

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 334**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2011 PCT/EP2011/065261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO2012031999**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2011 E 11757811 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2613772**

54 Título: **Parches transdérmicos de dosificación baja con liberación elevada de fármaco**

30 Prioridad:

22.02.2011 EP 11155469

06.09.2010 EP 10175498

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

16.06.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**TEREBESI, ILDIKO;
ZURTH, CHRISTIAN y
ULBRICH, HANNES-FRIEDRICH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 334 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

Parches transdérmicos de dosificación baja con liberación elevada de fármaco

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con el campo de las técnicas de formulación farmacéutica. La invención proporciona una composición farmacéutica de dosificación baja para la administración transdérmica de hormonas, preferentemente un progestágeno, tal como, por ejemplo, un gestodeno, y un estrógeno, preferentemente etinilestradiol, de tal manera que se obtienen perfiles de concentración en plasma que sean efectivos para inhibir la ovulación en una mujer.

Antecedentes

- 10 La administración transdérmica de estrógenos y progestágenos como anticonceptivos es un concepto conocido (Sitruk-Ware, "Transdermal application of steroidal hormones for contraception", *J. Steroidal Biochem. Molecul. Biol.*, Volumen 53, páginas 247-2511). Se sabe también que, en general, los estrógenos y los progestágenos ofrecen una penetración pobre a través de la piel, y debido a eso, en los sistemas transdérmicos es frecuente incorporar agentes con un efecto potenciador de la penetración a través de la piel.

- 15 ORTHO EVRA® es el primer parche anticonceptivo transdérmico que fue aprobado por las Autoridades de comercialización. Fue lanzado por primera vez en los EE.UU. en el 2002. ORTHO EVRA® es un sistema anticonceptivo transdérmico para uso una vez a la semana cuyo tamaño es de 20 cm² y comprende 6 mg norelgestromina y 0,75 mg de etinilestradiol.

- 20 ORTHO EVRA® es un parche anticonceptivo transdérmico delgado, de tipo matriz, que consiste de tres capas. La capa de soporte está compuesta por una película delgada de color beige que consiste de una capa externa de polietileno pigmentada de baja densidad y una capa interna de poliéster. Proporciona soporte estructural y protege a la capa adhesiva media contra el entorno. La capa media contiene un adhesivo de poliisobutileno/polibuteno, crospovidona, una tela de poliéster no tejida y lactato de laurilo como componentes inactivos. Los componentes activos en esta capa son las hormonas, norelgestromina y etinilestradiol. La tercera capa es el revestimiento de liberación, que protege a la capa adhesiva durante el almacenamiento y que es removida justo antes de la aplicación. Es una película transparente de tereftalato de polietileno (PET) con un recubrimiento de polidimetilsiloxano sobre el lado que está en contacto con la capa media adhesiva.

- 25 AG200-15, el principal parche anticonceptivo desarrollado por Agile Therapeutics, se encuentra actualmente bajo investigación en un estudio en Fase 3 para evaluar la eficacia y la seguridad. AG200-15 está diseñado para administrar eficazmente 25–30 µg de estrógeno (etinilestradiol) y 100–120 µg de levonorgestrel en un régimen semanal durante 21 días. El parche se aplica una vez a la semana durante tres semanas, seguido de una semana sin parche.

En el mercado aún no hay un parche anticonceptivo transdérmico que comprende gestodeno en combinación con un estrógeno.

- 35 Sin embargo, existen numerosas publicaciones que describen composiciones para la administración transdérmica de gestodeno.

El propio gestodeno es un progestágeno sintético activo por vía oral conocido con un perfil de actividad tipo progesterona (véase, la patente de Estados Unidos N.º 4.081.537). Se usa como un anticonceptivo oral en combinación con determinados estrógenos.

- 40 El documento US 5.512,292 se refiere a composiciones que comprenden una cantidad eficaz como anticonceptivo de gestodeno y un estrógeno, tal como, por ejemplo, etinilestradiol, junto con un potenciador de la permeación apropiado. La cantidad del estrógeno que se coadministra se mantiene en una proporción constante y efectiva como anticonceptivo mientras que la cantidad de gestodeno que se coadministra varía dependiendo de la fase del ciclo menstrual.

- 45 En el documento US 5.376.377 se muestran estudios comparables entre sistemas transdérmicos con y sin potenciadores de la penetración. Dichos estudios incluyen una capa adhesiva de acrilato de vinilo de etileno y gestodeno y un estrógeno (etinilestradiol) como ingredientes activos. Los resultados del estudio indican la necesidad de incorporar potenciadores de la penetración en la capa adhesiva como para lograr cantidades efectivas como anticonceptivo. Se obtuvieron niveles en plasma máximos de aproximadamente 0,8 ng/ml.

- 50 La publicación WO 90/04397 también divulga ejemplos de composiciones para la administración transdérmica de gestodeno, opcionalmente en combinación con un estrógeno, tal como, por ejemplo, etinilestradiol, donde la composición puede comprender además un potenciador de la penetración, tal como, por ejemplo, 1,2-propanodiol o miristato de isopropilo. Se mencionan diversos polímeros como capa adhesiva. Se divulgan específicamente ejemplos de polímeros polares (poliacrilatos y siliconas) en combinación con un potenciador de la penetración. Los

niveles en plasma de gestodeno resultantes bajo condiciones de estado estacionario fueron de aproximadamente 250 a 337 pg/ml.

En el documento US 6.521.250 se divulga una capa adhesiva que comprende una mezcla de copolímero de bloque estireno-isopreno y una resina ácida hidrogenada o sus derivados, donde la cantidad de la resina comprende un 55-92 %. Una capa adhesiva con esas características parece apropiada para la administración transdérmica de estradiol en combinación con un progestágeno porque dichos sistemas tienen un correcto contacto adhesivo con la piel para una aplicación a largo plazo e impiden la cristalización de las hormonas. El documento US 5.904.931 se refiere a sistemas terapéuticos transdérmicos que contienen un esteroide en la capa que contiene fármaco (tal como, gestodeno) y dimetilisorbida. Esta última mejora la solubilidad del esteroide en la capa que contiene fármaco. La concentración de gestodeno en la capa que contiene fármaco puede variar de 1-40 % en peso de la capa y la capa que contiene fármaco puede consistir de adhesivos, tal como, por ejemplo, poliacrilatos, siliconas, copolímeros de estireno-butadieno y poliisobutilenos. Los polímeros polares, tal como, por ejemplo, poliacrilatos, son especialmente apropiados.

El documento DE 199 06 152 se refiere a un sistema de administración transdérmica de fármacos en el que el gestodeno está incluido en un polímero polar, tal como polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, antes de agregarlo a un polímero adhesivo, tal como, poliisobutileno. Por lo tanto, dicho sistema de administración transdérmica de fármaco es un sistema bifásico y la capa que contiene fármaco no es transparente debido al contenido de polímeros polares, que al exponerse al agua, ocasionan la aparición de puntos blancos lechosos. La cantidad de gestodeno en la capa que contiene fármaco es de 5,1 % en peso de la capa que contiene fármaco.

En el documento WO 02145701 se describe un TTS (Sistema terapéutico transdérmico) que es apropiado para esteroides (gestodeno). El gestodeno se puede incorporar a la capa adhesiva en una cantidad sustancialmente de saturación o cercana o aún superior a la misma con respecto a su concentración en la composición del vehículo más que sustancialmente de subsaturación. Preferentemente, la cantidad del esteroide es de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 6 % en peso, en base al peso seco del total de composición de vehículo. La capa adhesiva puede incluir todos los polímeros no tóxicos naturales y sintéticos conocidos y que sean apropiados para su uso en sistemas transdérmicos, por ejemplo poliacrilatos, polisiloxanos, poliisobutilenos, copolímeros de bloques de estireno y similares.

En el documento WO 92/07590 se divulgan composiciones con potenciadores de la penetración para la administración transdérmica de gestodeno y un estrógeno de manera de conseguir niveles plasmáticos máximos de gestodeno de aproximadamente 0,9 ng/ml. Las cantidades de estrógeno y de gestodeno descritas en el dispositivo terapéutico, y que se requieren para lograr un efecto anticonceptivo, dependen de muchos factores, tales como la dosificación mínima necesaria de cada fármaco; la permeabilidad de la matriz, de la capa adhesiva y de la membrana de control de velocidad de liberación, si estuviera presente; y el período de tiempo por el cual el dispositivo permanecerá fijo a la piel.

Dado que los fármacos se van a liberar sobre un período de más de un día, de hecho no existe un límite superior para las cantidades máximas de los fármacos presentes en el dispositivo. La cantidad mínima de cada fármaco se determina por el requerimiento que debe haber una cantidad suficiente de fármaco en el dispositivo como para mantener la velocidad de liberación deseada sobre el período de aplicación dado.

En el documento WO 92/07590 no se mencionan las cantidades o los reintervalos de las cantidades de los fármacos.

Hasta el presente, no se conoce claramente la cantidad mínima de cada fármaco, es decir gestodeno y estrógeno, necesaria para mantener la velocidad de liberación deseada sobre un período de administración definido.

En el documento EP 1 541 137 se describen composiciones farmacéuticas para una administración transdérmica que comprenden una capa que contiene fármaco que comprende gestodeno o un éster del mismo y un vehículo seleccionado del grupo que consiste de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno y mezclas de los mismos, en donde la capa que contiene fármaco tiene una solubilidad para dicho gestodeno no superior al 3 % en peso de la capa que contiene fármaco y en el que la cantidad de gestodeno o un éster del mismo varía en un intervalo entre 0,5 y 3 % en peso de la capa que contiene fármaco.

Los niveles plasmáticos del fármaco gestodeno después de la aplicación de una composición que es un parche de 10 cm² que comprende 0,9 mg de etinilestradiol y 1,9 mg de gestodeno es de 2082 pg/ml (C_{máx}), en tanto un parche de 10 cm² que comprende 0,67 mg de etinilestradiol y 1,33 mg de gestodeno alcanza 1995 pg/ml (C_{máx}) cuando se aplica como una dosis única.

