmica se puede caracterizar de acuerdo con la tasa a la que un agente medicinal se libera desde el dispositivo de administración transdérmica. Por ejemplo, en realizaciones en las que la
50 matriz de polímero adhesivo comprende etinil estradiol y levonorgestrel, el sistema de administración transdérmica se puede caracterizar teniendo una matriz de polímero adhesivo formulada para administración de etinil estradiol y levonorgestrel en el que el etinil estradiol se administra por vía transdérmica a una tasa de 5 μg a 25 μg al día durante un periodo de aproximadamente siete días, y el levonorgestrel se administra por vía transdérmica a una tasa de 25 μg a 35 μg al día durante un periodo de aproximadamente siete días. En otras ciertas realizaciones, la matriz
55 de polímero adhesivo se formula para la administración de etinil estradiol y levonorgestrel en la que el etinil estradiol se administra por vía transdérmica a una tasa de 10 μg a 20 μg al día durante un periodo de aproximadamente siete días, y el levonorgestrel se administra por vía transdérmica a una tasa de 30 μg al día durante un periodo de aproximadamente siete días.

El sistema de administración transdérmica también se puede caracterizar de acuerdo con una concentración en suero del sujeto de un agente medicinal liberado desde el sistema de administración transdérmica al sujeto. Por
60 ejemplo, en realizaciones en las que la matriz de polímero adhesivo comprende levonorgestrel, el sistema de administración transdérmica se puede caracterizar mediante la producción de una concentración en suero de levonorgestrel de al menos 1.000 pg/ml en un sujeto humano.

65

Capa de soporte

- 5 La capa de soporte, cuando está presente, se fija a la matriz de polímero adhesivo. La capa de soporte proporciona soporte y protección de la matriz de polímero adhesivo. De forma deseable, la capa de soporte es flexible de modo que se puede poner en contacto próximo con una ubicación tópica deseada en un sujeto. De forma deseable, la capa de soporte se fabrica a partir de material que no absorbe el agente(s) medicinal en la matriz de polímero adhesivo, y la capa de soporte de forma deseable no permite la liberación del agente(s) medicinal en la matriz de polímero adhesivo desde el lado del soporte fijado a la capa de soporte.
- 10 El tamaño de la capa de soporte puede ser sustancialmente el mismo tamaño que la capa que la matriz de polímero adhesivo, o puede tener un tamaño mayor con el fin de extenderse más allá del lado(s) de la matriz de polímero adhesivo, tal como extenderse por la parte exterior más allá del sistema de administración transdérmica de polímero adhesivo a la piel de un sujeto.
- 15 La capa de soporte puede estar formada por, por ejemplo, tejidos preparados sin tejer, tejidos preparados mediante tejido, películas (incluyendo láminas), cuerpos porosos, cuerpos de espuma, papel, materiales compuestos obtenidos por laminación de una película en un tejido preparado sin tejer o tejido, o una combinación de los mencionados anteriormente. Cuando el sistema de administración transdérmica se va aplicar a la piel afectó durante varios días (por ejemplo, 5, 7, o 9 días), puede haber beneficios en el uso de una capa de soporte fabricada a partir de un material laminado microporoso y/o transpirable, de modo que la hidratación o maceración de la piel se minimiza.
- 20 Los tejidos preparados sin tejer a modo de ejemplo que se pueden usar incluyen, por ejemplo, resinas de poliolefina tales como polietileno y polipropileno; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; rayón; poliamida; poli(éster éter); poliuretano; resinas poliacrílicas; alcohol polivinílico; copolímeros de estireno-isopreno-estireno; copolímeros de estireno-etileno-propileno-estireno; y combinaciones de los mismos. Los tejidos a modo de ejemplo que se pueden usar en la capa de soporte incluyen, por ejemplo, algodón, rayón, resinas poliacrílicas, resinas de poliéster, alcohol polivinílico, y combinaciones de los mismos.
- 25 Las películas a modo de ejemplo que se pueden usar en la capa de soporte incluyen, por ejemplo, resinas de poliolefina tales como polietileno y polipropileno; resinas poliacrílicas tales como metacrilato de polimetilo y metacrilato de polietilo; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; alcohol polivinílico; copolímeros de etileno-alcohol vinílico; cloruro de polivinilo; poliestireno; poliuretano; poliacrilonitrilo; fluororesinas; copolímeros de estireno-isopreno-estireno; goma de estireno-butadieno; polibutadieno; copolímeros de etileno-acetato de vinilo; poliamida; polisulfona; y combinaciones de los mismos. El papel a modo de ejemplo que se puede usar en la capa de soporte incluye, y por ejemplo puede incluir, papel impregnado, papel revestido, papel sin madera, papel Kraft, papel japonés, papel vidriado, papel sintético y combinaciones de los mismos.
- 30 En ciertas realizaciones, la capa de soporte comprende una película de polietileno de alta densidad y/o baja densidad, polipropileno, poliuretano, cloruro de polivinilo, poliéster (tal como poli(ftalato de etileno)), una lámina de metal (por ejemplo, papel de aluminio), o un material laminado de lámina metálica de una película de polímero.
- 35 En otras ciertas realizaciones, la capa de soporte es un material laminado que comprende una película de poliéster y una película de copolímeros de acetato de vinilo y etileno.
- 40
- 45

Capa de revestimiento

- 50 El sistema de administración transdérmica puede comprender opcionalmente una capa de revestimiento. En la técnica se conocen numerosas capas de revestimiento y son susceptibles de uso en la presente invención. La capa de revestimiento contiene adhesivo en una superficie de la capa, siendo aplicada dicha superficie con el adhesivo sobre la matriz de polímero adhesivo y, si estuviera presente, la capa de soporte, y que se extiende más allá de la matriz de polímero adhesivo (y, si estuviera presente, la capa de soporte) para mejorar la adhesión del sistema de administración transdérmica a la piel de un paciente.
- 55 En una configuración, la capa de revestimiento se extiende más allá del perímetro de la matriz de polímero adhesivo (y la capa de soporte, si estuviera presente) en todas las direcciones, tal como en un margen de 0,1 a 2,5 cm, 0,1 a 1,0 cm, 0,3 a 0,7 cm, o 0,5 cm. En una configuración diferente, la capa de revestimiento se extiende parcialmente más allá del límite de la matriz de polímero adhesivo (y la capa de soporte, si estuviera presente) en ciertas direcciones formando "lengüetas" de material de revestimiento. La capa de revestimiento se puede fabricar con otros componentes del sistema de administración transdérmica (en el que se puede fijar a la capa de soporte durante la fabricación del sistema de administración transdérmica). Como alternativa, la capa de revestimiento se puede fabricar por separado, por ejemplo, con su propio revestimiento liberable, en una bolsa separada, de modo que el revestimiento se puede aplicar de acuerdo con el criterio del usuario.
- 60
- 65

Lámina protectora

El sistema de administración transdérmica puede comprender opcionalmente una lámina protectora. La lámina protectora, cuando está presente, se fija temporalmente a la superficie de la matriz de polímero adhesivo enfrentada a la capa de soporte (o capa de revestimiento). La lámina protectora protege la matriz de polímero adhesivo antes de la aplicación de la capa de polímero adhesivo a la piel de un paciente. De forma específica, la lámina protectora se separa de la matriz de polímero adhesivo justo antes de la aplicación de la matriz de polímero adhesivo a la piel de un paciente.

En la técnica se describen numerosas láminas protectoras y se contempla que son susceptibles de uso en la presente invención. Las láminas protectoras a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, papel sin madera revestido con polietileno, papel vidriado revestido con poliolefina, una película de tereftalato de polietileno (poliéster), una película de polipropileno, o similares con un tratamiento de silicona. De forma deseable, la lámina protectora se fabrica a partir de un material que no absorbe agente(s) medicinal en la lámina protectora.

Sistemas de Administración Transdérmica a Modo de Ejemplo que Contienen Ácido Levulínico o una Sal Farmacéuticamente Aceptable Del Mismo

Un aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo; en el que la proporción de porcentaje en peso del primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 2:1 a 1:3,
- c. al menos un 55 % (p/p) de un polímero adhesivo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de un agente humectante;
- e. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol.

En ciertas realizaciones, el primer potenciador de penetración es ácido levulínico. En ciertas realizaciones, el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo. En otras ciertas realizaciones, el segundo potenciador de penetración es lactato de laurilo.

La cantidad de primer y segundo potenciadores de penetración se puede seleccionar con el fin de conseguir propiedades de rendimiento deseadas. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 3 % (p/p) a un 5 % (p/p) del primer potenciador de penetración. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 3,5 % (p/p) a un 4,0 % (p/p) del primer potenciador de penetración, tal como cuando el primer potenciador de penetración es ácido levulínico. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,0 % (p/p) a un 3,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,25 % (p/p) a un 2,75 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 6,0 % (p/p) a un 9,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, o de un 7,0 % (p/p) a un 8,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es lactato de laurilo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,5 % (p/p) a un 5 % (p/p) del primer potenciador de penetración. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 3,0 % (p/p) a un 4,0 % (p/p) del primer potenciador de penetración, tal como cuando el primer potenciador de penetración es ácido levulínico. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,0 % (p/p) a un 4,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,25 % (p/p) a un 3,25 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo puede comprender de un 6,0 % (p/p) a un 10,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, de un 6,5 % (p/p) a un 8,5 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, o de un 7,2 % (p/p) a un 7,5 % (p/p) del segundo potenciador de penetración, tal como cuando el segundo potenciador de penetración es lactato de laurilo.

En ciertas realizaciones, la proporción de porcentaje en peso de primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 1:1 a 2:1. En otras ciertas realizaciones, la proporción de porcentaje en peso de primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo es 1,5:1, tal como cuando el primer potenciador de penetración es ácido levulínico y el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo. En otras ciertas realizaciones, la proporción de porcentaje en peso de primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 1:1 a 1:3, o 1:2, tal como cuando el primer potenciador de penetración es ácido levulínico y el segundo potenciador de

penetración es lactato de laurilo.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 0,5 % (p/p) a un 15 % (p/p) de miristato de isopropilo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 3 % (p/p) a un 8 % (p/p) de miristato de isopropilo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 4 % (p/p) a un 10 % (p/p) de miristato de isopropilo.

