

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 510**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A01F 13/00 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2009 PCT/US2009/059823**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO10042607**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2009 E 09819809 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2343963**

54 Título: **Administración transdérmica**

30 Prioridad:

08.10.2008 US 103705 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2019

73 Titular/es:

**AGILE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
101 Poor Farm Road
Princeton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**ROSSI, THOMAS;
FOEGH, MARIE y
KYDONIEUS, AGIS**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 734 510 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

Administración transdérmica

5 Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere al campo de la administración transdérmica, en particular, de las hormonas.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Las progestinas, o combinaciones de progestinas y estrógenos, se utilizan para inhibir la ovulación y para inducir otros cambios fisiológicos en el sistema reproductor femenino y, por lo tanto, para reducir el riesgo de embarazo.

15 **[0003]** Varios regímenes de dosificación se han utilizado para administrar tales hormonas. Estos incluyen, por ejemplo, la autoadministración por vía oral de un progestágeno y un estrógeno durante 21 días, seguido de un intervalo de "descanso" de 7 días, durante el cual la mujer suele experimentar un sangrado de extracción (es decir, menstrual). También se pueden usar otros regímenes de dosificación, incluidos regímenes de dosificación que implican duraciones más prolongadas de la administración de un progestágeno y regímenes de dosificación que implican el uso de hormonas de dosis baja durante un intervalo sin tratamiento.

20 **[0004]** Un aspecto importante de cualquier régimen de dosificación anticonceptivo eficaz es que el régimen es conveniente con el fin de facilitar el cumplimiento y que las dosis administradas son eficaces para prevenir o reducir el riesgo de embarazo sin exponer a la mujer a riesgos innecesarios de efectos secundarios. Los efectos secundarios pueden incluir eventos adversos relacionados con las hormonas e irregularidades en el control del ciclo, en particular sangrado "importante".

25 **[0005]** Un dispositivo de administración de la hormona transdérmica para la administración de una progestina y un estrógeno a través de un parche, y una combinación de potenciador de permeación de la piel para uso en el mismo, se describen, por ejemplo, en los documentos US 7.045.145 y US 20040054901.

30 **[0006]** US 7045145 B1, WO 2005/002482 A1, US 6,251,956 B1, LaGuardia et al., 2005, Fertility and Sterility, 83 (6): 1875-1877, US 2005/142175 A1, y US 2005/032764 A1 divulgan métodos anticonceptivos mediante la aplicación de un sistema de administración transdérmica para la entrega de una administración y un estrógeno. Estos documentos revelan que, en un ciclo típico de 28 días, las unidades de dosificación transdérmica se administran durante un período de 21 días, seguidas de 7 días sin administración de una unidad de dosificación. Opcionalmente, las unidades de dosificación se administran durante un período de 28 días, lo que proporciona una dosificación transdérmica continua de hormonas.

35 **[0007]** El documento US 2007/111975 A1 describe un régimen de ciclo extendido de dosis ascendente en el que se administran un estrógeno y una progestina durante un período de más de 30 o 31 días consecutivos, opcionalmente seguido de un período sin hormonas o la administración de estrógeno por un período de 2 a 10 días consecutivos.

40 Resumen de la invención

45 **[0008]** La invención proporciona un régimen de dosificación para la administración de una progestina y un estrógeno. Más específicamente, la invención se relaciona con un método anticonceptivo, es decir, que reduce el riesgo de embarazo, en una mujer que comprende, durante un ciclo de tratamiento de 28 días que comprende un intervalo de tratamiento y un intervalo de descanso, (A) la aplicación consecutiva de tres tratamientos hormonales transdérmicos dispositivos a la piel de una mujer durante un intervalo de tratamiento de 3 semanas, aplicando cada dispositivo durante 1 semana, y cada dispositivo comprende una cantidad efectiva de un progestágeno y un estrógeno seguido de un intervalo de descanso de 1 semana; y (B) aplicar un dispositivo de intervalo de descanso durante al menos una parte del intervalo de descanso, en el que el dispositivo de intervalo de descanso comprende progestina de baja dosis y estrógeno de baja dosis.