En el documento EP 1 541 137 también se demuestra que una capa que contiene fármaco que es de un polímero polar (poliacrilato) requiere una concentración de gestodeno del 3,9 % en peso de dicha capa para conseguir la velocidad de liberación elevada que se desea. Además, se muestra que es posible lograr esta velocidad de liberación elevada con una concentración del 1,9 % en peso de gestodeno en una capa que contiene fármaco que

comprende un polímero menos polar, tal como poliisobutileno.

Incluso en el documento EP 1 541 137 no se divulga la cantidad mínima de cada fármaco, es decir gestodeno y etinilestradiol, para mantener la velocidad de liberación deseada sobre un período de administración definido.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones formuladas adecuadamente para una administración transdérmica de hormonas, de modo tal que se obtienen niveles de anticonceptivo efectivos. Las hormonas reales son gestodeno y etinilestradiol. Los sistemas transdérmicos proporcionados comprenden una cantidad limitada de ingredientes. Por ejemplo, no se requieren potenciadores de la penetración ni potenciadores de la permeación para conseguir una velocidad de liberación elevada y niveles en plasma efectivos para uso terapéutico.

10 Por tanto, los presentes inventores han encontrado, al contrario de lo esperado, que el uso de una cantidad menor pero constante de etinilestradiol en combinación con cantidades variables de gestodeno en un parche transdérmico da como resultado velocidades de liberación diarias crecientes de etinilestradiol en correlación directa con cantidades decrecientes de gestodeno dentro de una serie de cantidad constante de etinilestradiol en combinación con cantidades decrecientes de gestodeno. También se incrementó el gestodeno con relación a su concentración en la formulación. Esto dio como resultado niveles plasmáticos mayores de etinilestradiol y niveles plasmáticos casi constantes de gestodeno para formulaciones específicas con un contenido constante de etinilestradiol y un contenido menor de gestodeno.

20 Habitualmente se sabe que la solubilidad de la hormona esteroide (es decir, gestodeno) es crítica para obtener exitosamente niveles terapéuticamente eficaces de una hormona en la sangre. También se sabe que las capas adhesivas que contienen fármaco que son del tipo de polímeros menos polares, como por ejemplo poliisobutileno, de manera preferencial frente a los poliacrilatos, son mejores para lograr valores elevados de AUC en plasma (EP 1.541.137, ejemplo 4).

25 Se ha descubierto que los sistemas terapéuticos transdérmicos con capas que contienen fármacos, que contienen preferentemente un polímero no polar, tal como poliisobutileno, y caracterizados por tener una solubilidad limitada con respecto al gestodeno de no más del 3 % en peso, tienen una gran velocidad de liberación de gestodeno a pesar de que la carga real de gestodeno en la capa que contiene fármaco es baja.

30 Por ello, un objeto de la invención era proporcionar composiciones transdérmicas que comprenden cantidades bajas de gestodeno y etinilestradiol en una matriz adhesiva que contiene poliisobutileno con suficientes velocidades de liberación de fármaco como para lograr un nivel en plasma terapéuticamente eficaz, es decir para inhibir la ovulación en mujeres saludables.

35 Esto se logra con una composición transdérmica innovadora que comprende etinilestradiol en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso de la capa que contiene fármaco en una matriz adhesiva que contiene poliisobutileno con cantidades variables de gestodeno. También hay gestodeno en la matriz adhesiva que contiene poliisobutileno en una cantidad de entre aproximadamente 0,4 y 1,95 % en peso de la capa que contiene fármaco, preferentemente de entre aproximadamente 0,9 y 1,5 % en peso de la capa que contiene fármaco.

Esto significa que la composición transdérmica innovadora permite administrar etinilestradiol con mayores velocidades de liberación mediante el uso de una cantidad constante de etinilestradiol y cantidades menores de gestodeno.

40 La presente invención es una selección del documento EP 1 5141 137 que divulga composiciones para una administración transdérmica con cantidades de gestodeno de entre aproximadamente 0,5 y 3 % en peso de la capa que contiene fármaco, preferentemente entre 1 y 2 % en peso de la capa que contiene fármaco.

45 En el documento EP 1 5141 137 se divulga que la composición opcionalmente puede comprender un estrógeno. El estrógeno está presente en cantidades de entre aproximadamente 0,5 y 10 % en peso de la capa que contiene fármaco, preferentemente entre 0,75 y 5 % en peso de la capa que contiene fármaco, más preferentemente entre 1 y 3 % en peso de la capa que contiene fármaco y más preferentemente aún entre 1 y 2 % en peso de la capa que contiene fármaco.

50 Según el documento EP 1 5141 137, el término "estrógeno" incluye tanto el 17 β -estradiol natural como los derivados de estrógenos semisintéticos, tal como, por ejemplo, ésteres de estrógenos naturales y estrógenos 17-alquilados. Los ésteres semisintéticos de estrógenos naturales incluyen por ejemplo enantato de 17 β -estradiol, estradiol-17 β -valerato, benzoato de 17 β -estradiol, undecanoato de 17 β -estradiol, estradiol-16,17-hemisuccinato o cipronato de 17 β -estradiol. Los ejemplos de estrógenos 17-alquilados son etinilestradiol, 3-isopropilsulfonato de etinilestradiol, quínestrol, mestranol o metilestradiol. El término "estrógeno" también puede incluir un compuesto no esteroide con actividad estrogénica, tal como, por ejemplo, dietilestilbestrol, dienestrol, clomifeno, clorotrianeseno o ciclofenilo. En una forma de realización preferida, el estrógeno es etinilestradiol.

55

En el documento EP 1 5141 137 se divulga que gestodeno y, opcionalmente, el estrógeno está presentes en un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno y mezclas de los mismos.

5 Después de la administración del sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención que comprende cantidades bajas de gestodeno definidas previamente en combinación con cantidades bajas y constantes de etinilestradiol, se observaron niveles plasmáticos de gestodeno de la cantidad de fármaco liberada a partir de la capa que contiene fármaco que sorprendentemente se encuentran casi en el mismo intervalo que en el caso del 1,9 % en peso de la capa que contiene fármaco observado en la composición transdérmica reivindicada de la realización descrita en el documento EP 1 541 137.

10 Simultáneamente, los niveles plasmáticos de etinilestradiol aumentan claramente después de la administración de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención.

15 Esto representa claramente una ventaja ante el sistema terapéutico transdérmico conocido previamente en términos de la disminución del riesgo de irritación de la piel, disminución de la exposición de la hormona al usuario y al entorno, así como del ahorro de costos en la elaboración de tales composiciones transdérmicas con una cantidad menor de sustancia activa.

20 Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se relaciona con composiciones para una administración transdérmica de gestodeno y etinilestradiol. La composición comprende una capa que contiene fármaco que comprende dicho gestodeno y etinilestradiol en una matriz adhesiva que contiene poliisobutileno, y la capa que contiene fármaco que presenta una solubilidad por gestodeno de no más de un 3 % en peso de la capa que contiene fármaco.

En un aspecto particular de la misma, la invención se refiere a una composición que comprende gestodeno y etinilestradiol en poliisobutileno, donde dicho poliisobutileno está presente en una cantidad de entre aproximadamente 15 y 99 % en peso de la capa que contiene a la fármaco adhesiva.

25 En otro aspecto particular de la misma, la invención se refiere a composiciones que comprenden una capa adhesiva que contiene fármaco que comprende gestodeno y etinilestradiol, poliisobutileno en una cantidad de entre aproximadamente 15 y 99 % en peso de la capa que contiene fármaco, un espesante, tal como un éster de colofonia en una cantidad de hasta un 85 % en peso, tal como una cantidad en el intervalo de 1 a 85 % de la capa que contiene fármaco.

30 En aún otro aspecto particular, la invención se refiere a una composición para administración transdérmica que comprende una matriz adhesiva que contiene poliisobutileno y que comprende entre 0,3 y 2,5 mg de gestodeno, preferentemente entre 0,5 y 2,3 mg de gestodeno, más preferentemente entre 1 y 2,1 mg de gestodeno. Las composiciones especiales contienen, por ejemplo,

35 En otro aspecto particular, la invención se refiere a una composición para administración transdérmica que comprende una matriz adhesiva que contiene poliisobutileno y que comprende entre 0,1 y 0,9 mg de etinilestradiol, preferentemente entre 0,3 y 0,6 mg de etinilestradiol, más preferentemente 0,55 mg de etinilestradiol.

40 Sorprendentemente, se ha descubierto que se pueden mantener niveles en plasma de gestodeno relativamente altos durante un período de tiempo prolongado administrando cantidades variables de gestodeno con las formulaciones de acuerdo con la invención. El perfil en plasma y los niveles en plasma de gestodeno, tal como que se obtienen con la administración de gestodeno y etinilestradiol, son efectivos para inhibir la ovulación en una mujer.

Por lo tanto, las composiciones de la invención se pueden utilizar para inhibir la ovulación o, como alternativa, para el tratamiento de endometriosis, síndrome premenstrual, trastornos del climaterio, prevención de la osteoporosis, regulación del ciclo menstrual o estabilización del ciclo menstrual.

45 Cuando se administra la composición, entonces se obtiene una curva de concentración plasmática-tiempo de gestodeno caracterizada por presentar niveles plasmáticos de gestodeno y etinilestradiol a una concentración que excede el valor predicho a partir de una extrapolación lineal basada en los niveles plasmáticos obtenidos con una formulación que contiene 1,9 % de gestodeno y 0,9 % de etinilestradiol en la matriz de polímeros con un tamaño de parche de 10 cm², teniendo por tanto un contenido de 1,9 mg de gestodeno y 0,9 mg de etinilestradiol.

50 Se observaron hallazgos similares cuando las formulaciones se investigaban en una prueba de disolución *in vitro*. Las formulaciones de la invención proporcionan sorprendentemente una relación no lineal entre el contenido de fármaco y las velocidades de liberación resultantes *in vitro* para gestodeno, cuando se disminuía la concentración en la matriz de polímeros. Más específicamente, una disminución en el contenido de gestodeno también da como resultado una mayor liberación de etinilestradiol *in vitro*, aunque la concentración de etinilestradiol en todas las formulaciones se mantuvo constante. En el caso del gestodeno solamente se observó una ligera disminución en la liberación *in vitro* a diferencia de la relación lineal esperada.