El polímero adhesivo puede ser copolímero de poliacrilato, un copolímero de poliisobutileno, o un adhesivo de silicona. En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero de poliacrilato. En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo. En otras ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero de poliacrilato que comprende un monómero de acrilato de 2-etilhexilo. En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero de poliacrilato que comprende un monómero de acrilato de alquilo C₆-C₁₀ y un monómero de acetato de vinilo. En ciertas realizaciones, el polímero adhesivo es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo.

La cantidad de polímero adhesivo en la matriz de polímero adhesivo se puede ajustar para conseguir las características de rendimiento deseadas. La matriz de polímero adhesivo comprende al menos un 55 % (p/p) de polímero adhesivo. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 80 % (p/p) a un 92 % (p/p) de polímero adhesivo. Además, en otras realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de polímero adhesivo. Además, en otras realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 88 % (p/p) a un 90 % (p/p) de polímero adhesivo.

En ciertas realizaciones, el agente humectante comprende un copolímero de polivinilpirrolidona. En ciertas realizaciones, el agente humectante comprende un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo. En ciertas realizaciones, el agente humectante es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, teniendo dicho copolímero un peso molecular medio en peso de 30.000 g/mol a 50.000 g/mol. En ciertas realizaciones, el agente humectante es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, teniendo dicho copolímero un peso molecular medio en peso de 40.000 g/mol. En ciertas realizaciones, el copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo comprende (i) de un 55 % (p/p) a un 65 % (p/p) de vinilpirrolidona y (ii) de un 35 % (p/p) a un 45 % (p/p) de acetato de vinilo. En ciertas realizaciones, el copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo comprende un 60 % (p/p) de vinilpirrolidona y un 40 % (p/p) de acetato de vinilo. En otras ciertas realizaciones, el copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo comprende un 60 % (p/p) de vinilpirrolidona, un 40 % (p/p) de acetato de vinilo, y tiene un peso molecular medio en peso de 30.000 g/mol a 50.000 g/mol.

La cantidad de agente humectante se puede ajustar para conseguir las características de rendimiento deseadas. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de agente humectante. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,5 % (p/p) a un 3,5 % (p/p) de agente humectante. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,5 % (p/p) a un 3,75 % (p/p) de agente humectante.

La cantidad de levonorgestrel y etinil estradiol se puede ajustar para conseguir las características de rendimiento deseadas. La matriz de polímero adhesivo comprende de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel, o un 0,80 % (p/p) de levonorgestrel. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol, o aproximadamente un 0,84 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 3,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b. de un 2,2 % (p/p) a un 2,8 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración que es monooleato de glicerilo;
- c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 3 % (p/p) a un 8 % (p/p) de miristato de isopropilo.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 3,0 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b. de un 2,25 % (p/p) a un 3,25 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración que es monooleato de glicerilo;
- 5 c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

10 En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 4 % (p/p) a un 10 % (p/p) de miristato de isopropilo.

15 Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 3,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 20 b. de un 2,2 % (p/p) a un 2,8 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración que es monooleato de glicerilo;
- c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- 25 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 3 % (p/p) to 8 % (p/p) de miristato de isopropilo.

30 Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 3,0 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 35 b. de un 2,25 % (p/p) a un 3,25 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración que es monooleato de glicerilo;
- c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- 40 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

45 En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 4 % (p/p) a un 10 % (p/p) de miristato de isopropilo.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 50 a. de un 3,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de ácido levulínico;
- b. de un 2,2 % (p/p) a un 2,8 % (p/p) de monooleato de glicerilo;
- c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- 55 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

60 Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 3,0 % (p/p) a un 4 % (p/p) de ácido levulínico;
- b. de un 2,25 % (p/p) a un 3,25 % (p/p) de monooleato de glicerilo;
- c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- 65 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y

f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 5
- a. de un 3,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de ácido levulínico;
 - b. de un 2,2 % (p/p) a un 2,8 % (p/p) de monooleato de glicerilo;
 - c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
 - 10 d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
 - e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
 - f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

15 Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 3,0 % (p/p) a un 4 % (p/p) de ácido levulínico;
- 20 b. de un 2,25 % (p/p) a un 3,25 % (p/p) de monooleato de glicerilo;
- c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- 25 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 30
- a. de un 3,5 % (p/p) a un 3,7 % (p/p) de ácido levulínico;
 - b. de un 2,2 % (p/p) to 2.4 % (p/p) de monooleato de glicerilo;
 - c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
 - 35 d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
 - e. de un 0,8 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
 - f. de un 0,8 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

40 Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. aproximadamente un 3,75 % (p/p) de ácido levulínico;
- b. aproximadamente un 2,5 % (p/p) de monooleato de glicerilo;
- 45 c. aproximadamente un 89 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
- d. aproximadamente un 3,1 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. aproximadamente un 0,80 % (p/p) de levonorgestrel; y
- 50 f. aproximadamente un 0,84 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. aproximadamente un 3,6 % (p/p) de ácido levulínico;
- 55 b. aproximadamente un 2,3 % (p/p) de monooleato de glicerilo;
- c. de un 84 % (p/p) a un 92 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. aproximadamente un 0,8 % de levonorgestrel; y
- 60 f. aproximadamente un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 65
- a. aproximadamente un 3,6 % (p/p) de ácido levulínico;
 - b. aproximadamente un 2,3 % (p/p) de monooleato de glicerilo;

- c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
 d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
 e. aproximadamente un 0,8 % de levonorgestrel; y
 f. aproximadamente un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

5 Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 10 a. aproximadamente un 3,6 % (p/p) de ácido levulínico;
 b. aproximadamente un 2,3 % (p/p) de monooleato de glicerilo;
 c. aproximadamente un 89 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
 15 d. aproximadamente un 3 % (p/p) de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
 e. aproximadamente un 0,8 % de levonorgestrel; y
 f. aproximadamente un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 20 a. de un 3,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de ácido levulínico;
 b. de un 6 % (p/p) a un 9 % (p/p) de lactato de Laurilo;
 c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
 25 d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
 f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 30 a. de un 3,0 % (p/p) a un 4 % (p/p) de ácido levulínico;
 b. de un 6 % (p/p) a un 10 % (p/p) de lactato de Laurilo;
 c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
 35 d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
 f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 40 a. de un 3,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de ácido levulínico;
 b. de un 6 % (p/p) a un 9 % (p/p) de lactato de Laurilo;
 45 c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
 d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
 50 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
 f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 55 a. de un 3,0 % (p/p) a un 4 % (p/p) de ácido levulínico;
 b. de un 6 % (p/p) a un 10 % (p/p) de lactato de Laurilo;
 c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
 60 d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
 e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
 f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- 65

- a. aproximadamente un 3,75 % (p/p) de ácido levulínico;
- b. aproximadamente un 7,5 % (p/p) de lactato de Laurilo;
- c. aproximadamente un 84 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;
- d. aproximadamente un 3,1 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. aproximadamente un 0,80 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. aproximadamente un 0,84 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 3,2 % (p/p) a un 3,7 % (p/p) de ácido levulínico;
- b. de un 6 % (p/p) a un 9 % (p/p) de lactato de Laurilo;
- c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 3,4 % (p/p) a un 3,6 % (p/p) de ácido levulínico;
- b. de un 7 % (p/p) a un 8 % (p/p) de lactato de Laurilo;
- c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,8 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,8 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. aproximadamente un 3,5 % (p/p) de ácido levulínico;
- b. aproximadamente un 7 % (p/p) de lactato de Laurilo;
- c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. aproximadamente un 0,8 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. aproximadamente un 0,8 % (p/p) de etinil estradiol.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. aproximadamente un 3,5 % (p/p) de ácido levulínico;
- b. aproximadamente un 7 % (p/p) de lactato de Laurilo;
- c. aproximadamente un 84 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;
- d. aproximadamente un 3 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- e. aproximadamente un 0,8 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. aproximadamente un 0,8 % (p/p) de etinil estradiol.

Como se describe en las características generales de los sistemas de administración transdérmica, el sistema de administración transdérmica se puede caracterizar de acuerdo con la tasa a la que un agente medicinal se libera del sistema. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmica se formula para la administración de etinil estradiol y levonorgestrel, en el que el etinil estradiol se administra por vía transdérmica a una tasa de 5 µg a 25 µg al día durante un periodo de aproximadamente siete días, y el levonorgestrel se administra por vía transdérmica a una tasa de 25 µg a 35 µg al día durante un periodo de aproximadamente siete días. En otras ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmica se formula para la administración de etinil estradiol y levonorgestrel, en el que el etinil estradiol se administra por vía transdérmica a una tasa de 10 µg a 20 µg al día durante un periodo de aproximadamente siete días, y el levonorgestrel se administra por vía transdérmica a una tasa de aproximadamente 30 µg al día durante un periodo de aproximadamente siete días. Además, en otras realizaciones, el sistema de administración transdérmica se caracteriza por la administración por vía transdérmica de levonorgestrel en una cantidad suficiente para producir una concentración en suero de al menos 1.000 pg/ml en un ser humano.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo tiene un espesor de 50 µm a 150 µm. En otras ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo tiene un espesor de 110 µm a 140 µm. En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo tiene un espesor de aproximadamente 100 µm. En ciertas realizaciones, la superficie de la matriz de polímero adhesivo enfrentada a la capa de soporte tienen un área superficial de aproximadamente 15 cm².

Como se describe en las características generales de los sistemas de administración transdérmica, los sistemas de administración transdérmica pueden comprender opcionalmente una capa de revestimiento y/o una lámina protectora. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmica comprende adicionalmente una capa de revestimiento fijada a la superficie de la capa de soporte enfrentada a la matriz de polímero adhesivo, en el que el capa de revestimiento está revestida con un adhesivo y se extiende más allá del perímetro de parte o toda la capa de soporte y matriz de polímero adhesivo. En ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmica comprende adicionalmente una lámina protectora fijada a la superficie de la matriz de polímero adhesivo enfrentada a la capa de soporte. En ciertas realizaciones, la lámina protectora es una película de poliéster revestida con fluoropolímero.

La capa de soporte puede ser una de las capas de soporte que se describen las características generales de los sistemas de administración transdérmica. En ciertas realizaciones, la capa de soporte es un laminado que comprende una película de poliéster y una película de copolímero de acetato de etileno y vinilo.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de revestimiento fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo; en el que la proporción de porcentaje en peso del primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 2:1 a 1:3,
- c. al menos un 55 % (p/p) de un polímero adhesivo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de un agente humectante;
- e. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol.

La descripción mencionada anteriormente describe múltiples realizaciones que se refieren a sistemas de administración transdérmica. La solicitud de patente contempla de forma específica todas las combinaciones de las realizaciones. Por ejemplo, la invención contempla un sistema de administración transdérmica que comprende una capa de superposición fijada a una matriz de polímero adhesivo (como se menciona en el párrafo precedente) en la que el polímero adhesivo es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo.

Sistemas de Administración Transdérmica A Modo De Ejemplo Que Contienen Ácido Láctico o una Sal Farmacéuticamente Aceptable Del Mismo

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido láctico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo; en el que la proporción de porcentaje en peso del primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 2:1 a 1:3,
- c. al menos un 55 % (p/p) de un polímero adhesivo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de un agente humectante;
- e. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 0,5 % (p/p) a un 15 % (p/p) de miristato de isopropilo.

Otro aspecto de la invención proporciona un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

- a. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración que es ácido láctico;
- b. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración que es ácido levulínico; en el que la proporción de porcentaje en peso del primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador

- de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 2:1 a 1:3,
 c. al menos un 55 % (p/p) de un polímero adhesivo;
 d. de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de un agente humectante;
 e. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel; y
 f. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol.

En ciertas realizaciones, la matriz de polímero adhesivo comprende adicionalmente de un 0,5 % (p/p) a un 15 % (p/p) de miristato de isopropilo.

La descripción mencionada anteriormente describe múltiples realizaciones que se refieren a sistemas de administración transdérmica, tales como la cantidad e identidad y del primer potenciador de penetración, segundo potenciador de penetración, polímero adhesivo, agente humectante, cantidad de levonorgestrel, y cantidad de etinil estradiol. Estas realizaciones reiteran en el presente documento para los sistemas de administración transdérmica a modo de ejemplo que contienen ácido láctico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La solicitud de patente contempla de forma específica todas las combinaciones de las realizaciones.

III. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Un aspecto de la invención proporciona un método para la administración por vía transdérmica de un agente medicinal a un sujeto. El método comprende la aplicación de un sistema de administración transdérmica que se describe en el presente documento que contiene un agente medicinal a la piel del sujeto.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para la administración por vía transdérmica de levonorgestrel y etinil estradiol a un sujeto. El método comprende la aplicación de un sistema de administración transdérmica que se describe en el presente documento que contiene levonorgestrel y etinil estradiol a la piel del sujeto.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para controlar la fertilidad en un sujeto hembra. El método comprende la aplicación de un sistema de administración transdérmica que se describe en el presente documento que contiene levonorgestrel y etinil estradiol a la piel del sujeto hembra. En ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmica se reemplaza una vez cada semana durante al menos tres semanas sucesivas.

IV. KITS PARA USO EN APLICACIONES MÉDICAS

Otro aspecto de la invención proporciona un kit. El kit comprende: (i) un sistema de administración transdérmica que se describe en el presente documento, e (ii) instrucciones para su uso, tal como en el control de la fertilidad en un sujeto hembra.

La descripción mencionada anteriormente describe múltiples aspectos y realizaciones de la invención, incluyendo sistemas de administración transdérmica, métodos de uso de los sistemas de administración transdérmica, y kits. La solicitud de patente contempla de forma específica todas las combinaciones T y permutaciones de los aspectos de las realizaciones

Ejemplos

La invención que se vive generalmente a continuación, se entenderá más fácilmente por referencia a los ejemplos que siguen a continuación.

EJEMPLO 1 - PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA QUE CONTIENEN LOS POTENCIADORES DE PENETRACIÓN ÁCIDO LEVULÍNICO, MONOOLEATO DE GLICERILO, Y/O MIRISTATO DE ISOPROPILO

Los sistemas de administración transdérmica para la administración de levonorgestrel y etinil estradiol se prepararon y se sometieron a ensayo como se describe a continuación. La matriz de polímero adhesivo contenía ácido levulínico, monooleato de glicerilo, y/o miristato de isopropilo.

Procedimiento Experimental

Parte I: Preparación de Sistemas de Administración Transdérmica

Levonorgestrel y etinil estradiol se añadieron a una mezcla de etanol y PVP/VA S-630 (un copolímero termoplástico, soluble en agua de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en la que el copolímero contiene aproximadamente un 60 % de vinil pirrolidona y un 40 % de acetato de vinilo). La combinación resultante se mezcló hasta que los componentes se disolvieron totalmente. A continuación, el potenciador o potenciadores de penetración (ácido levulínico, monooleato de glicerilo, y/o miristato de isopropilo) se añadieron a la mezcla y la mezcla resultante se mezcló. A continuación, el polímero adhesivo comercializado por Henkel Corporation con el nombre comercial Duro-Tak 87-4098 (un copolímero de acrilato-acetato de vinilo) se añadió a la mezcla para formar una mezcla previa de matriz de polímero

adhesivo. El porcentaje de peso de los componentes en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo (es decir, antes de la etapa de fundido que se describe a continuación) para cada una de las Formulaciones A a I se proporciona en la Tabla 1 que sigue a continuación.

5 TABLA 1 - MEZCLA PREVIA DE MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES A-I

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Ácido levulínico	0	0	0	0	1,5	3	3	3	3
Miristato de Isopropilo	0	3,5	0	3,5	1,75	0	3,5	0	3,5
Monooleato de glicerilo	0	0	3	3	1,5	0	0	3	3
Etanol	8	8	8	8	8	8	8	8	8
PVP/VA S-630	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Levonorgestrel	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Etinil estradiol	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
Duro TAK 87-4098	90,15	86,65	87,15	83,65	85,4	87,15	83,65	84,15	80,65

10 La mezcla previa de matriz de polímero adhesivo se fundió hasta un espesor de 400 µm en una lámina protectora (una lámina de poliéster siliconada comercializada con el nombre comercial Scotchpak 1022). La mezcla previa se secó durante 12 minutos a 40 °C en un horno de secado para producir una matriz de polímero adhesivo que tenía un espesor de aproximadamente 100 µm. El porcentaje de peso de los componentes en la matriz de polímero adhesivo para cada una de las Formulaciones A a I se proporciona en la Tabla 2 que sigue a continuación. La matriz de polímero adhesivo se laminó con una capa de soporte (una película de poli(tereftalato de etileno) comercializada con el nombre comercial Scotchpak 9732).

15 TABLA 2 - MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES A-I

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Ácido levulínico	0,00	0,00	0,00	0,00	3,57	7,14	6,87	6,97	6,86
Miristato de Isopropilo	0,00	8,95	0,00	10,52	5,23	0,00	8,48	0,00	7,60
Monooleato de glicerilo	0,00	0,00	8,38	8,55	3,57	0,00	0,00	7,11	7,27
PVP/VA S-630*	3,125	3,125	3,125	3,125	3,125	3,125	3,125	3,125	3,125
Etinil estradiol	0,63	0,73	0,66	0,64	0,64	0,62	0,63	0,64	0,62
Levonorgestrel	0,72	0,78	0,69	0,74	0,71	0,70	0,69	0,72	0,68
Duro TAK 87-4098*	95,52	86,41	87,15	76,43	83,16	88,42	80,21	81,44	73,83

* Porcentaje en p/p calculado basándose en el peso total de la matriz de polímero adhesivo, cantidad de otros ingredientes en la matriz de polímero adhesivo, y cantidad de PVP/VA S-630 y que Duro TAK 87-4098 en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo usada para preparar la matriz de polímero adhesivo.

Parte II: Ensayo de Sistemas de Administración Transdérmica en Ensayos de Flujo Transdérmico

20 Para someter a ensayo el flujo transdérmico de levonorgestrel y etinil estradiol a través de la barrera cutánea, se usaron celdas de difusión de Franz tradicionales. Como sustrato se usó epidermis de piel de cadáver humano a través de todos los experimentos de flujo para imitar las *condiciones in vivo*.

25 Antes de comenzar el experimento de difusión, la epidermis de cadáver humano se separó del tejido dérmico subyacente haciendo flotar la muestra de piel en agua a 60 °C durante 2 minutos, seguido de repicado suave de la epidermis del tejido dérmico con una espátula. El tejido epidérmico resultante se corta a continuación en cuadrados con un tamaño aproximado de 2 cm x 2 cm. A continuación, se prepararon muestras de parches cortando con troquel los parches con un punzón de 5/8" y prensa de mandril. La lámina protectora de la muestra perforada se retiró a continuación y la muestra del parche se puso en la parte superior de la epidermis con la capa adhesiva de fármaco en contacto con el estrato córneo. Se aplicó una presión suave en la muestra del parche para conseguir un buen contacto entre la capa adhesiva y el estrato córneo.

30

Las celdas de difusión de Franz se ensamblaron colocando las muestras de parche de epidermis entre las cámaras

de receptor y donante de la celda de difusión y uniendo las cámaras con abrazaderas junto con una abrazadera de constricción. La cámara de receptor se llenó con solución salina taponada con fosfato a pH 7,4 con un 0,2 % (p/p) de NaN₃ añadido como un conservante y un 2 % (p/p) de beta-hidroxipropilciclodextrina añadido para asegurar las condiciones de sedimentación del fluido receptor durante el experimento. Además, se añadió una barra de agitación a cada cámara de receptor. Se tuvo cuidado para asegurar la retirada de cualquier burbuja de aire por debajo de la piel antes de comenzar el estudio de flujo. A continuación, las células de difusión ensambladas se colocaron en un calentador de baño seco con agitación. Las cámaras de los receptores se agitaron continuamente durante todo el experimento y la temperatura se mantuvo 32 °C. Se tomaron muestras a intervalos regulares durante un periodo de siete días con solución de receptor recién preparada para sustituir la alícuota de muestra retirada. Se analizaron alícuotas de muestra mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con un método de gradiente usando agua (con un 0,01 % (p/p) de ácido fórmico) y acetonitrilo (con un 0,006 % (p/p) de ácido fórmico) como fases móviles, una columna Eclipse Plus C8, y detección ultravioleta (UV) a 220 nm. Los valores de flujo se calcularon a partir de las pendientes de las cantidades acumulativas del fármaco en el compartimiento receptor frente al tiempo.