55

La expectativa con respecto a la investigación de parches con un contenido variable de fármaco de gestodeno era que una disminución en el contenido de gestodeno en la matriz del parche disminuirá proporcionalmente la cantidad de gestodeno liberado, en tanto la cantidad de etinilestradiol liberada permanecerá sin cambios, ya que el contenido de etinilestradiol en la matriz del parche se mantuvo constante. Las velocidades de liberación esperadas teóricamente y halladas en la práctica de etinilestradiol y gestodeno de las diferentes formulaciones de parche se resumen en la Tabla 3 y en la Figura 2.

Por consiguiente, el especialista podrá deducir a partir de la tabla 3 el tamaño y el contenido de ingredientes activos necesarios para obtener las velocidades de liberación *in vitro* específicas deseadas y por lo tanto los perfiles plasmáticos deseados.

Una unidad de dosificación comprende una capa adhesiva de poliisobutileno que contiene fármaco, que comprende gestodeno en combinación con etinilestradiol con cantidades en los intervalos definidos previamente y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, en donde la capa que contiene fármaco presenta una solubilidad con respecto a gestodeno de no más de un 3 % en peso de la capa que contiene fármaco.

Descripción detallada

La invención proporciona composiciones para administración transdérmica de hormonas (sistema terapéutico transdérmico) que luego de la aplicación tópica a la piel o a una mucosa da como resultado cantidades terapéuticamente eficaces, tales como cantidades efectivas como anticonceptivos de las hormonas gestodeno y etinilestradiol. No se incorporan necesariamente potenciadores de la penetración de la piel en la capa que contiene fármaco.

Según se usa en la presente, el término "tópico" o "tópicamente" denota el contacto directo de la composición con un área superficial de un mamífero que incluye la piel. Las composiciones de la invención se pueden diseñar en varias formas de aplicación diferentes siempre y cuando la composición comprenda una capa adhesiva que contiene fármaco, que se adapte para ser puesta cerca de la piel o mucosa o en contacto directo para administrar la composición tópicamente.

Por lo tanto, en una forma de aplicación preferida, la composición, por ejemplo el sistema terapéutico transdérmico, consiste esencialmente de:

- a) una capa de soporte;
- b) al menos una capa que contiene fármaco que comprende gestodeno y etinilestradiol en una matriz adhesiva que contiene poliisobutileno e ingredientes farmacéuticamente aceptables; y
- c) opcionalmente, un revestimiento que se puede separar o una capa protectora

En aún otra forma de realización una forma de aplicación preferida consiste esencialmente de

- a) una capa de soporte;
- b) una capa adhesiva adicional que opcionalmente también comprende un absorbente de UV,
- c) una capa intermedia impermeable para el absorbente de UV o los fármacos, tal como, por ejemplo, hormonas esteroides,
- d) una matriz adhesiva que contiene poliisobutileno que comprende gestodeno y etinilestradiol como ingredientes activos,
- e) opcionalmente un revestimiento removible o una capa protectora.

Preferentemente, la capa de soporte, la matriz adhesiva que contiene poliisobutileno y comprende gestodeno y etinilestradiol y el revestimiento de liberación removible (o capa protectora) son transparentes, lo cual significa que la piel es visible. Lo mismo se aplica a la capa adhesiva adicional y a la capa intermedia que también son transparentes.

En el caso que la capa de poliisobutileno que contiene fármaco no sea lo suficientemente adhesiva a la piel, se le puede proporcionar una capa adicional de una capa adhesiva sensible a la presión o un borde o anillo adhesivo sensible a la presión de manera de asegurar la adherencia de la composición a la piel durante todo el período de aplicación. La capa adhesiva sensible a la presión se puede situar entre la capa que contiene fármaco y la piel y el anillo adhesivo se puede situar alrededor del borde de la capa que contiene fármaco o sobre el mismo.

El tamaño de la capa de poliisobutileno que contiene fármaco se selecciona entre una variedad de tamaños razonables. Según se usa en la presente, un tamaño razonable significa un área superficial de entre aproximadamente 3 y 20 cm², preferentemente de entre aproximadamente 5 y 15 cm², más preferentemente de entre aproximadamente 7 y 12 cm², tal como, por ejemplo, 10 cm². Se tendrá en cuenta que el área superficial es el área que está en contacto con la piel o mucosa o en proximidad cercana a las mismas.

La composición comprende una capa que contiene fármaco que comprende poliisobutileno y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables y la capa que contiene fármaco presenta una solubilidad para el gestodeno no mayor que un 3 % en peso de la capa que contiene fármaco como se define en EP 1 541 137, cuyo contenido se incorpora a modo de referencia y en donde el gestodeno está presente en una cantidad varía en un

intervalo entre 0,5 y 2 % en peso de la capa que contiene fármaco.

La frase "solubilidad para gestodeno", de no más de un 3 % en peso de la capa que contiene fármaco" caracteriza la cantidad de gestodeno que se puede disolver en una capa que contiene fármaco particular dando una matriz polimérica visualmente translúcida.

- 5 Según se usa en la presente, el término "un gestodeno" significa gestodeno (13-beta-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-4,15-gonadien-3-ona).

10 El término "solubilidad para" no debe interpretarse como la concentración real de gestodeno en la capa que contiene fármaco. Según se describe más adelante, la concentración total de hormona en la capa que contiene fármaco puede ser superior o menor al 3 % en peso de la capa que contiene fármaco. Además, la concentración total de hormona en la capa que contiene fármaco puede originar una capa que contiene fármaco que comprende la hormona a niveles de saturación o subsaturación.

15 El término "capa que contiene fármaco" significa aquella parte de la composición o sistema transdérmico donde están presentes las hormonas esteroides gestodeno y etinilestradiol. La capa que contiene fármaco puede estar en forma semisólida o sólida y comprende las hormonas formuladas directamente en la capa. Las hormonas de la invención pueden estar dispersas, parcialmente dispersas, parcialmente disueltas o completamente disueltas en la misma, dependiendo de la concentración y las propiedades fisicoquímicas de las hormonas. No es necesario que la capa que contiene fármaco deba estar en forma de un gel o un líquido. Intencionalmente, la capa que contiene fármaco debe ponerse en contacto directo con la piel o mucosa. Sin embargo, en algunas formas de realización, existe una capa adicional, una denominada capa que no contiene fármaco, dispuesta entre la capa que contiene fármaco y la piel o mucosa.

20 Según se dijo, las composiciones de acuerdo con la invención no comprenden necesariamente un potenciador de la penetración por la piel. Por lo tanto, en algunas formas de realización de la invención, la capa que contiene fármaco excluye la presencia de un potenciador de la tasa de penetración a través de la piel, lo que significa que la capa que contiene fármaco consiste esencialmente en ingredientes que no incluyen un potenciador de la tasa de penetración a través de la piel. Esto significa que por ejemplo menos del 2 %, tal como, por ejemplo, menos del 1 %, preferentemente menos del 0,5 %, tal como, por ejemplo, menos del 0,2 %, tal como, por ejemplo, menos del 0,1 % en peso de la capa que contiene fármaco se compone de un potenciador de la penetración a través de la piel.

25 La capa que contiene fármaco apropiada preferentemente es de un poliisobutileno o mezclas de poliisobutileno con otros polímeros. Los polímeros pueden tener propiedades adhesivas o pueden carecer de propiedades adhesivas perceptibles. En algunas formas de realización, la capa que contiene fármaco es una capa adhesiva que se denomina una capa sensible a la presión.

30 En principio se puede aplicar cualquier mezcla de polímeros con la que se obtenga la solubilidad del gestodeno en la misma. Por lo tanto, en una realización de la invención la capa que contiene fármaco comprende además al menos un polímero que puede tener propiedades adhesivas o no. Típicamente, dichos polímeros son polímeros lipofílicos aceptables para aplicaciones biológicas de los tipos de un polímero de hidrocarburo, un polisiloxano, un poliacrilato o mezclas de los mismos. Preferentemente, los polímeros se pueden seleccionar entre aquellos polímeros de hidrocarburos, polisiloxanos y/o poliacrilatos que formen una capa que contiene fármaco con una solubilidad del gestodeno en la misma no mayor del 3 % en peso de la capa que contiene fármaco.

35 En cierta medida, la cantidad del poliisobutileno es un parámetro crítico. La cantidad correcta puede depender del tipo de polímero adicional y de la hormona esteroide que se esté utilizando. En general, la cantidad del poliisobutileno es por lo menos un 1 % en peso de la capa que contiene fármaco, tal como, por ejemplo, al menos 5 %, 10 %, 15 % o 20 %. Sin embargo, preferentemente, el poliisobutileno está presente en la capa que contiene fármaco en una cantidad de al menos 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o al menos 80 % en peso de la capa que contiene fármaco. En otras palabras, el poliisobutileno se puede utilizar en una cantidad entre aproximadamente 1 y 99 % en peso de la capa que contiene fármaco, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 5 y 99 %, 10 y 99 %, 15 y 99 % o 20 y 99 %. Preferentemente, el poliisobutileno está presente en la capa que contiene fármaco en una cantidad que varía dentro del intervalo entre aproximadamente 15 y 99 %, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 15 y 90 %, 15 y 85 % o 15 y 80 %, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 20 y 85 %, 20 y 75 %, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 25 y 85 %, 25 y 75 % en peso de la capa que contiene fármaco.

Dicho esto, la invención está dirigida a una composición para administración transdérmica de gestodeno y etinilestradiol, donde dicha composición comprende una capa que contiene fármaco que comprende:

- Gestodeno y uno o más ingredientes o vehículos farmacéuticamente aceptables;
- Poliisobutileno o una mezcla de poliisobutileno con otros polímeros, preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 15 y 99 % en peso de la capa que contiene fármaco, en donde dicho polímero se selecciona entre polímeros de hidrocarburo, y mezclas de los mismos que conforman una capa que contiene fármaco cuya solubilidad con respecto al gestodeno de no más del 3 % en peso de la capa que contiene fármaco.

La capa que contiene fármaco puede comprender como polímero adicional un polímero de hidrocarburo, que se selecciona del grupo de polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno y/o mezclas de los mismos.

5 Según se mencionó antes, en algunas formas de realización de la invención, la capa que contiene fármaco es adhesiva. Preferentemente, el polímero de la capa que contiene fármaco tiene propiedades adhesivas apropiadas, de tal manera que no se requiere un agente de pegajosidad adicional, como por ejemplo un adhesivo. Siempre que se considere necesario mejorar la fuerza del adhesivo de la capa que contiene fármaco, la capa puede comprender además un adhesivo.

10 El término "adhesivo" indica un agente que mejora la fuerza con que la capa adhesiva se adhiere a la piel o a la mucosa.

15 Los ejemplos de adhesivos se seleccionan entre resinas de hidrocarburo, resinas de colofonia y resinas de terpeno. Los ejemplos de resinas de hidrocarburo que se pueden obtener comercialmente son aquellas con las marcas comerciales Escorex® de Exxon Mobil; Regalite®, Piccotac® y Picco® de Eastman o Indopol® de BP. Los ejemplos de ésteres de colofonia que son apropiados para los sistemas transdérmicos de acuerdo con la presente invención incluyen ésteres de colofonia de madera hidrogenada por ejemplo éster de colofonia de madera hidrogenada con pentaeritritol, ésteres de colofonia de madera parcialmente hidrogenada por ejemplo ésteres de colofonia de madera parcialmente hidrogenada con pentaeritritol, ésteres de colofonia de madera, ésteres de colofonia de madera modificada, ésteres de colofonia dimerizada parcialmente, ésteres de colofonia de aceite de resina, ésteres de colofonia dimerizada, y colofonias similares, y combinaciones y mezclas de los mismos. Dichos ésteres de colofonia se pueden obtener comercialmente con las marcas comerciales Foral®, Foralyn®, Pentalyn®, Pernalyn® y Staybelite®.

20 En una forma de realización de la invención preferida, la capa que contiene fármaco comprende un adhesivo en la forma de un éster de colofonia, tal como, por ejemplo, éster de pentaeritritol.

25 En general se considera que el adhesivo puede estar presente en cualquier cantidad apropiada siempre y cuando la antedicha solubilidad crítica de gestodeno en la capa que contiene fármaco no se vea afectada de manera perceptible. Por lo tanto, un adhesivo puede estar presente en la capa que contiene fármaco en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 y 95 %, tal como, por ejemplo, entre 0,5 % y 95 %, tal como, por ejemplo, entre 1 % y 95 % en peso de la capa que contiene fármaco. Es decir que el adhesivo puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 1 % y 85 %, entre 1 y 75 %, entre 1 y 65 %, entre 1 y 55 %, entre 1 y 50 %, entre 1 y 45 %, entre 1 y 40 % o más preferentemente entre aproximadamente 1 y 35 %, tal como, por ejemplo, preferentemente entre 1 y 30 %, más preferentemente entre 1 y 25 %. Obviamente, la cantidad de adhesivo en la capa que contiene fármaco puede ser crítica para la solubilidad de gestodeno en la capa que contiene fármaco. Por lo tanto, en aún otras formas de realización de la invención, el adhesivo está presente en la capa que contiene fármaco en una cantidad de hasta un 35 %, tal como, por ejemplo, de hasta un 30 %. Más preferentemente, la cantidad de espesante es de hasta un 25 %, tal como hasta un 20 % o 15 % en peso de la capa que contiene fármaco.

35 Entonces, un aspecto particular adicional de la invención se refiere a una composición para administración transdérmica de gestodeno y etinilestradiol, donde la composición comprende una capa que contiene fármaco que consiste esencialmente de:

- 40 - Gestodeno y uno o más ingredientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables;
- un poliisobutileno o una mezcla de poliisobutileno con otros polímeros, preferentemente en una cantidad entre aproximadamente 15 y 99 % en peso de la capa que contiene fármaco, Según se mencionó el gestodeno tiene una solubilidad en la capa que contiene fármaco según se mencionó antes; y
- un adhesivo en una cantidad de hasta un 85 % en peso de la capa que contiene fármaco.

45 Según se dijo, la capa que contiene fármaco se debe componer de ingredientes que forman una capa donde se satisface el criterio de solubilidad del gestodeno en la misma. Preferentemente, se cumple con este criterio cuando la capa que contiene fármaco está compuesta principalmente por gestodeno y etinilestradiol junto con poliisobutileno y opcionalmente un espesante.

50 Además, en algunas formas de realización, la capa que contiene fármaco no comprende inhibidores de cristalización como polivinilpirrolidona, polímeros de celulosa, tal como, por ejemplo, derivados de metil o etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, o mezclas de los mismos; o al menos comprende solamente una cantidad restringida de los mismos.

Además, en algunas formas de realización no hay un solubilizante, tal como, por ejemplo, dimetilisorbida, presente en la capa que contiene fármaco o al menos está presente solamente en una cantidad restringida.

55 El término "cantidad restringida" significa que el polímero o solubilizante en cuestión está presente en una concentración en la capa que contiene fármaco menor al 10 %, tal como, por ejemplo, menos del 8, 5, 3, 2, 1, 0,5 o 0,2 % en peso de la capa.

Según se mencionó, ha sido posible proporcionar suficiente penetración de las hormonas esteroideas gestodeno y etinilestradiol a través de la piel sin incorporar un potenciador de la penetración a través de la piel y/o potenciador de la permeación. Es decir que en formas de realización interesantes de la invención, se excluye un potenciador de la penetración a través de la piel y/o potenciador de la permeación de la capa que contiene fármaco o está presente en la capa que contiene fármaco en una cantidad restringida, donde dicha cantidad es que un 5 %, tal como, por ejemplo, menor que un 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, o 0,2 % en peso de la capa que contiene fármaco.

En la presente invención, el significado de los términos “potenciadores de la penetración a través de la piel” y “potenciadores de la permeación” se utilizan indistintamente y definen compuestos, que proporcionan una penetración/permeación mejorada a través de la piel para los fármacos activos cuando se administra junto con las fármacos sobre la piel de un usuario. Los potenciadores de la penetración/permeación en formulaciones transdérmicas cambiarán la actividad termodinámica del fármaco en la capa que contiene fármaco, y de esa manera producirán un efecto “impulsor” positivo o negativo. Además, es concebible que algunos potenciadores de la penetración/permeación puedan penetrar dentro de la estructura altamente ordenada de los lípidos intercelulares del estrato córneo y reducir su resistencia aumentando la movilidad de la cadena de ácido lipídico, para proporcionar de esa manera un efecto “impulsor”.

Todo efecto potenciador de la penetración/permeación a través de la piel de una sustancia se puede reconocer al evaluar formulaciones idénticas con un potenciador de la penetración y sin el mismo, por ejemplo usando piel de ratón atómico o semejantes. El especialista conoce dichos procedimientos de ensayo.

Los potenciadores de la penetración/permeación típicos están incluidos en el grupo de compuestos enumerados a continuación:

- Alcoholes, tal como, por ejemplo, alcoholes monohídricos con entre aproximadamente 2 y 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, alcoholes etílico, isopropílico, butílico, pentílico, octílico, decílico y/o bencílico; alcoholes dihídricos, tal como, por ejemplo, 1,2-propanodiol, alcoholes polihídricos, tal como, por ejemplo, glicerina, sorbitol y/o polietilenglicol; alcoholes grasos saturados e insaturados con 8-18 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, alcohol caprílico, decílico, laurílico, 2-laurílico, miristílico, cetílico, estearílico, oleílico, linoleico y linolenílico.
- Ácidos grasos, tales como ácidos grasos saturados o insaturados que pueden incluir 8-18 átomos de carbono, por ejemplo, ácido dodecanoílico, ácido tetradecanoílico, ácido estearoílico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido hexadecanoílico, triacetina, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferol, linoleato de tocoferilo. Otros ácidos grasos incluyen, pero sin limitaciones, ácido valeriánico, ácido caprónico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido caprino, ácido isovaleriánico, ácido neopentánico, ácido neoheptánico y/o isoestearina.
- Ésteres tales como ésteres de acetato de etilo alifáticos, alquilo inferior ($C_1 - C_4$) éster de ácido láctico, ésteres de ácidos grasos de la fórmula general $CH_3(CH_2)_nCOOR$, en donde n es un número entre 8 y 18 y R es un residuo alquilo de 6 átomos de carbono como máximo, tales como ésteres de ácidos grasos por ejemplo, de ácido láurico, de ácido mirístico, ácido esteárico y ácido palmítico, por ejemplo, los metil ésteres, etil ésteres, propil ésteres, isopropil ésteres, butil ésteres, sec-butil ésteres, isobutil ésteres de estos ácidos, o diésteres de ácido carboxílico de la fórmula general $R'OCO(CH_2)_mCOOR'$, en donde m es un número entre 4 y 8 y R' significa, en cada caso, un residuo alquilo de 6 átomos de carbono como máximo, tales como oleato de propilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, palmitato de glicol, laurato de glicol, miristato de dodecilo, miristato de isopropilo y estearato de glicol, diésteres de ácidos dicarboxílicos adecuados, por ejemplo, adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo y sebacato de diisopropilo.
- Éteres, tal como, por ejemplo, éteres de polietilenglicol de alcoholes alifáticos (como por ejemplo cetílico, laurílico, oleílico y estearílico) que incluyen polioxietileno (4) lauril éter, polioxietileno (2) éter oleílico y polioxietileno (10) éter oleílico.
- Alcanos, tal como, por ejemplo, alcanos con longitudes de cadena de entre 6 y 17 átomos de carbono.
- Amidas, tal como, por ejemplo, dimetil acetamida, dimetil formamida, dimetil lauramida, dimetil laurilamida y/o amidas de ácidos grasos y sus derivados.
- Amidas, tales como amidas con cadenas alifáticas largas, o amidas aromáticas, urea y derivados de urea tales como urea cíclica, dodecil-urea, difenil-urea y/o alantoina.
- Aminoácidos.
- Aminoacetatos, tal como, por ejemplo, derivados de aminoacetatos, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilaminoacetato de dodecilo y 2-metil-2-(N,N-dimetilaminoacetato) de dodecilo, 2-(N,N-dimetilamino)propionato de decilo, 2-(N,N-dimetilamino)butirato de decilo, 2-(N,N-dimetilamino)propionato de octilo, y/o N,N-dimetilaminofenilacetato de dodecilo.
- Derivados de azona, tal como, por ejemplo, derivados de 1-dodecilazacicloheptano-2-ona, derivados de azacicloalcanona y/o derivados de hexametilauramida.
- Ciclodextrinas, tal como, por ejemplo, alfa, beta y gamma ciclodextrinas.
- Glicéridos, tal como, por ejemplo, monoglicéridos, que incluyen monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol y monolinoleato de glicerol, 3-lauramida de polietilenglicol (PEG LR), monolaurato de polietilenglicol (PGML), monooleato de glicerol (GMO), monolinoleato de glicerol y/o monolaurato de glicerol (GML).
- Glicoles como por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol o propilenglicol, dipropilenglicol y/o trimetilenglicol.
- Aceites, tal como, por ejemplo, grasas y aceites minerales, vegetales, animales y de pescado, tal como, por

ejemplo, de semillas de algodón, maíz, alazor, oliva y aceites de castor, escualeno y/o lanolina.