Resultados

El flujo transdérmico de levonorgestrel para cada una de las Formulaciones A a I se proporciona en la Tabla 3 que sigue a continuación. Los datos en la Tabla 3 muestran que cada uno de ácido levulínico, monooleato de glicerilo, y/o miristato de isopropilo aumentan el flujo de levonorgestrel con respecto a la Formulación A de control (que no contiene ácido levulínico, monooleato de glicerilo, o miristato de isopropilo). La Formulación I que contiene ácido levulínico, monooleato de glicerilo, y miristato de isopropilo produjo el flujo más elevado de levonorgestrel de las Formulaciones A-I. La Proporción de Potenciación (ER) proporcionada en la Tabla 3 es una medida de la aumento del flujo de levonorgestrel de cada formulación con respecto a la Formulación A de control. El monooleato de glicerilo provocó un mayor aumento en el flujo de levonorgestrel que el ácido levulínico. El ácido levulínico produjo un mayor aumento en el flujo de levonorgestrel que el miristato de isopropilo.

TABLA 3 - FLUJO DE LEVONORGESTREL A PARTIR DE LAS FORMULACIONES A-I

Tiempo (hr)	Formulación (flujo de levonorgestrel en µg/cm ²)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
28	0,87 ± 0,06	1,04 ± 0,12	1,66 ± 0,25	2,00 ± 0,08	2,26 ± 0,17	2,02 ± 0,23	2,48 ± 0,13	4,30 ± 0,29	5,20 ± 0,18
62	1,88 ± 0,10	2,44 ± 0,26	4,38 ± 0,73	5,42 ± 0,16	5,30 ± 0,30	4,67 ± 0,16	5,74 ± 0,18	10,41 ± 0,50	11,84 ± 0,35
110	3,24 ± 0,13	4,37 ± 0,39	8,91 ± 1,52	10,61 ± 0,28	9,16 ± 0,53	7,85 ± 0,32	9,51 ± 0,25	18,26 ± 0,67	21,15 ± 0,36
134	3,85 ± 0,17	5,37 ± 0,46	11,19 ± 1,93	13,29 ± 0,30	10,81 ± 0,65	9,23 ± 0,43	11,09 ± 0,36	21,88 ± 0,83	24,96 ± 0,68
164	4,62 ± 0,20	6,53 ± 0,52	14,53 ± 2,45	16,67 ± 0,37	13,44 ± 0,81	11,04 ± 0,54	13,15 ± 0,41	26,61 ± 0,91	30,04 ± 0,70
ER a 164 hr	1,00	1,41	3,15	3,61	2,91	2,39	2,84	5,76	6,50

El flujo transdérmico de etinil estradiol para cada una de las Formulaciones A a I se proporciona en la Tabla 4 que sigue a continuación. Los datos en la Tabla 4 muestran que cada uno de ácido levulínico, monooleato de glicerilo, y/o miristato de isopropilo aumentan el flujo de etinil estradiol con respecto a la Formulación A de control (que no contiene ácido levulínico, monooleato de glicerilo, o miristato de isopropilo). La Formulación I que contiene ácido levulínico, monooleato de glicerilo, y miristato de isopropilo produjo el flujo más elevado de etinil estradiol de las Formulaciones A-I. La Proporción de Potenciación (ER) proporcionada en la Tabla 4 es una medida de la aumento del flujo de etinil estradiol de cada formulación con respecto a la Formulación A de control.

TABLA 4 - FLUJO DE ETINIL ESTRADIOL A PARTIR DE LAS FORMULACIONES A-I

Tiempo (hr)	Formulación (flujo de etinil estradiol en µg/cm ²)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
28	0,27 ± 0,06	0,47 ± 0,17	0,62 ± 0,12	0,96 ± 0,06	0,86 ± 0,07	0,76 ± 0,07	1,01 ± 0,05	1,62 ± 0,11	2,22 ± 0,06

ES 2 613 721 T3

Tiempo (hr)	Formulación (flujo de etinil estradiol en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
62	0,63 $\pm 0,04$	1,21 $\pm 0,33$	2,19 $\pm 0,59$	2,65 $\pm 0,15$	2,15 $\pm 0,15$	1,71 $\pm 0,13$	2,26 $\pm 0,07$	4,04 $\pm 0,22$	5,50 $\pm 0,30$
110	1,17 $\pm 0,06$	2,14 $\pm 0,51$	5,14 $\pm 1,57$	5,25 $\pm 0,26$	3,86 $\pm 0,26$	3,04 $\pm 0,30$	3,85 $\pm 0,14$	7,57 $\pm 0,37$	10,92 $\pm 0,77$
134	1,44 $\pm 0,07$	2,68 $\pm 0,58$	6,45 $\pm 1,82$	6,70 $\pm 0,30$	4,76 $\pm 0,36$	3,66 $\pm 0,39$	4,61 $\pm 0,18$	9,45 $\pm 0,47$	13,24 $\pm 1,43$
164	1,68 $\pm 0,07$	3,24 $\pm 0,64$	8,77 $\pm 2,71$	8,36 $\pm 0,37$	5,96 $\pm 0,44$	4,39 $\pm 0,48$	5,40 $\pm 0,22$	11,71 $\pm 0,55$	16,33 $\pm 1,72$
ER a 164 hr	1,00	1,92	5,21	4,97	3,54	2,61	3,21	6,97	9,71

EJEMPLO 2 - PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA QUE CONTIENEN LOS POTENCIADORES DE PENETRACIÓN ÁCIDO LEVULÍNICO Y/O MONOOLEATO DE GLICERILO

5 Los sistemas de administración transdérmica para la administración de levonorgestrel y etinil estradiol se prepararon y se sometieron al ensayo como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto porque la matriz de polímero adhesivo contenía ácido levulínico y/o monooleato de glicerilo.

10 El porcentaje de peso de los componentes en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo (es decir, antes del fundido) para cada una de las Formulaciones C y J a O se proporciona en la Tabla 5 que sigue a continuación.

TABLA 5 - MEZCLAS PREVIAS DE MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES C Y J-O

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)						
	C	J	K	L	M	N	O
Ácido levulínico	0	1	1,5	2	0	1,5	2
Monooleato de glicerilo	3	1	1,5	2	3	3	3
Etanol	8	8	8	8	8	8	8
PVP/VA S-630	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Levonorgestrel	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Etinil estradiol	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
Duro TAK 87-4098	87,15	88,15	87,15	86,15	86,15	85,65	85,15

15 El porcentaje de peso de los componentes en la matriz de polímero adhesivo para cada una de las Formulaciones C y J a O se proporciona en la Tabla 6 que sigue a continuación.

TABLA 6 - MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES C ANA J-O

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)						
	C	J	K	L	M	N	O
Ácido levulínico	0,00	1,94	3,51	4,51	2,42	3,28	4,00
Monooleato de glicerilo	8,38	2,22	3,54	3,84	6,93	6,66	6,11
PVP/VA S-630*	3,125	3,125	3,125	3,125	3,125	3,125	3,125
Etinil estradiol	0,66	0,51	0,60	0,62	0,62	0,59	0,56
Levonorgestrel	0,69	0,56	0,67	0,69	0,69	0,66	0,61
Duro TAK 87-4098*	87,15	91,65	88,55	87,23	86,21	85,69	85,60

* Porcentaje en p/p calculado basándose en el peso total de la matriz de polímero adhesivo, cantidad de otros ingredientes en la matriz de polímero adhesivo, y cantidad de PVP/VA S-630 y Duro TAK 87-4098 en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo usada para preparar la matriz de polímero adhesivo.

El flujo transdérmico de levonorgestrel medido para cada una de las Formulaciones C y J a O se proporciona en la Tabla 7 que sigue a continuación. Dado que la piel usada en el ensayo de flujo en el Ejemplo 2 era de un cadáver humano diferente al usado en el Ejemplo 1, el flujo medido de levonorgestrel para la Formulación C en el Ejemplo 2 es diferente de la medición del flujo medido de levonorgestrel para la Formulación C en el Ejemplo 1.

5

TABLA 7 - FLUJO DE LEVONORGESTREL A PARTIR DE LAS FORMULACIONES C Y J-O

Tiempo (hr)	Formulación (flujo de levonorgestrel en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)						
	C	J	K	L	M	N	O
24	1,18 \pm 0,07	1,38 \pm 0,19	1,43 \pm 0,11	1,36 \pm 0,12	1,67 \pm 0,15	2,03 \pm 0,08	1,99 \pm 0,23
47	1,84 \pm 0,15	2,12 \pm 0,11	2,49 \pm 0,15	2,31 \pm 0,14	2,85 \pm 0,32	3,74 \pm 0,06	3,62 \pm 0,33
71	2,78 \pm 0,29	3,05 \pm 0,17	3,68 \pm 0,22	3,39 \pm 0,18	4,40 \pm 0,49	5,49 \pm 0,10	5,14 \pm 0,45
117	4,61 \pm 0,53	4,49 \pm 0,19	5,63 \pm 0,37	5,30 \pm 0,26	7,01 \pm 0,88	8,44 \pm 0,23	8,73 \pm 0,82
168	6,56 \pm 0,76	6,28 \pm 0,18	7,63 \pm 0,53	7,23 \pm 0,38	9,64 \pm 1,40	11,37 \pm 0,32	12,10 \pm 1,27

EJEMPLO 3 - PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA ADICIONALES QUE CONTIENEN LOS POTENCIADORES DE PENETRACIÓN ÁCIDO LEVULÍNICO Y/O MONOOLEATO DE GLICERILO

10

Los sistemas de administración transdérmica para la administración de levonorgestrel y etinil estradiol se prepararon y se sometieron a ensayo como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto porque la matriz de polímero adhesivo contenía ácido levulínico y/o monooleato de glicerilo, y se usó PVP/VA S-630 de calidad farmacéutica (comercializado con el nombre comercial Plasdone S-630 por International Specialty Products ubicado en Wayne, N.J.).

15

El porcentaje de peso de los componentes en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo (es decir, antes del fundido) para cada una de las Formulaciones P a S se proporciona en la Tabla 8 que sigue a continuación.

20

TABLA 8 - MEZCLAS PREVIAS DE MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES P-S

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)			
	P	Q	R	S
Ácido levulínico	0	3	3	1,5
Monooleato de glicerilo	2	0	2	1
Etanol	8	8	8	8
PVP/VA S-630	1,25	1,25	1,25	1,25
Levonorgestrel	0,32	0,32	0,32	0,32
Etinil estradiol	0,28	0,28	0,28	0,28
Duro TAK 87-4098	88,15	87,15	85,15	87,65

El porcentaje de peso de los componentes en la matriz de polímero adhesivo para cada una de las Formulaciones P a S se proporciona en la Tabla 9 que sigue a continuación.