- Polioles, tal como, por ejemplo, propilenglicol.
- Pirrolidonas, tal como, por ejemplo, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, dodecilpirrolidona, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, derivados N-hexil-, N-lauril-, 4-carboxi-, 4-carboxi-carbonados, 3-hidroxi-N-metil-2-pirrolidona, N-farnesil-2-pirrolidona, N-(2-(deciltio)etil)-2-pirrolidona y/o N-(2-hidroxi)etil)-2-pirrolidona.
- Sulfóxidos, tal como, por ejemplo, derivados sulfóxidos, tal como, por ejemplo, metiloctilsulfóxido, dimetilsulfóxido (DMSO), hexilmetilsulfóxido (hexil-MSO) y/o decilmetilsulfóxido (decil-MSO).
- Agentes tensioactivos, tal como, por ejemplo, tensioactivos catiónicos como bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de octadeciltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio y/o compuestos catiónicos equivalentes, tensioactivos aniónicos, tal como, por ejemplo, sales de sulfatos que incluyen pero sin limitaciones compuestos, tal como, por ejemplo, lauril sulfato de sodio y/o dodecilsulfato de sodio, y tensioactivos no iónicos como por ejemplo ésteres de sorbitol y anhídrido de sorbitol los cuales incluyen, pero sin limitaciones, polisorbato, monopalmitato de sorbitano y/o polioleato de sorbitano.
- Terpenos, cetonas y óxidos.

Además de las hormonas esteroideas gestodeno y etinilestradiol, el polímero poliisobutileno o mezclas de poliisobutileno con otros polímeros, dichos uno o más adhesivos, la capa que contiene fármaco u otras partes de la composición también contienen estabilizantes, tinturas, pigmentos, cargas inertes, agentes antienviejecimiento, antioxidantes, elastómeros, termoplásticos y otros componentes convencionales de las composiciones transdérmicas conocidas en el arte. Preferentemente, la composición, o al menos la capa que contiene fármaco, no comprende o comprende solamente una cantidad restringida (menor de 1 %, 0,8 %, 0,5 %, 0,2 % o 0,1 % en peso de la capa que contiene fármaco) polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o dimetilisorbida.

Se comprenderá que las composiciones de la invención son transparentes o al menos en formas de realización muy interesantes son transparentes, lo que significa que la piel se puede inspeccionar visualmente a través del sistema de administración de fármaco. Es decir que la capa que contiene fármaco es un sistema monofásico donde el fármaco (aquí gestodeno) está completamente disuelta en la capa que contiene fármaco.

La capa que contiene fármaco se caracteriza además por ser homogénea. El término "homogénea" se utiliza para describir un sistema monofásico, donde la matriz se compone de una fase de polímero. Dichos sistemas se pueden distinguir de los sistemas multifásicos, que se componen de al menos dos fases de polímero. En la mayoría de los casos los sistemas multifásicos se pueden detectar visualmente por su aspecto opaco. El aspecto opaco es causado por la difracción de la luz debida a las diferencias de los índices de difracción de las fases de polímero. Otros procedimientos para detectar sistemas monofásicos son procedimientos microscópicos o reológicos o por estiramiento mecánico de delgadas películas de polímero. Durante el estiramiento mecánico las delgadas películas de polímero compuestas por sistemas multifásicos se vuelven opacas, según se puede determinar visualmente.

Por lo tanto, en resumen, se comprenderá que las formas de realización interesantes de la invención incluyen:

una capa que contiene fármaco que comprende:

- i) gestodeno y etinilestradiol
- ii) poliisobutilenos y
- iii) la capa que contiene fármaco comprende gestodeno en una cantidad de entre 0,4 y 1,95 %, preferentemente de entre aproximadamente 0,9 y 1,5 % en peso de la capa que contiene fármaco y etinilestradiol en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 % en peso de la capa que contiene fármaco.

En otras formas de realización interesantes de la invención la capa que contiene fármaco se caracteriza por los siguientes parámetros, y puede estar presente como un parámetro único o como una combinación de parámetros;

- La capa que contiene fármaco excluye dimetilisorbida o contiene una cantidad de dimetilisorbida menor del 0,5 % en peso de la capa;
- La capa que contiene fármaco excluye polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa o contiene una cantidad menor que un 2 % en peso de la capa de polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa;
- La capa que contiene fármaco contiene gestodeno y etinilestradiol completamente disueltos en la capa;
- La capa que contiene fármaco es transparente;
- La capa que contiene fármaco es homogénea;
- La capa que contiene fármaco es monofásica;
- La capa que contiene fármaco excluye un potenciador de la penetración a través de la piel o contiene una cantidad menor del 2 % en peso de la capa;
- La capa que contiene fármaco comprende poliisobutileno en una cantidad entre aproximadamente 15 y 99 % en peso de la capa;
- La capa que contiene fármaco comprende un adhesivo, tal como, por ejemplo, un éster de colofonia, en una cantidad de hasta un 85 % en peso de la capa que contiene fármaco;

En una forma de realización adicional de la invención se dispone una capa adhesiva adicional que contiene un absorbente de radiación UV entre la capa de soporte y la matriz adhesiva que contiene de fármaco, que comprende poliisobutileno y contiene a los ingredientes activos gestodeno y etinilestradiol.

El absorbente de UV es Tinosorb o Tinuvina, preferentemente Tinosorb S.

- 5 Se dispone una capa intermedia o de separación entre la capa adhesiva adicional que contiene dicho absorbente de UV y la capa que contiene fármaco. La capa de separación o intermedia es impermeable a los ingredientes activos así como al absorbente de UV. Preferentemente, la capa intermedia o de separación es impermeable a gestodeno y etinilestradiol.

10 Gracias a esta estructura es imposible un contacto entre los ingredientes activos y el absorbente de UV. La ventaja de esta disposición es que el absorbente de UV solamente está contenido en la capa adhesiva delgada entre la capa de soporte e intermedia, por lo cual se puede reducir la cantidad requerida de absorbente de UV en la formulación en comparación con los sistemas donde el absorbente de UV se distribuiría en toda la matriz adhesiva que contiene fármaco. Además, se impide así el contacto directo del absorbente de UV con la piel lo que evita potenciales efectos secundarios, tales, tal como, por ejemplo, reacciones alérgicas de la piel.

- 15 Por consiguiente, una forma de realización de la invención es una disposición de acuerdo con el dibujo de la Figura 1.

La Figura 1 muestra una sección transversal del parche con una capa de soporte A, una capa adhesiva B que contiene un absorbente de UV, una capa intermedia o de separación C, una matriz adhesiva que contiene fármaco D y de revestimiento de liberación E.

- 20 Según se mencionó previamente, las composiciones de la invención se caracterizan por administrar una cantidad anticonceptiva terapéuticamente eficaz de gestodeno en combinación con etinilestradiol. En otros términos, la composición se puede caracterizar por tener una capa que contiene fármaco que administra el gestodeno en una cantidad de entre 0 y 700 µg en 24 horas, preferentemente 130 - 665 µg, preferentemente 200 - 520 µg, más preferentemente 360-520 µg en 24 horas y etinilestradiol en una cantidad de 40-220 µg en 24 horas, preferentemente 70-190 µg, preferentemente 100-165 µg, más preferentemente 135-140 µg en 24 horas.

Aún más, y como se puede observar en la tabla 3, las composiciones de la invención se caracterizan por tener una capa que contiene fármaco para administrar:

- gestodeno en una cantidad de 600 - 665 µg, por ejemplo 600 µg o 630 µg o 660 µg y etinilestradiol en una cantidad de 120 - 135 µg, por ejemplo, 120 µg o 130 µg o 135 µg o
- 30 • 520 µg de gestodeno y 140 µg de etinilestradiol o
- 350 - 380 µg de gestodeno y 160 - 165 µg de etinilestradiol o
- 200 - 210 µg, por ejemplo 205 µg de gestodeno, y 175 - 190 µg, por ejemplo 180 µg, de etinilestradiol o
- 210 - 230 µg, por ejemplo 215 µg o 230 µg de gestodeno, y 90-100 µg, por ejemplo 95µg o 100µg, de etinilestradiol o
- 35 • 290 - 350 µg, por ejemplo 295 µg o 350 µg, de gestodeno y 60 - 70 µg, por ejemplo 65 µg, de etinilestradiol.

Las cantidades mencionadas previamente se midieron en una prueba de disolución *in vitro* como se describe bajo los resultados farmacocinéticos.

Según se mencionó, la composición es efectiva para inhibir la ovulación en mujeres sanas.

- 40 La segunda hormona esteroide, etinilestradiol, se incorpora junto con el gestodeno en la misma capa que contiene fármaco o se incorpora en una capa separada que contiene fármaco libre de gestodeno.

La concentración real del fármaco en la capa que contiene fármaco se puede ajustar para obtener una cantidad de hormona en sangre terapéuticamente efectiva. En términos generales, la capa que contiene fármaco debería contener algo de hormona en exceso con respecto a la cantidad de hormona que se debe absorber para obtener la cantidad terapéuticamente eficaz de la hormona. De acuerdo con la presente invención, este exceso es pequeño, tal como la cantidad de hormona es menor que 10 veces la cantidad deseada/requerida de hormona, preferentemente menos que 5 veces. Por ejemplo, también se considera importante limitar la cantidad de hormona para así reducir la exposición general de hormona al usuario por ejemplo cuando está en contacto con la piel o mucosa. Por ello, las concentraciones apropiadas de gestodeno en la capa que contiene fármaco comprenden entre 0,4 y 1,95 % en peso de la capa que contiene fármaco, en tanto la concentración de etinilestradiol es de aproximadamente un 0,5 % en peso de la capa que contiene fármaco. Según se mencionó, la concentración total de hormona, como por ejemplo gestodeno puede resultar en capas que contienen fármaco que comprenden la hormona a niveles de saturación o subsaturación. En una forma de realización muy interesante, la concentración de gestodeno en la capa que contiene fármaco comprende entre aproximadamente 0,4 y 1,95 %, preferentemente entre aproximadamente 0,9 y 1,5 % en peso de la capa que contiene fármaco.

El etinilestradiol está presente en la capa que contiene fármaco en una cantidad de 0,5 % en peso de la capa adhesiva.

Aún más, la relación ponderal de gestodeno a etinilestradiol se encuentra en el intervalo de entre aproximadamente 4 a 1, preferentemente 3 a 1, más preferentemente 2 a 1 y más preferentemente 1 a 1:11.

- 5 Las siguientes combinaciones ilustrarán algunas composiciones:

Tabla 1

N.º	Tamaño del sistema de liberación transdérmica en cm ²	Cantidad de gestodeno en mg en una capa que contiene poliisobutileno	Cantidad de etinilestradiol en mg en una capa que contiene poliisobutileno
1	3	0,57	0,15
2	4	0,38	0,2
3	4	0,76	0,2
4	5	0,95	0,25
5	5	0,48	0,25
6	5,5	1,05	0,275
7	6	0,57	0,3
8	7	0,67	0,35
9	7	1,34	0,35
10	7,5	0,72	0,375
11	9	0,86	0,45
12	11	0,525	0,55
13	11	1,05	0,55
14	11	1,575	0,55
15	11	2,1	0,55
16	12	2,3	0,6

10 Sorprendentemente, se ha descubierto que se pueden mantener niveles en plasma de gestodeno relativamente altos durante un período de tiempo prolongado administrando una cantidad pequeña de gestodeno formulado en una composición de la invención. También se ha encontrado sorprendentemente que el perfil en plasma y los niveles plasmáticos de gestodeno, que resultan de la administración de gestodeno y etinilestradiol en las formulaciones mencionadas previamente son efectivos para inhibir la ovulación en una mujer.

15 Por ello, se describe además el uso de una composición de la invención para inhibir la ovulación en un individuo de sexo femenino, tal como una mujer. Cuando se administra el medicamento, entonces se obtiene una curva de concentración plasmática-tiempo de gestodeno caracterizada por mostrar niveles plasmáticos promedio de gestodeno sobre un período de 7 días (C_{av}) en una concentración de al menos 0,5 ng/ml, determinados bajo condiciones de estado estacionario. A continuación, se describe un procedimiento para inhibir la ovulación en un individuo de sexo femenino, tal como, por ejemplo, una mujer, que comprende administrar tópicamente a la piel o mucosa una cantidad eficaz de gestodeno, en combinación con etinilestradiol, de tal manera que mediante dicha
20 única administración de gestodeno, se consigue una curva de concentración de gestodeno en plasma con respecto al tiempo que se caracteriza por niveles de concentración en plasma de gestodeno de al menos 1,0 ng/ml, determinados bajo condiciones de estado estacionario.

25 Se establece que los términos “nivel en plasma” y “nivel en suero” se usarán indistintamente. Con respecto a las concentraciones de fármaco de hormonas esteroides, no hay diferencias si se miden en suero o plasma. Cuando se usa el término “plasma”, lo mismo se aplica a “suero”.

Como alternativa, los usos y procedimientos son para el tratamiento de otros síntomas, trastornos o síntomas que normalmente son tratados mediante administración de gestodeno y etinilestradiol. Por lo tanto, en general se debería comprender que los usos y procedimientos son para el tratamiento del dolor en la endometriosis, síndrome premenstrual, trastornos del climaterio, regulación del ciclo menstrual y/o para estabilizar el ciclo menstrual.

- 5 El gestodeno se administra en combinación con etinilestradiol para el tratamiento de trastornos del climaterio, tales como síntomas y enfermedades asociados con la menopausia, tal como sofocos, ataques de sudor, palpitaciones, trastornos del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, memoria pobre, pérdida de confianza, pérdida de la libido, concentración pobre, energía disminuida, impulso disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución de cabello, espesor del cabello, cambios en las condiciones de la piel y/u osteoporosis. Fundamentalmente, el tratamiento tiene como objeto los sofocos, ataques de sudor, palpitaciones, trastornos del sueño, cambios en el humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas o es para la prevención o manejo de la osteoporosis.

- 15 De acuerdo con la presente invención, la curva de concentración plasmática-tiempo de gestodeno bajo condiciones de estado estacionario se caracteriza por tener valores medios de niveles plasmáticos promedio de gestodeno (C_{av}) en el intervalo de gestodeno de 0,5 –7,0 ng/ml, preferentemente 2,0 – 6,0 ng/ml, más preferentemente 3,5 –6,0 ng/ml en tanto las concentraciones individuales del intervalo preferido se encuentran en el intervalo de 1-12 ng/ml. De manera correspondiente, durante una dosificación múltiple, los niveles plasmáticos medio máximos de gestodeno ($C_{máx}$) comprenden entre aproximadamente 0 y 10 ng/ml, preferentemente 3 - 9 ng/ml y los niveles plasmáticos mínima de gestodeno ($C_{mín}$) comprenden aproximadamente 0,5 – 4,5 ng/ml, preferentemente 2 – 4,0 ng/ml.

- 20 En una forma de realización preferida, la curva de concentración plasmática-tiempo de gestodeno bajo condiciones de estado estacionario se caracteriza por tener niveles plasmáticos de gestodeno de una concentración de aproximadamente 4,2 ng/ml (C_{av}), tal como aproximadamente 4,9 ng/ml ($C_{máx}$) o aproximadamente 3,2 ng/ml ($C_{mín}$). En otras formas de realización interesantes, la curva de concentración de gestodeno en plasma con respecto al tiempo bajo condiciones de estado estacionario se caracteriza por concentraciones promedio de gestodeno dentro del intervalo de 5 ng/ml, preferentemente dentro del intervalo de entre 4,0 y 6,0 ng/ml después de los primeros 6 días luego de una única administración de una composición de gestodeno o de un derivado del mismo, preferentemente en la forma de una composición de la invención.

- 30 La curva de concentración de gestodeno en plasma con respecto al tiempo bajo condiciones de estado estacionario se caracteriza por niveles en plasma máximos de gestodeno durante un período de entre 18 y 60 horas después de una administración repetida del medicamento y/o por niveles en plasma de gestodeno bajo condiciones de estado estacionario en el período de 5 y 7 días después de una única administración del medicamento en el orden de al menos 50 % de los niveles en plasma máximos de gestodeno que se obtiene durante las primeras 18 a 60 horas siguientes a la administración.

- 35 La composición de gestodeno/etinilestradiol preferentemente se administra repetidamente en ciclos de 28 días de manera tal que en cada ciclo de 28 días, la composición de gestodeno/etinilestradiol se administra con un intervalo de 7 días por un período de 21 días (3 semanas) seguido por ausencia de administración de la composición de gestodeno/etinilestradiol por 7 días (una semana). Es decir, la composición de gestodeno/etinilestradiol se administra los días 1, 8 y 15 en cada ciclo de 28 días. Preferentemente, dicho día 1 puede ser el día del comienzo de la menstruación, o cualquier otro día apropiado, tal como, por ejemplo, el primero, segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto día siguiente al día del comienzo de la menstruación. En otra forma de realización, la composición de gestodeno/etinil-estradiol, se administra repetidamente en ciclos de 12 semanas de manera tal que dentro de cada ciclo de 12 semanas, la composición de gestodeno/etinilestradiol se administra con un intervalo de 7 días en un período continuo de 11 semanas seguido por ausencia de administración de gestodeno o un derivado del mismo por 7 días (una semana).

- 45 Como se podrá comprender, los usos y procedimientos de la invención incluyen la aplicación de la composición de gestodeno/etinilestradiol que se puede encontrar en la forma de una composición definida en la presente. Por lo tanto, el término "medicamento" incluye una composición según se define en la presente. Además, el término "medicamento" incluye un conjunto de elementos de la invención.

- 50 En aún otro aspecto adicional, la invención se refiere a un conjunto de elementos que comprende entre 1 y 52, entre 1 y 26, entre 1 y 13 unidades de dosificación para su aplicación sobre la piel sobre un período de 52, 26 o 13 semanas más 7 días sin el parche. Una unidad de dosificación es un parche para 7 días o una semana. La aplicación de dicho parche siempre es en el día 1 del primer día de la menstruación o el día 2, 3, 4, 5 o 6. La aplicación del siguiente parche comienza 7 días después de la aplicación del primer parche, es decir el día 8, 9, 10, 11, 12 o 13 después del primer día de la menstruación. La administración del parche innovador puede efectuarse por tres veces de 7 días, es decir 21 días, con siete días de interrupción. Esto significa tres parches por tres semanas y una semana sin parche.

- 55 La administración también se puede llevar a cabo, por ejemplo, sobre un período de entre 1 y 52, entre 1 y 26 y entre 1 y 13 semanas sin una interrupción. Son posibles asimismo otros períodos de tiempo dentro de los intervalos mencionados. Después de la administración continua de numerosos parches sobre un período de tiempo

prolongado, se debe realizar una interrupción de 7 días.

Cada unidad de dosificación comprende gestodeno a una dosis de entre aproximadamente 0,38 y 2,3 mg, preferentemente entre 0,525 y 2,1 mg, más preferentemente entre 1,05 y 1,575 mg.

5 Se comprenderá además que el conjunto de elementos comprende además etinilestradiol en una dosis de entre aproximadamente 0,15 y 0,6 mg, preferentemente entre 0,35 y 0,55 mg. El etinilestradiol se combina con el gestodeno en la misma unidad de dosificación o se proporciona en unidades de dosificación separadas.

Las posibles combinaciones de ambas hormonas se ilustran en la tabla 1.

Las composiciones de la invención se pueden elaborar usando procedimientos conocidos en la técnica. En el presente documento se incluye un ejemplo.