25

TABLA 9 - MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES P-S

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)			
	P	Q	R	S
Ácido levulínico	0,00	6,31	6,07	3,53
Monooleato de glicerilo	5,74	0,00	4,80	3,08
PVP/VA S-630*	3,125	3,125	3,125	3,125
Etinil estradiol	0,67	0,62	0,61	0,67
Levonorgestrel	0,77	0,70	0,67	0,77
Duro TAK 87-4098*	89,69	89,23	84,72	88,82

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)			
	P	Q	R	S
* Porcentaje en p/p calculado basándose en el peso total de la matriz de polímero adhesivo, cantidad de otros ingredientes en la matriz de polímero adhesivo, y cantidad de PVP/VA S-630 and Duro TAK 87-4098 en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo usada para preparar la matriz de polímero adhesivo.				

El flujo transdérmico de levonorgestrel medido para cada una de las Formulaciones P a S se proporciona en la Tabla 10 que sigue a continuación. La Formulación R produjo el flujo más elevado de levonorgestrel de las Formulaciones P a S.

5

TABLA 10 - FLUJO DE LEVONORGESTREL A PARTIR DE LAS FORMULACIONES P-S

Tiempo (hr)	Formulación (flujo de levonorgestrel en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	P	Q	R	S
24	1,30 \pm 0,19	2,04 \pm 0,16	3,06 \pm 0,10	1,94 \pm 0,06
48	2,51 \pm 0,36	3,46 \pm 0,23	5,08 \pm 0,08	3,41 \pm 0,10
70	3,84 \pm 0,50	4,82 \pm 0,32	6,45 \pm 0,49	4,82 \pm 0,15
122	6,93 \pm 1,00	7,48 \pm 0,53	10,49 \pm 0,73	7,67 \pm 0,22
166	9,67 \pm 1,44	9,78 \pm 0,71	14,28 \pm 1,01	10,16 \pm 0,31

EJEMPLO 4 - PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA QUE CONTIENEN LOS POTENCIADORES DE PENETRACIÓN ÁCIDO LEVLÍNICO Y/O LACTATO DE LAURILO

10

Los sistemas de administración transdérmica para la administración de levonorgestrel y etinil estradiol se prepararon y se sometieron a ensayo como se describe a continuación. La matriz de polímero adhesivo contenía ácido levulínico y/o lactato de laurilo.

15 Procedimiento Experimental

Parte I: Preparación de Sistemas de Administración Transdérmica

20

Levonorgestrel y etinil estradiol se añadieron a una mezcla de etanol y PVP/VA S-630 (un copolímero termoplástico, soluble en agua de vinilpirrolidona y acetato de vinilo comercializado con el nombre comercial Plasdone S-630 por International Specialty Products ubicado en Wayne, N.J., en la que el copolímero contiene aproximadamente un 60 % de vinil pirrolidona y un 40 % de acetato de vinilo). La combinación resultante se mezcló hasta que los componentes se disolvieron totalmente. A continuación, el potenciador o potenciadores de penetración (ácido levulínico y/o lactato de laurilo) se añadieron a la mezcla y la combinación resultante se mezcló. A continuación, el polímero adhesivo comercializado por Henkel Corporation con el nombre comercial Duro-Tak 87-4098 (un copolímero de acrilato-acetato de vinilo) se añadió a la mezcla para formar una mezcla previa de matriz de polímero adhesivo. El porcentaje de peso de los componentes en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo (es decir, antes de la etapa del fundido que se describe a continuación) para cada una de las Formulaciones T a W se proporciona en la Tabla 11 que sigue a continuación.

30

TABLA 11 - MEZCLA PREVIA DE MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES T-W

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)			
	T	U	V	W
Lactato de laurilo	0	3	3	0
Ácido Levulínico	0	0	1,5	1,5
Etanol	8	8	8	8
PVP/VA S-630	1,25	1,25	1,25	1,25
Levonorgestrel	0,32	0,32	0,32	0,32
Etinil estradiol	0,28	0,28	0,28	0,28
Duro TAK 87-4098	90,15	87,15	85,65	88,65

La mezcla previa de matriz de polímero adhesivo se fundió hasta un espesor de 400 µm sobre una lámina protectora (una lámina de poliéster siliconada comercializada con el nombre comercial Scotchpak 1022). La mezcla previa se secó durante 12 minutos a 40 °C en un horno de secado para producir una matriz de polímero adhesivo que tenía un espesor de aproximadamente 100 µm. El porcentaje de peso de los componentes en la matriz de polímero adhesivo para cada una de las Formulaciones T a W se proporciona en la Tabla 12 que sigue a continuación, La matriz de polímero adhesivo se laminó con una capa de soporte (una película de poli(tereftalato de etileno) comercializada con el nombre comercial Scotchpak 9732).

TABLA 12 - MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES T-W

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)			
	T	U	V	W
Lactato de laurilo	0,00	9,30	8,38	0,00
Ácido Levulínico	0,00	0,00	3,32	3,50
PVP/VA S-630*	3,125	3,125	3,125	3,125
Etinil estradiol	0,68	0,70	0,63	0,66
Levonorgestrel	0,79	0,79	0,71	0,74
Duro TAK 87-4098*	95,40	86,09	83,83	91,97

* Porcentaje en p/p calculado basándose en el peso total de la matriz de polímero adhesivo, cantidad de otros ingredientes en la matriz de polímero adhesivo, y cantidad de PVP/VA S-630 y Duro TAK 87-4098 en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo usada para preparar la matriz de polímero adhesivo.

Parte II: Ensayo de Sistemas de Administración Transdérmica en Ensayos de Flujo Transdérmico

Se realizaron ensayos de flujo transdérmico que miden el flujo de levonorgestrel como se ha descrito en el Ejemplo 1. El flujo transdérmico de levonorgestrel para cada una de las Formulaciones T a W se proporciona en la Tabla 13 que sigue a continuación. Los datos en la Tabla 13 muestran que cada uno de ácido levulínico y lactato de laurilo aumentan el flujo de levonorgestrel con respecto a la Formulación T de control (que no contenía ácido levulínico o lactato de laurilo). La Formulación V que contiene ácido levulínico y lactato de laurilo produjo el flujo más elevado de levonorgestrel de las Formulaciones T-W. La Proporción de Potenciación (ER) proporcionada en la Tabla 13 es una medida del aumento del flujo de cada formulación con respecto a la Formulación T de control. El ácido levulínico provocó un mayor aumento en el flujo de levonorgestrel que el lactato de laurilo.

TABLA 13 - FLUJO DE LEVONORGESTREL A PARTIR DE LAS FORMULACIONES T-W

Tiempo (hr)	Formulación (flujo de levonorgestrel en µg/cm ²)			
	T	U	V	W
0	0,00	0,00	0,00	0,00
23	1,40 ± 0,20	1,71 ± 0,19	2,25 ± 0,09	1,82 ± 0,22
48	2,75 ± 0,42	3,70 ± 0,44	4,62 ± 0,21	3,56 ± 0,47
76	4,11 ± 0,65	5,74 ± 0,74	6,69 ± 0,37	5,12 ± 0,68
120	5,90 ± 1,04	8,60 ± 1,24	9,47 ± 0,65	7,15 ± 1,06
166	7,92 ± 1,37	12,05 ± 1,79	12,73 ± 0,99	9,57 ± 1,27
ER a 120 hr	1,00	1,52	1,61	1,21

EJEMPLO 5 - PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA ADICIONALES QUE CONTIENEN LOS POTENCIADORES DE PENETRACIÓN ÁCIDO LEVULÍNICO, LACTATO DE LAURILO, Y/O MONOOLEATO DE GLICERILO

Los sistemas de administración transdérmica para la administración de levonorgestrel y etinil estradiol se prepararon y se sometieron a ensayo como se describe a continuación. La matriz de polímero adhesivo contenía ácido levulínico, lactato de laurilo, y/o monooleato de glicerilo.

Procedimiento Experimental

Parte I: Preparación de Sistemas de Administración Transdérmica

- 5 El PVP/VA S-630 (un copolímero termoplástico, soluble en agua de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en el que el copolímero contiene aproximadamente un 60 % de vinil pirrolidona y un 40 % de acetato de vinilo) se pesó y se transfirió en un frasco para medios de 100 ml dotado de una tapa. El etanol se pesó y se añadió al frasco para medios. La mezcla resultante se agitó con un agitador vorticial hasta que la solución era transparente. El Levonorgestrel se pesó y se añadió al frasco para medios. La mezcla resultante se mezcló de nuevo con un agitador vorticial hasta que la solución era transparente (~1-2 minutos). El Etil estradiol se pesó y se añadió al frasco para medios. La mezcla resultante se mezcló de nuevo con un agitador vorticial hasta que la solución era transparente (~1-2 minutos). A continuación, el potenciador o potenciadores de penetración (ácido levulínico, lactato de laurilo, y/o monooleato de glicerilo) se añadieron a la mezcla, y la mezcla resultante se mezcló con un agitador vorticial durante ~ 1-2 minutos. La mezcla era ligeramente turbia después de la mezcla durante esta etapa. Para cada una de las etapas mencionadas anteriormente, el frasco para medios se cerró con tapa a la vez que se realizaba la mezcla. A continuación, el polímero adhesivo comercializado por Henkel Corporation con el nombre comercial Duro-Tak 87-4098 (un copolímero de acrilato-acetato de vinilo) se añadió al frasco para medios. El frasco para medios se cerró con tapa a continuación usando una tapa con un agujero en el centro que permitía que el eje de una hélice de tres alas pasara a través del mismo. Usando un agitador elevado, los contenidos del frasco para medios se mezclaron a continuación durante 5 minutos (la tapa limitaba la evaporación durante este proceso). Después de completar la mezcla, la solución era transparente. A continuación, el frasco para medios se cerró completamente y se permitió que la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo resultante sedimentara durante una noche a temperatura ambiente (TA) para permitir que escapara a cualquier resto de aire atrapado.
- 25 El porcentaje de peso de los componentes en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo (es decir, antes de la etapa de fundido que se describe a continuación) para cada una de las Formulaciones A1 a E1 se proporciona en la Tabla 14 que sigue a continuación.