10 **Ejemplo 1**

Elaboración de un parche

Se prepara la composición de la invención como se describe en EP1 541 137, ejemplo 1, excepto que se usa tetrahidrofurano para disolver el gestodeno y el etinilestradiol.

Los parches obtenidos de este modo tienen un tamaño de 11 cm² y la siguiente composición:

15 Gestodeno: 1,05 mg
 Etinilestradiol: 0,55 mg
 Polímero: 108,4 mg
 (en forma de poliisobutileno en combinación con un adhesivo, por ejemplo MA-73B®)
 Capa intermedia: 11 cm²
 20 Absorbente de UV: 0,825 mg
 Polímero: 32,175 mg
 Lámina protectora: 11 cm²
 Capa de soporte: 11 cm²

25 En consecuencia, se pueden derivar otros ejemplos basados en las composiciones de gestodeno y etinilestradiol y el tamaño de los parches mostrados en las tablas 1 y 3.

Ejemplo 2

Perfil farmacocinético

30 Se investigaron el efecto sobre la inhibición de la ovulación, las concentraciones de fármaco en suero y la seguridad de un parche de la invención en una población de mujeres seleccionadas. El diseño del estudio se hizo en base a los requerimientos de los lineamientos de la EMEA para estudios clínicos con anticonceptivos esteroides (*Committee for Proprietary Medicinal Products*, CPMP/EWP 519/98).

Diseño del estudio

35 El estudio tenía tres fases; una de fase pretratamiento que incluía un ciclo de purificación y un ciclo adicional para asegurar que las mujeres que se seleccionaron fueran ovulatorias. Por último, la segunda fase fue una fase de tratamiento de tres ciclos, que fue seguida por una tercera fase que consistió en una fase de post-tratamiento de un ciclo.

40 Las mujeres enroladas en el estudio debían voluntarias femeninas saludables, no debían estar embarazadas, no fumadoras, no lactantes, de entre 18 y 35 años de edad, con un índice de masa corporal normal de 18-30 kg/m². Solamente se incluyeron mujeres de piel blanca, de manera que se pudieran evaluar fácilmente y de manera uniforme los sitios de aplicación.

El parche de prueba C es un parche que comprende una capa que contiene fármaco a razón de 0,55 mg de etinilestradiol y 2,1 mg de gestodeno y MA-73B®, donde la capa que contiene fármaco tiene un tamaño de 11 cm². El MA-73B® es un adhesivo a base de poliisobutileno de Adhesive Research. El parche de prueba D es idéntico al parche C pero contiene 0,55 mg de etinilestradiol y 1,05 mg de gestodeno.

45 Durante el estudio, se extrajo sangre para la determinación de hormonas endógenas, como por ejemplo estradiol, progesterona, hormona estimulante de folículos, proteína que se une a la hormona sexual, etinilestradiol, gestodeno. Se llevaron a cabo exámenes transvaginales por ultrasonido para evaluar el desarrollo de estructuras en el ovario similares a folículos. Se evaluó la adherencia del parche, las reacciones de la piel en el sitio de aplicación y el estado general de salud de la mujer. También se evaluó el sangrado vaginal.

50

5 Durante el ciclo de pretratamiento se estableció la ovulación normal y espontánea estimando los valores de progesterona en suero de manera tal que solamente se admitieron para la fase de tratamiento las mujeres con un pre-ciclo ovulatorio y niveles de progesterona en suero mayores de 5 nmol/l. La fase de tratamiento incluye un período de tres ciclos menstruales. El primer tratamiento en el primer ciclo comenzó un día después que las voluntarias comenzaron a menstruar en dicho ciclo por aplicación de un parche en el abdomen inferior. Los parches se aplicaron sobre la piel limpia, seca intacta y preferentemente sin pelo del abdomen inferior, debajo del ombligo, comenzando con el lado derecho en el primer ciclo de tratamiento, luego alternando los lados. Se aplicó un total de tres parches de prueba a intervalos de 7 días, tal como la aplicación los días 1, 8 y 15 del primer ciclo. Cada parche se utilizó durante 7 días, después se reemplazó por un parche nuevo para completar un total de 21 días de uso continuo. A esto le siguió un intervalo sin tratamiento de 7 días antes de comenzar el siguiente período de tratamiento con aplicación de un total de tres parches, aplicando cada uno a un intervalo de 7 días. Si los parches se perdían o se despegaban en más de un 50 %, se aplicaba un parche nuevo.

Determinación de las variables farmacocinéticas

15 Se determinó las concentraciones en suero de estrógeno y de progestágeno, incluyendo etinilestradiol y gestodeno, durante todo el transcurso del estudio para evaluar las características farmacocinéticas del parche. La toma de muestras se realizó el día 24 del ciclo de pre-tratamiento y aproximadamente cada 3 días durante el ciclo de tratamiento 2 así como el ciclo 3. Además, se tomó una muestra diaria durante la semana 3 del ciclo de tratamiento 3.

20 Las concentraciones de etinilestradiol y gestodeno se determinaron usando procedimientos convencionales conocidos en el arte. Específicamente, la concentración de etinilestradiol y de gestodeno se determinó por cromatografía líquida usando espectrometría de masa como procedimiento de detección. Los límites inferiores de cuantificación de etinilestradiol y gestodeno eran de 2,5 pg/ml y 50 pg/ml, respectivamente.

25 Los datos farmacocinéticos recolectados durante el estudio se analizan usando modelos de efectos mixtos no lineales. Los modelos de efectos mixtos, o los modelos farmacocinéticas tipo poblacional, describen la relación entre dosis y tiempo y variables tales como concentraciones plasmáticas del fármaco. Ambos efectos estructural y aleatorio están incluidos en esta relación. Se desarrolla un modelo compartimentalizado farmacocinético poblacional usando la concentración del fármaco como variable dependiente. Se calcularán parámetros individuales como AUC durante el estado estacionario basado en el modelo farmacocinético poblacional. Además, se calculan parámetros tales como $C_{m\acute{a}x}$, AUC (0-168 h) y $C_{m\acute{i}n}$ durante la 3^a semana del ciclo 3 por medio de procedimientos no compartimentalizados.

Resultados

La variable farmacodinámica primaria fue la proporción de mujeres con inhibición de la ovulación.

35 Durante todo el estudio no hubo casos de ovulación registrados en ninguno de los dos grupos de tratamiento. La inhibición de la ovulación, definida como un puntaje de Hoogland inferior a 6 (ovulación), fue suficiente para todas las voluntarias en el conjunto por protocolo durante todo el estudio.

Las concentraciones de progesterona se suprimieron adecuadamente hasta menos de 2,5 nmol/l en cada uno de los ciclos de tratamiento. Los niveles medios de estradiol en sangre fueron menores de 20 pg/ml todos los días en los que se aplicó un parche.

40 La puntuación de Hoogland es un procedimiento conocido por el especialista para evaluar la inhibición de la ovulación. Por ejemplo, se puede consultar una descripción detallada de dicho procedimiento en la base de datos BioMed Central (www.biomedcentral.com) en una publicación de Doris Heger-Mahn, "Use of transvaginal sonography and hormone measurements in gynecological trials".

45 Con la ecografía transvaginal de los órganos femeninos internos (útero, ovarios y vasos) es posible representar los mismos de una manera sencilla y sin causar daño. Los exámenes muy próximos (por ejemplo, cada 3 días) durante todo el ciclo permite evaluar el tamaño del folículo, la ovulación, la fase luteínica y la transformación del endometrio. Los cambios en el flujo sanguíneo por efecto hormonal se pueden evaluar con ecografía Doppler. El estradiol y la progesterona son las principales hormonas a examinar. El estradiol es producido por el folículo en crecimiento y la progesterona se correlaciona con el desarrollo y la regresión del cuerpo lúteo en la segunda mitad del ciclo. Además se pueden evaluar también la FSH y la LH. Excepcionalmente, puede ser necesario evaluar la inhibina A y B, la prolactina, la testosterona o DHEAS. Básicamente, las hormonas más importantes se pueden determinar con una técnica de RIA y con inmunoensayos (por ejemplo ECLIA = inmunoensayo de electro-químio-luminiscencia). La variabilidad de los valores de la hormona depende considerablemente de los intervalos de toma de muestras de sangre, de las condiciones de liberación de estas hormonas y la especificidad y confiabilidad de los sistemas de prueba.

55 Los datos de ambos procedimientos se pueden resumir en el denominado puntaje de Hoogland que clasifica la actividad de las estructuras tipo folículo observadas por TVS.

Resultados farmacocinéticos

Después de administrar la medicación de estudio, las concentraciones en suero de etinilestradiol y gestodeno eran cuantificables en todos los sujetos. Véanse los resultados en la Tabla 2.

Tabla 2: Descripción general de formulaciones de parches y datos en plasma resultantes

Formulación	Contenido Gestodeno mg	Etinilestradiol mg	Tamaño del parche cm ²	Administración	Gestodeno C _{máx} pg/ml	C _{prom} pg/ml	C _{min} pg/ml	Etinilestradiol C _{máx} pg/ml	C _{prom} pg/ml	C _{min} pg/ml
AA (Ejemplo 3, EP 1 541 137)	1,9	0,9	10	SD - MD	1564-4416	1150-3560	1540-2920	40-50 (45-50)	32-36	26-28
A (Ejemplo 4A EP 1541137)	1,9	0,9	10	SD	2082*	-	-	53	-	-
B (Ejemplo 4B EP 1541137)	1,33	0,67	10	SD	1995*	-	-	45	-	-
C	2,1	0,55	11	MD	5180	4100	2790	31	22	14
D	1,05	0,55	11	MD	4980	4090	2770	51	33	21

C_{máx} Concentración máxima durante el período de observación
C_{prom} Concentración promedio durante el período de observación
C_{min} Concentración mínima durante el período de observación
SD = dosis única, MD = dosis múltiples (estado estacionario)
* Los niveles plasmáticos de gestodeno obtenidos después de aplicar la formulación A y B pueden estar ligeramente sobrestimados debido a períodos de lavado breves antes de aplicar estas formulaciones lo que posiblemente dio como resultado un efecto de traspaso de gestodeno del período de tratamiento precedente. El traspaso se relaciona con la SHBG (globulina de unión a hormona sexual, por sus siglas en inglés) que disminuye al punto de partida durante 7 días. Las concentraciones de gestodeno permanecen a niveles altos.