TABLA 14 - MEZCLA PREVIA DE MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES A1-E1

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)				
	A1	B1	C1	D1	E1
Lactato de laurilo	3	0	0	3	0
Ácido levulínico	1,5	1,5	0	1,5	1,5
Monooleato de glicerilo	0	1	0	0	1
Etanol	8	8	10,5	8	8
PVP/VA S-630	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Levonorgestrel	0,32	0,32	0,32	0	0
Etil estradiol	0,336	0,336	0,336	0	0
Duro TAK 87-4098	85,65	87,594	87,594	86,25	88,25

- 30 La mezcla previa de matriz de polímero adhesivo (5 ml) se fundió hasta un espesor de 400 µm sobre una lámina protectora (una lámina de poliéster siliconada comercializada con el nombre comercial Scotchpak 1022). La mezcla previa se secó durante 12 minutos a 40 °C en un horno de secado para producir una matriz de polímero adhesivo. Una vez que la matriz de polímero adhesivo se secó, se permitió que se equilibrara durante 10 minutos a temperatura ambiente. La matriz de polímero adhesivo que resulta de la Formulación A1 tenía un espesor de 126 µm. La matriz de polímero adhesivo que resulta de la Formulación B1 tenía un espesor de 130 µm.

- 40 La matriz de polímero adhesivo se laminó con una capa de soporte (una película de poli(tereftalato de etileno) comercializada con el nombre comercial Scotchpak 9732) con el lado del poliéster fijado al parche. El porcentaje de peso de los componentes en la matriz de polímero adhesivo de las Formulaciones A1 y B1 se proporciona en la Tabla 15 que sigue a continuación.

TABLA 15 - MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES A1 Y B1

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)	
	A1	B1
Lactato de laurilo	7,38	0
Ácido levulínico	3,47	3,64

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)	
	A1	B1
Monooleato de glicerilo	0	2,30
PVP/VA S-630*	3	3
Levonorgestrel	0,77	0,82
Etinil estradiol	0,82	0,87
Duro TAK 87-4098*	84,5	89,4

* Porcentaje en p/p calculado basándose en el peso total de la matriz de polímero adhesivo, cantidad de otros ingredientes en la matriz de polímero adhesivo, y cantidad de PVP/VA S-630 y Duro TAK 87-4098 en la mezcla previa de matriz de polímero adhesivo usada para preparar la matriz de polímero adhesivo.

Parte II: Ensayo de Sistemas de Administración Transdérmica en Ensayos de Flujo Transdérmico

5 Para someter a ensayo el flujo transdérmico de levonorgestrel y etinil estradiol a través de la barrera cutánea, se usaron celdas de difusión de Franz (FDC) tradicionales. Como sustrato se usó epidermis de piel de cadáver a través de todos los experimentos de flujo para *imitar* las condiciones *in vivo*.

10 La piel de cadáver humano intacta se adquirió en Allosource (Centennial, CO). Se tomaron dermatomos de piel con Allosource hasta un espesor de ~ 500 µm. Los criterios para el donante se limitaron a: raza: Blanca, edad: 30-70 años de edad, sitio del donante: muslo o torso posterior, causa de la muerte: sin enfermedades, cáncer, o quimioterapia que podrían comprometer la piel. Cuando se recibía la piel, se almacenaba a -20 °C hasta la mañana del estudio. A continuación, la piel se retiraba del congelador o si se permitía su descongelación a temperatura ambiente. Después de su descongelación de forma minuciosa, la piel se paraba por calor mediante flotamiento en un baño de agua a 60 °C durante 2 minutos, retirando la piel y a continuación separando la epidermis del tejido dérmico subyacente con una espátula. A continuación, la epidermis separada se secó con golpecitos, se aclaró con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se secó con golpecitos de nuevo.

15 A continuación, la epidermis se cortó en cuadrados de ~ 2 cm x 2 cm y se montó en FDC. Se usaron FDC con un volumen de receptor de 3,3 ml y 0,55 cm² de área de difusión. Los pocillos del receptor se llenaron con PBS isotónico a pH 7,4 que contenía NaN₃ al 0,1 % y hidroxipropil betaciclodextrina al 1 % (HPBCD). La HPBCD se añadió al fluido receptor para asegurar condiciones de sedimentación para los agentes activos durante todo el experimento. Una barra de agitación se añadió a cada pocillo de receptor. Antes de ensamblar la FDC, los parches de prototipo se punzaron a su tamaño usando un punzón de 5/8" de diámetro, se eliminó la lámina protectora y se fijó firmemente el parche en el centro de la pieza de piel. Una vez que el parche estaba en su lugar, los rebordes de la célula donante se revistieron con una fina perla de grasa al vacío y se centraron o sobre la pieza de piel. La grasa de vacío agarra la piel y permitió la facilidad de montaje de FDC. A continuación, las células donantes se alinearon sobre las células receptoras y las dos células se sujetaron juntas usando una pinta de sujeción. A continuación, las FDC se colocaron en calentadores de bloques secos en agitación. El fluido receptor se agitó continuamente y se mantuvo a 32 ± 0,5 °C durante todo el experimento. En diferentes momentos a través de un periodo de 7 días, se extrajeron alícuotas de muestra y el volumen de muestra se reemplazó con tampón recién preparado. Las muestras se analizaron a través de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Los valores de flujo de los agentes activos (es decir, levonorgestrel y que etinil estradiol) se calcularon a partir de las pendientes de cantidades acumulativas del fármaco en el compartimento del receptor frente al tiempo.

35 Resultados

40 El flujo transdérmico de levonorgestrel para las Formulaciones A1 y B1 se proporciona en la Figura 1. El flujo transdérmico de etinil estradiol para las Formulaciones A1 y B1 se proporciona en la Figura 2. Cada punto de datos en las Figuras 1 y 2 es un promedio de diez replicados sobre cada una de las tres pieles del donante para un total de treinta replicados por punto de datos.

Parte III: Ensayo de Estabilidad de Sistemas de Administración Transdérmica

45 Para analizar la estabilidad de los sistemas de administración transdérmica, se prepararon cinco parches para cada formulación (es decir, Formulaciones A1, B1, C1, D1, y E1) y se colocaron en cámaras de estabilidad a 25 °C / 60 % de humedad relativa. Las muestras de cada parche se analizaron al comienzo del experimento (es decir, T = 0) y después del almacenamiento durante 1 mes, 3 meses, y 6 meses para la cantidad de etinil estradiol, levonorgestrel, lactato de laurilo, monooleato de glicerilo, ácido levulínico, e impurezas con respecto a to etinil estradiol y levonorgestrel. El símbolo "N/A" indica no aplicable. Los resultados del estudio de estabilidad se proporcionan en las Tablas 16-21.

TABLA 16 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE ETINIL ESTRADIOL (EE)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de EE (con respecto al inicial) (%)			
		T = 0	1 mes	3 meses	6 meses
A1	0,8197 (\pm 0,039)	100 (\pm 4,72)	101,12 (\pm 3,30)	103,10 (\pm 6,81)	106,91 (\pm 5,87)
B1	0,8701 (\pm 0,015)	100 (\pm 1,70)	97,92 (\pm 0,763)	98,89 (\pm 0,681)	98,77 (\pm 0,56)
C1	0,962 (\pm 0,023)	100 (\pm 2,36)	99,74 (\pm 2,12)	100,46 (\pm 4,21)	101,21 (\pm 2,96)
D1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D
E1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D

TABLA 17 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE LEVONORGESTREL (LN)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de EE (con respecto al inicial) (%)			
		T = 0	1 mes	3 meses	6 meses
A1	0,7715 (\pm 0,033)	100 (\pm 4,25)	100,89 (\pm 3,29)	102,57 (\pm 6,74)	104,10 (\pm 5,91)
B1	0,8157 (\pm 0,012)	100 (\pm 1,52)	97,83 (\pm 0,72)	98,27 (\pm 0,75)	96,19 (\pm 0,34)
C1	0,907 (\pm 0,022)	100 (\pm 2,39)	99,99 (\pm 1,47)	100,55 (\pm 3,54)	99,63 (\pm 2,08)
D1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D
E1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D

5

TABLA 18 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE LACTATO DE LAURILO (LL)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de LL (con respecto al inicial) (%)			
		T = 0	1 mes	3 meses	6 meses
A1	7,377 (\pm 0,263)	100 (\pm 3,56)	104,28 (\pm 2,38)	102,72 (\pm 5,18)	101,00 (\pm 5,50)
B1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D
C1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D
D1	7,279 (\pm 0,287)	100 (\pm 3,94)	99,92 (\pm 4,39)	99,19 (\pm 4,00)	92,81 (\pm 4,35)
E1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D

TABLA 19 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE MONOLEATO DE GLICERILO (GM)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de GM (con respecto al inicial) (%)			
		T = 0	1 mes	3 meses	6 meses
A1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D
B1	2,305 (\pm 0,038)	100 (\pm 1,65)	103,56 (\pm 4,27)	97,07 (\pm 0,87)	100,96 (\pm 0,86)
C1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D
D1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D
E1	2,635 (\pm 0,060)	100 (\pm 2,29)	102,87 (\pm 2,09)	100,48 (\pm 0,79)	98,92 (\pm 3,38)

TABLA 20 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE ÁCIDO LEVLÍNICO (LA)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de LA (con respecto al inicial) (%)			
		T = 0	1 mes	3 meses	6 meses
A1	3,472 (\pm 0,159)	100 (\pm 4,58)	104,82 (\pm 3,62)	108,79 (\pm 6,29)	106,09 (\pm 5,38)
B1	3,644 (\pm 0,065)	100 (\pm 1,78)	102,07 (\pm 1,07)	105,49 (\pm 2,03)	100,85 (\pm 0,82)
C1	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D	N/D
D1	3,596 (\pm 0,170)	100 (\pm 4,73)	104,09 (\pm 1,90)	104,83 (\pm 8,05)	98,83 (\pm 5,93)
E1	3,928 (\pm 0,112)	100 (\pm 2,85)	101,73 (\pm 3,58)	105,99 (\pm 1,53)	101,69 (\pm 0,81)

10

TABLA 21- PORCENTAJE DE IMPUREZAS CON RESPECTO A ETINIL ESTRADIOL (EE) Y LEVONORGESTREL (LN)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de LA (con respecto al inicial) (%)			
		T = 0	1 mes	3 meses	6 meses
A1	0,482 (\pm 0,024)	0,482 (\pm 4,94)	0,345 (\pm 32,24)	0,395 (\pm 39,20)	0,550 (\pm 6,02)
B1	0,619 (\pm 0,161)	0,619 (\pm 26,01)	0,282 (\pm 22,33)	0,495 (\pm 4,48)	0,533 (\pm 20,55)
C1	0,567 (\pm 0,027)	0,567 (\pm 4,68)	0,220 (\pm 39,65)	0,450 (\pm 1,20)	0,33 (\pm 24,35)
D1	0,000 (\pm 0,000)	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D
E1	0,000 (\pm 0,000)	0,000 (\pm 0,000)	N/D	N/D	N/D

5 **EJEMPLO 6 - PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA ADICIONALES QUE CONTIENEN LOS POTENCIADORES DE PENETRACIÓN ÁCIDO LEVULÍNICO, LACTATO DE LAURILO, MONOOLEATO DE GLICERILO, Y/O MIRISTATO DE ISOPROPILO**

10 Los sistemas de administración transdérmica para administración de levonorgestrel y etinil estradiol se prepararon y se sometieron a ensayo para estabilidad como se ha descrito en el Ejemplo 5, excepto porque (i) la matriz de polímero adhesivo contenía ácido levulínico, lactato de laurilo, monooleato de glicerilo, y/o miristato de isopropilo, y (ii) la mezcla previa de la matriz de polímero adhesivo hundido hasta un espesor de 700 μ m en la lámina protectora.