Se obtuvieron niveles plasmáticos comparables para la formulación AA y A cuando se administraba como una dosis única. Para la formulación B, que tiene un contenido reducido de etinilestradiol y gestodeno de aproximadamente un 70 % en comparación con la formulación AA y A, se obtuvieron niveles plasmáticos ligeramente reducidos de ambos gestodeno y etinilestradiol en comparación con la formulación AA y A cuando se administra como una dosis única (Tabla 2). Esto resulta muy esperable para un especialista quien en general supone que los niveles plasmáticos de cada compuesto aplicado por vía transdérmica usando formulaciones de una composición similar se correlaciona con las cantidades de dichos compuestos. Aún más, resulta muy esperable que los niveles plasmáticos de dos compuestos aplicados simultáneamente no se interfieran entre sí.

Se considera en la presente que la formulación AA, que es el ejemplo 3 de EP 1 541 137, es un parche que comprende 1,9 mg en lugar de 1,0 mg de gestodeno como describe en el ejemplo 3. No hay ninguna descripción de la elaboración de un parche con 1,0 mg de gestodeno en EP 1 541 137. Además, una búsqueda en el sitio de Internet www.clinicaltrials.gov no ofrece ningún indicio acerca de un estudio clínico con un parche que comprende 1,0 mg de gestodeno y 0,9 mg de etinilestradiol, sino información acerca de estudios con 1,9 mg de gestodeno y 0,9 mg de etinilestradiol. Se supone entonces que la cantidad de gestodeno en el ejemplo 3 del documento EP 1541137 es errónea.

Los resultados de estos datos publicados previamente para la formulación AA y A descritos en el documento EP 1541137 como los ejemplos 3 y 4, son confirmados de manera impactante por los resultados obtenidos con la formulación C que tiene un contenido de gestodeno de aproximadamente 110 % y solamente un contenido de etinilestradiol del 60 % aproximadamente cuando se compara con la formulación AA. Esto también se vio reflejado en los niveles plasmáticos: el nivel en plasma de la formulación C estaba incrementado en un 10 % aproximadamente para gestodeno y era de tan solo un 65-70 % para etinilestradiol en comparación con los niveles plasmáticos obtenidos con la formulación AA después de múltiples administraciones (Tabla 2). De nuevo, estos resultados coinciden perfectamente con lo esperado por un especialista por cuanto los niveles plasmáticos se correlacionan con el contenido de fármaco y los niveles plasmáticos de dos compuestos aplicados simultáneamente no interfieren entre sí.

La Formulación D tiene tan solo un 50 % de contenido de gestodeno pero el mismo contenido de etinilestradiol en comparación con la formulación C.

Sorprendentemente, aún cuando el contenido de gestodeno en la formulación del parche D estaba disminuido en un 50 % en comparación con la formulación C, se obtuvieron los mismos niveles plasmáticos de gestodeno en ambas formulaciones. Aún más, aunque en ambas formulaciones C y D el contenido de etinilestradiol era el mismo, la formulación D dio como resultado niveles plasmáticos casi dos veces mayores de etinilestradiol que para la formulación C ($C_{m\acute{a}x}$ (C): 32pg/ml versus $C_{m\acute{a}x}$ (D): 55 pg/ml).

Sin limitaciones a una teoría específica, los inventores de la presente han encontrado sorprendentemente medios para combinar los contenidos tanto de gestodeno como de etinilestradiol de una manera tal que se pueden obtener niveles plasmáticos elevados de ambos compuestos con contenidos comparativamente bajos de gestodeno y etinilestradiol en el parche.

El nivel en plasma esperable en un estudio clínico puede estimarse mediante procedimientos *in vitro*. Para la liberación de los fármacos de una formulación se han establecido procedimientos de disolución *in vitro*, incluso en la Farmacopea. La prueba de disolución se realiza como se describe en USP <724> o la Farmacopea Europea 2.9.4., procedimiento 1, para parches transdérmicos en una disposición de paleta sobre disco. Se usa dioxano (calidad HPLC)/agua, purificado en una relación de 30+70 como medio de disolución (1000 ml) a una velocidad de rotación de 50 rpm a 32±0,5 °C. Se toman muestras de 1 ml cada una en tiempos predeterminados (1, 4, 8 y 24 h) y se analiza el contenido de fármaco de gestodeno y etinilestradiol mediante procedimientos de HPLC estándar con una columna de fase inversa.

Por ello, se investigó la velocidad de liberación del fármaco en la prueba de disolución *in vitro* de diferentes formulaciones de parches y se comparó con las velocidades de liberación de fármaco de las formulaciones AA, A y C y D (Tabla 3).

Los resultados muestran que es posible abarcar un intervalo amplio de velocidades de liberación de fármaco ajustando la concentración de etinilestradiol y gestodeno en la matriz del parche. La relación de etinilestradiol y gestodeno en la formulación del parche se puede seleccionar de manera tal que se obtiene la velocidad de liberación de fármaco requerida a partir de la formulación del parche y, por consiguiente, los niveles plasmáticos requeridos para ambos fármacos.

Tabla 3: Velocidades de liberación de formulaciones de parches variables en disolución *in vitro*

Tamaño del parche contenido de gestodeno, mg, contenido de etinilestradiol, mg		Liberación de gestodeno (24 h), µg												
		0	135	175	200- 210	210- 230	250	290- 350	350- 380	450	500- 520	530 - 550	600- 665	700
Liberación de etinilestradiol (24 h), µg	40			3 cm ² 0,57 0,15										
	50				4 cm ² 0,76 0,2									
	60		4 cm ² 0,38 0,2					5 cm ² 0,95 0,25						
	60- 70							5,5 cm ² 1,05 0,275						
	75			5 cm ² 0,48 0,25										
	85				6 cm ² 0,57 0,3					7 cm ² 1,34 0,35				
	90- 100					7cm ² 0,67 0,35	7,5 cm ² 0,72 0,375							
	120- 135							9 cm ² 0,86 0,45				10cm ² * 1,9 0,6	11 cm ² *** 2,1 0,55	12cm ² 2,3 0,6
	140- 145										11cm ² 1,575 0,55			
	160- 165								11 cm ² ** 1,05 0,55					
	175- 190				11cm ² 0,525 0,55						10 cm ² 1,9 0,9			
	200 -220	11cm ² 0 0,55												

- * Formulación A / AA
- ** Formulación D
- *** Formulación C

Los datos en el recuadro sombreado en gris solamente se ofrecen a efectos comparativos.

5 La velocidad de liberación de fármaco de etinilestradiol en combinación con cantidades variables de gestodeno en un parche transdérmico da como resultado velocidades de liberación crecientes de etinilestradiol en correlación directa con las cantidades decrecientes de gestodeno en la prueba de disolución *in vitro*, a pesar de las cantidades constantes de etinilestradiol en las formulaciones (Figura 1). Aún más, también aumentó la velocidad de liberación de gestodeno con relación a su concentración en la formulación.

10 La Figura 2 muestra la correlación de la liberación de fármaco a partir de los parches con concentraciones variables de gestodeno y una concentración constante de etinilestradiol en la matriz del parche (concentración de gestodeno entre 0-1,9 %; concentración de etinilestradiol del 0,5 %. Los datos se tomaron después de 24 horas de liberación de fármaco *in vitro* de parches apropiados con un tamaño de 11 cm²).

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico, que contiene, en orden:
- a) una capa de soporte;
 - b) al menos una capa adhesiva que contiene fármaco que comprende los ingredientes activos gestodeno y etinilestradiol en una matriz que contiene poliisobutileno y, opcionalmente, otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, y
 - c) un revestimiento de liberación;
- 5
- en el que la cantidad de gestodeno es de 0,4 a 1,95 % en peso de la capa que contiene fármaco y la cantidad de etinilestradiol es de aproximadamente 0,5 % (p/p) en peso de la capa que contiene fármaco, y
- 10 en el que la cantidad de gestodeno es de 1,05 mg junto con 0,55 mg de etinilestradiol o 0,525 mg de gestodeno junto con 0,55 mg de etinilestradiol con un tamaño de 11 cm².
2. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sistema terapéutico transdérmico contiene una capa adicional con un absorbente de UV, entre la capa de soporte y la capa adhesiva que contiene fármaco.
- 15
3. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el sistema terapéutico transdérmico contiene una capa intermedia adicional o capa de separación entre la capa adicional con un absorbente de UV y la capa adhesiva que contiene fármaco.
4. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de gestodeno es de 0,9 a 1,5 % en peso de la capa que contiene fármaco.
- 20
5. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene, en orden;
- a) una capa de soporte;
 - b) una capa adhesiva que comprende un absorbente de UV,
 - c) una capa intermedia que es impermeable a los absorbentes de UV y/o a los ingredientes activos gestodeno y etinilestradiol,
 - d) al menos una capa adhesiva que contiene poliisobutileno que comprende los ingredientes activos gestodeno y etinilestradiol e ingredientes farmacéuticamente aceptables,
 - e) un revestimiento de liberación.
- 25
6. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene menos del 5 % de potenciadores de la penetración.
- 30
7. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene dimetilisorbida en una cantidad inferior a 0,5 % (p/p) en peso de la capa que contiene fármaco.
8. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, como una unidad de dosificación para la administración continua durante 7 días.
9. Kit que comprende 1-52 unidades de dosificación de acuerdo con la reivindicación 8.
- 35
10. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la unidad de dosificación tiene 0,525 o 1,05 mg de gestodeno por unidad de dosificación con 0,55 mg de etinilestradiol en una matriz que contiene poliisobutileno con un tamaño de 11 cm².
11. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la unidad de dosificación contiene 1,05 mg de gestodeno.
- 40

Fig. 1

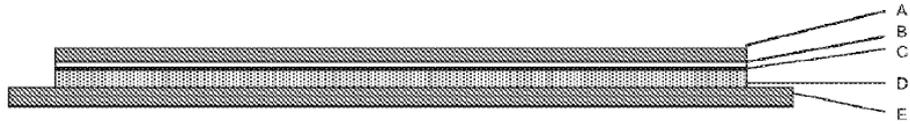


Fig. 2