15 El porcentaje de peso de los componentes en la mezcla previa de la matriz de polímero adhesivo (es decir, antes del fundido) para cada una de las Formulaciones F1 a K1 se proporciona en la Tabla 22 que sigue a continuación.

TABLA 22 - MEZCLA PREVIA DE MATRIZ DE POLÍMERO ADHESIVO PARA LAS FORMULACIONES A-I

Ingrediente	Formulación (ingrediente en % en p/p)					
	F1	G1	H1	I1	J1	K1
Lactato de laurilo	3	3	0	0	0	0
Ácido levulínico	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propilenglicol	5	0	0	0	0	0
Dipropilenglicol	0	2,5	0	0	0	0
Monooleato de glicerilo	0	0	1	1	0,2	0
Miristato de Isopropilo	0	0	0	0	3	3
Etanol	8	8	8	8	8	8
PVP/VA S-630	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Levonorgestrel	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Etinil estradiol	0,336	0,336	0,336	0,336	0,336	0,336
Vitamina E	0	0	0,04	0	0	0
Palmitato de ascorbilo	0	0	0	0,04	0	0
Duro TAK 87-4098	80,594	83,094	87,554	87,554	85,394	85,594

Parte II: Ensayo de Estabilidad de Sistemas de Administración Transdérmica

20 Para analizar la estabilidad de los sistemas de administración transdérmica, se prepararon cinco parches para cada formulación (es decir, Formulaciones F1, G1, H1, I1, J1, y K1) y se colocaron en cámaras de estabilidad a 25 °C / 60 % de humedad relativa. Las muestras de cada parche se analizaron al comienzo del experimento (es decir, T = 0) y después de su almacenamiento durante 1 mes y 3 meses para la cantidad de etinil estradiol, levonorgestrel, lactato de laurilo, monooleato de glicerilo, ácido levulínico, impurezas con respecto a etinil estradiol y levonorgestrel. El

25 símbolo "N/A" indica no aplicable. Los resultados del estudio de estabilidad se proporcionan en las Tablas 23-28.

TABLA 23 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE ETINIL ESTRADIOL (EE)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de EE (con respecto al inicial) (%)		
		T = 0	1 mes	3 meses
F1	0,817 (\pm 0,008)	100 (\pm 0,95)	97,96 (\pm 1,02)	94,86 (\pm 2,01)
G1	0,82 (\pm 0,008)	100 (\pm 0,95)	98,81 (\pm 3,84)	96,08 (\pm 0,11)
H1	0,835 (\pm 0,009)	100 (\pm 1,04)	100,3 (\pm 0,3)	96,7 (\pm 0,23)
I1	0,851 (\pm 0,004)	100 (\pm 0,47)	97,19 (\pm 1,83)	94,44 (\pm 0,13)
J1	0,838 (\pm 0,001)	100 (\pm 0,16)	98,86 (\pm 0,62)	96,41 (\pm 0,63)
K1	0,826 (\pm 0,001)	100 (\pm 0,16)	98,31 (\pm 0,2)	95,89 (\pm 0,28)

TABLA 24 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE LEVONORGESTREL (LN)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de LN (con respecto al inicial) (%)		
		T = 0	1 mes	3 meses
F1	0,766 (\pm 0,008)	100 (\pm 0,99)	98,2 (\pm 0,87)	98,46 (\pm 1,53)
G1	0,746 (\pm 0,006)	100 (\pm 0,83)	98,58 (\pm 3,79)	99,01 (\pm 0,1)
H1	0,775 (\pm 0,007)	100 (\pm 0,94)	100,4 (\pm 0,24)	99,63 (\pm 0,22)
I1	0,786 (\pm 0,003)	100 (\pm 0,35)	97,44 (\pm 1,92)	96,81 (\pm 0,37)
J1	0,775 (\pm 0,002)	100 (\pm 0,2)	98,46 (\pm 0,42)	99,96 (\pm 0,98)
K1	0,769 (\pm 0,001)	100 (\pm 0,07)	98,24 (\pm 0,11)	99,62 (\pm 0,38)

5

TABLA 25 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE LACTATO DE LAURILO (LL)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de LL (con respecto al inicial) (%)		
		T = 0	1 mes	3 meses
F1	7,27 (\pm 0,06)	100 (\pm 0,8)	94,65 (\pm 0,9)	98,9 (\pm 2,28)
G1	7,1 (\pm 0,07)	100 (\pm 1,06)	96,11 (\pm 3,76)	100,46 (\pm 0,4)
H1	NA	NA	NA	NA
I1	NA	NA	NA	NA
J1	NA	NA	NA	NA
K1	NA	NA	NA	NA

TABLA 26 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE MONOLEATO DE GLICERILO (GM)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de GM (con respecto al inicial) (%)		
		T = 0	1 mes	3 meses
F1	NA	NA	NA	NA
G1	NA	NA	NA	NA
H1	2,49 (\pm 0,03)	100 (\pm 1,18)	104,28 (\pm 0,94)	101,49 (\pm 1,68)
I1	2,55 (\pm 0,05)	100 (\pm 2,13)	101,33 (\pm 1,39)	101,11 (\pm 2,21)
J1	0,56 (\pm 0)	100 (\pm 0,43)	101,82 (\pm 1,24)	108,34 (\pm 1,51)
K1	NA	NA	NA	NA

TABLA 27 - PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DE ÁCIDO LEVULÍNICO (LA)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de LA (con respecto al inicial) (%)		
		T = 0	1 mes	3 meses
F1	3,66 (\pm 0,09)	100 (\pm 2,42)	96,6 (\pm 1,55)	91,48 (\pm 3,21)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Recuperación de LA (con respecto al inicial) (%)		
		T = 0	1 mes	3 meses
G1	3,65 (\pm 0,03)	100 (\pm 0,89)	99,26 (\pm 2,74)	98,56 (\pm 0,86)
H1	3,7 (\pm 0,07)	100 (\pm 1,92)	101,54 (\pm 0,66)	98,62 (\pm 0,17)
I1	4,28 (\pm 0,03)	100 (\pm 0,63)	98,95 (\pm 2,38)	96,57 (\pm 2,13)
J1	3,86 (\pm 0,03)	100 (\pm 0,73)	99,81 (\pm 1,97)	100,47 (\pm 1,34)
K1	3,65 (\pm 0,02)	100 (\pm 0,59)	99,44 (\pm 2,49)	97,96 (\pm 1,48)

TABLA 28 - PORCENTAJE DE IMPUREZAS CON RESPECTO A ETINIL ESTRADIOL (EE) Y LEVONORGESTREL (LN)

Formulación	Porcentaje a T = 0 (\pm DT) (%)	Porcentaje de Impurezas con Respecto a EE y LN (%)		
		T = 0	1 mes	3 meses
F1	0,42 (\pm 0,05)	0,42 (\pm 11,65)	0,45 (\pm 4,11)	0,54 (\pm 1,11)
G1	0,42 (\pm 0,02)	0,42 (\pm 3,61)	0,43 (\pm 8,83)	0,57 (\pm 0,9)
H1	0,41 (\pm 0,01)	0,41 (\pm 3,27)	0,72 (\pm 4,76)	0,74 (\pm 3,11)
I1	0,4 (\pm 0,01)	0,4 (\pm 1,67)	0,18 (\pm 21,66)	1,32 (\pm 1,75)
J1	0,41 (\pm 0,03)	0,41 (\pm 6,55)	0,4 (\pm 7,66)	0,59 (\pm 7,12)
K1	0,43 (\pm 0,02)	0,43 (\pm 4,95)	0,38 (\pm 6,49)	0,46 (\pm 1,77)

5 EQUIVALENTES

Las realizaciones mencionadas anteriormente se deben considerar en todos los aspectos ilustrativas en lugar de limitantes de la invención que se describe en el presente documento. Por lo tanto, el alcance de la invención está indicado en las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción mencionada anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:
- 10 a. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 b. de un 0,5 % (p/p) a un 10 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo y lactato de laurilo;
- en el que la proporción de porcentaje en peso del primer potenciador de penetración con respecto al segundo potenciador de penetración en la matriz de polímero adhesivo está en el intervalo de 2:1 a 1:3,
- c. al menos un 55 % (p/p) de un polímero adhesivo;
- d. de un 2 % (p/p) a un 8 % (p/p) de un agente humectante;
- e. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de levonorgestrel; y
- f. de un 0,6 % (p/p) a un 1,0 % (p/p) de etinil estradiol.
2. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que el primer potenciador de penetración es ácido levulínico.
- 20 3. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1 o 2, en el que el segundo potenciador de penetración es monooleato de glicerilo.
4. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 1 o 2, en el que el segundo potenciador de penetración es lactato de laurilo.
- 25 5. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende de un 3 % (p/p) a un 5 % (p/p) del primer potenciador de penetración.
- 30 6. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado adicionalmente por uno de los siguientes:
- (a) la matriz de polímero adhesivo comprende de un 3,5 % (p/p) a un 4,0 % (p/p) del primer potenciador de penetración;
- 35 (b) la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,0 % (p/p) a un 3,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración;
- (c) la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,25 % (p/p) a un 2,75 % (p/p) del segundo potenciador de penetración; o
- (d) la matriz de polímero adhesivo comprende de un 7,0 % (p/p) a un 8,0 % (p/p) del segundo potenciador de penetración.
- 40 7. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el polímero adhesivo es un copolímero de poliacrilato.
- 45 8. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polímero adhesivo es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo.
9. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende de un 80 % (p/p) a un 92 % (p/p) de polímero adhesivo.
- 50 10. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el agente humectante comprende un copolímero de polivinilpirrolidona.
11. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el agente humectante es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, teniendo dicho copolímero un peso molecular medio en peso de 30.000 g/mol a 50.000 g/mol.
- 55 12. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende de un 2,75 % (p/p) a un 3,75 % (p/p) de agente humectante.
- 60 13. Un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:
- a. de un 3,5 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un primer potenciador de penetración seleccionado entre el grupo que consiste en ácido levulínico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 65 b. de un 2,2 % (p/p) a un 2,8 % (p/p) de un segundo potenciador de penetración que es monooleato de glicerilo;
- c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-

etilhexilo y acetato de vinilo;

d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;

e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y

f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

5

14. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 13, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

a. un 3,6 % (p/p) de ácido levulínico;

b. un 2,3 % (p/p) de monooleato de glicerilo;

c. de un 86 % (p/p) a un 90 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo;

d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;

e. un 0,8 % de levonorgestrel; y

f. un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

10

15

15. Un sistema de administración transdérmica, que comprende una capa de soporte fijada a una matriz de polímero adhesivo, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

a. de un 3,2 % (p/p) a un 3,7 % (p/p) de ácido levulínico;

b. de un 6 % (p/p) a un 9 % (p/p) de lactato de laurilo;

c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;

d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;

e. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de levonorgestrel; y

f. de un 0,7 % (p/p) a un 0,9 % (p/p) de etinil estradiol.

20

25

16. El sistema de administración transdérmica de la reivindicación 15, en el que la matriz de polímero adhesivo comprende:

a. un 3,5 % (p/p) de ácido levulínico;

b. un 7 % (p/p) de lactato de laurilo;

c. de un 80 % (p/p) a un 88 % (p/p) de un polímero adhesivo que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo;

d. de un 2 % (p/p) a un 4 % (p/p) de un agente humectante que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;

e. un 0,8 % (p/p) de levonorgestrel; y

f. un 0,8 % (p/p) de etinil estradiol.

30

35

17. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, formulado para la administración de etinil estradiol y levonorgestrel, en el que el etinil estradiol se administra por vía transdérmica a una tasa de 5 µg a 25 µg al día durante un periodo de siete días, y el levonorgestrel se administra por vía transdérmica a una tasa de 25 µg a 35 µg al día durante un periodo de siete días.

40

18. El sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, formulado para la administración de etinil estradiol y levonorgestrel, en el que el etinil estradiol se administra por vía transdérmica a una tasa de 10 µg a 20 µg al día durante un periodo de siete días, y el levonorgestrel se administra por vía transdérmica a una tasa de 30 µg al día durante un periodo de siete días.

45

19. Un sistema de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso para controlar la fertilidad en un sujeto hembra, en el que opcionalmente el sistema de administración transdérmica se reemplaza una vez cada semana durante al menos tres semanas sucesivas.

50

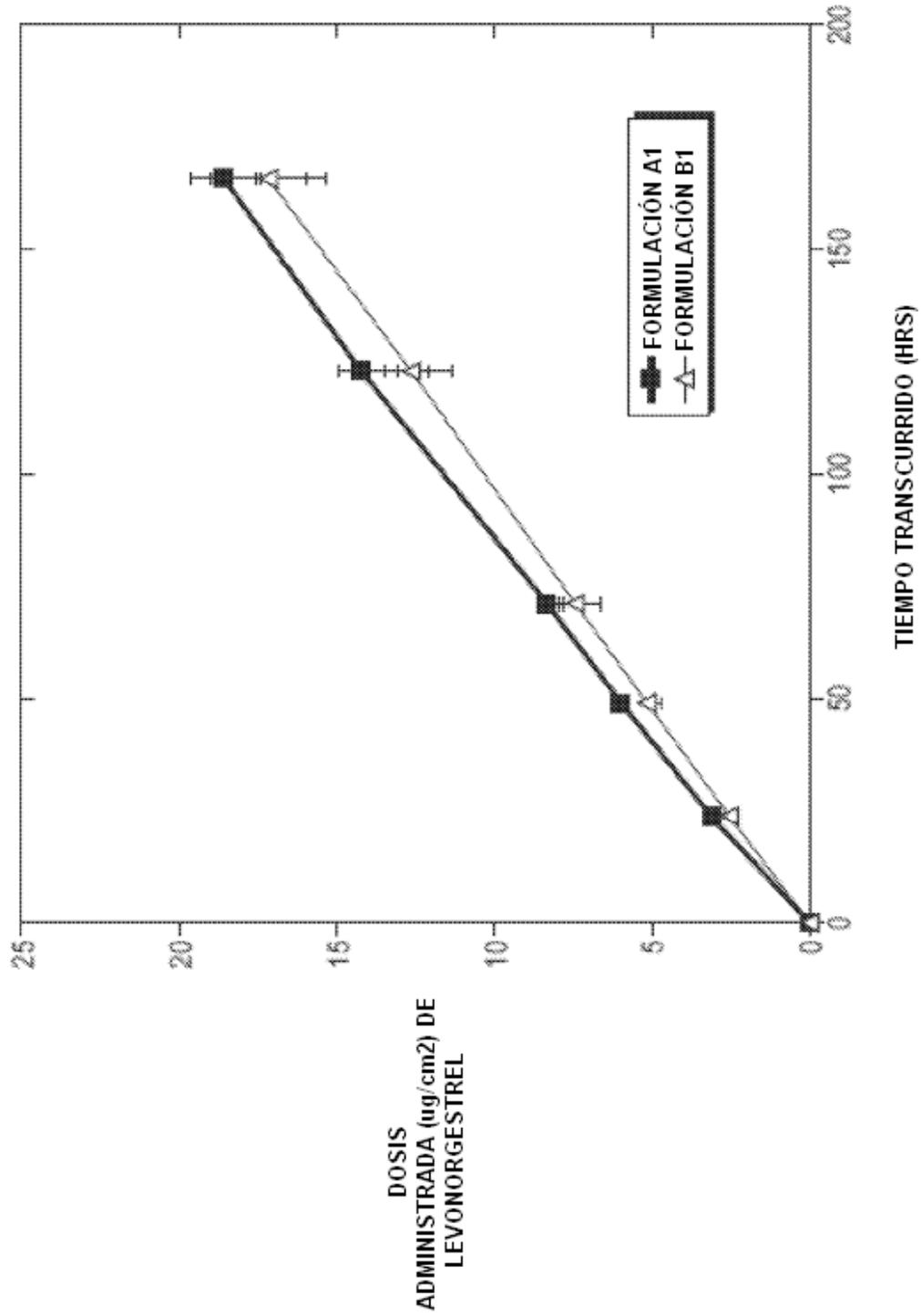


FIG. 1

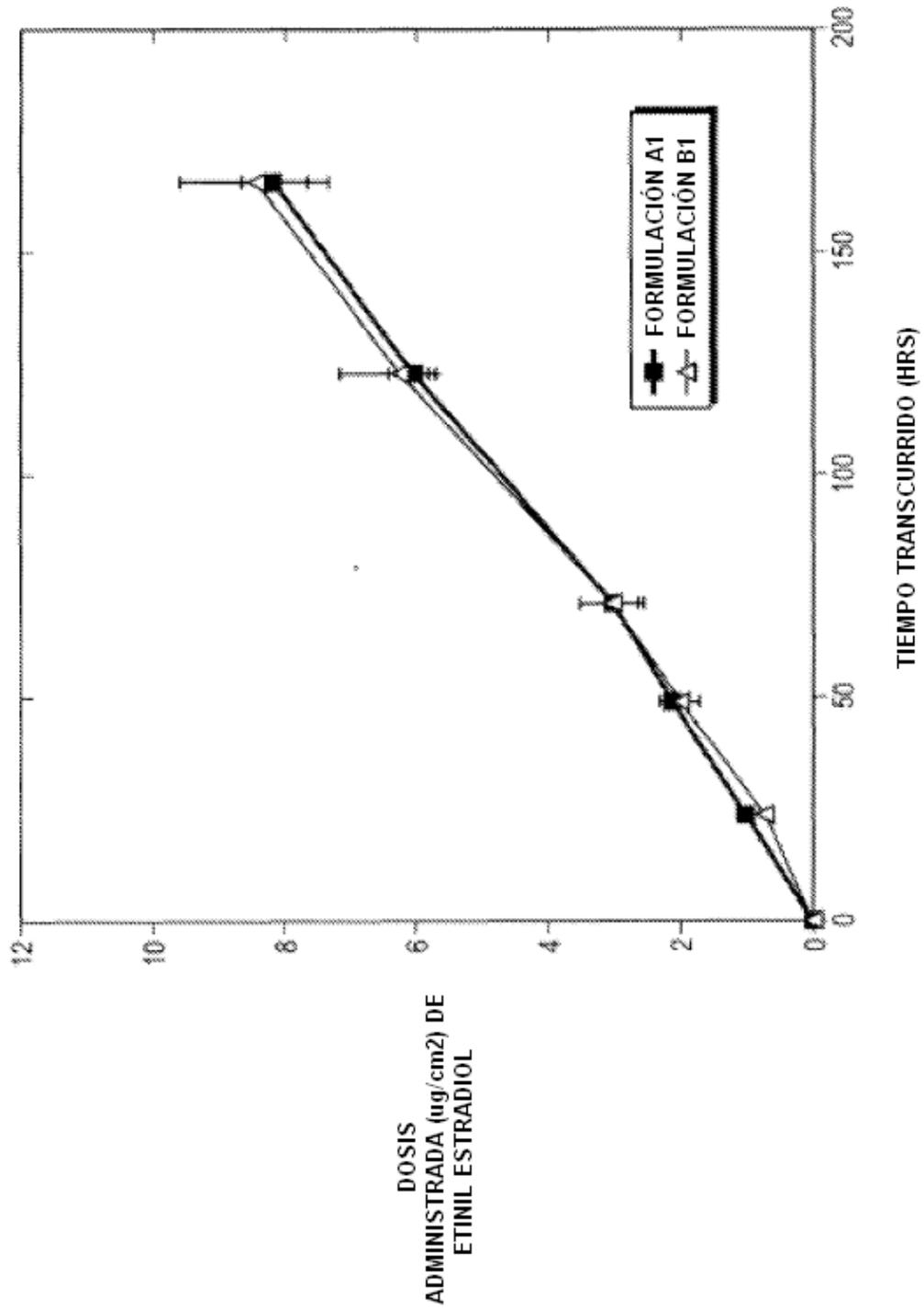


FIG. 2