50 **[0009]** La invención también proporciona un kit, que comprende (a) 3, o un múltiplo de 3, los dispositivos de tratamiento transdérmico de entrega de hormona, cada dispositivo de tratamiento que comprende una progestina y un estrógeno en cantidades suficientes para reducir el riesgo de embarazo, y cada dispositivo destinado para el uso durante 1 semana; (b) 1, o el mismo múltiplo de 1, dispositivos de intervalo de descanso, cada dispositivo de intervalo de descanso que comprende progestina de baja dosis y estrógeno de baja dosis; y (c) instrucciones de uso en un ciclo de tratamiento de 28 días.

55 Breve descripción de las figuras

60 **[0010]** La figura 1 ilustra las concentraciones séricas de hormonas durante y después de un solo ciclo de tratamiento que comprende un intervalo de tratamiento de 21 o 24-1/2 días con o sin un parche que contiene hormona en el

intervalo de descanso. Las cifras se han dibujado a 31 días con fines ilustrativos únicamente y no ilustran las concentraciones séricas de hormonas durante un ciclo de tratamiento posterior. Específicamente:

La Figura 1a ilustra los niveles de concentración sérica de EE durante 31 días, como resultado de la administración de 7 parches, cada uno durante 3-1/2 días. La Figura 1b ilustra los niveles de concentración sérica de EE durante 31 días como resultado de la administración de 7 parches, cada uno durante 3-1/2 días, seguido de la administración de un dispositivo de intervalo de descanso (1/2 parche) durante 3-1/2 días. La Figura 1c ilustra los niveles de concentración sérica de EE durante 31 días, como resultado de la administración de 3 parches, cada uno durante 7 días. La Figura 1d ilustra los niveles de concentración sérica de EE durante 31 días como resultado de la administración de 3 parches, cada uno durante 7 días, seguido de la administración de un dispositivo de intervalo de descanso (1/2 parche) durante 7 días.

La Figura 2 ilustra una sección transversal en despiece ordenado de un sistema ilustrativo de liberación dérmica de la invención.

Descripción detallada

[0011] De acuerdo con realizaciones ilustrativas, en un intervalo de tratamiento individual, múltiple, por ejemplo, seis o siete dispositivos de administración de la hormona transdérmica, es decir, "parches", se aplican consecutivamente a la piel de una mujer para administrar una progestina y, opcionalmente, un estrógeno para prevenir, es decir, reducir el riesgo de embarazo después de las relaciones sexuales. En realizaciones ilustrativas de la invención, se pretende que cada parche se use durante la semana 1/2, es decir, durante 3 a 4 días, por ejemplo, 3-1/2 días. Por lo tanto, el intervalo total de tratamiento es 6 multiplicado por 1/2 semana, es decir, 3 semanas, o 7 multiplicado por semana, es decir, 3-1/2 semanas. Cada período de la semana 1/2 es de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 días. Por ejemplo, se puede usar un solo dispositivo de semana 1/2 durante 2-1/2 o 3 días de una semana determinada, en cuyo caso el otro dispositivo de semana 1/2 se usaría durante 4-1/2 o 4 días de esa semana, respectivamente, o cada dispositivo se puede usar durante 3-1/2 días cada uno.

[0012] De acuerdo con otra realización ilustrativa, en un intervalo de tratamiento individual, dispositivos de administración de la hormona de cuatro transdérmicos, es decir, "parches", se emplean para administrar una progestina y, opcionalmente, un estrógeno a una mujer para evitar la concepción. Tres de los parches están diseñados para usarse durante 1 semana cada uno, mientras que el parche restante se usa para la semana 1/2. Por lo tanto, el intervalo total de tratamiento es 3 multiplicado por 1 semana, es decir, 3 semanas, más 1 multiplicado por 1/2 semana, es decir, semana, lo que equivale a 3-1/2 semanas. El parche usado para la semana 1/2 puede ser el mismo que el parche de 7 días o puede tener una cantidad reducida de hormona para dar cuenta del período de uso más corto.

[0013] En cualquier caso, al final de cada intervalo de tratamiento, sigue un intervalo de descanso de 1/2 o 1 semana, después de que la mujer se reanuda el tratamiento en el día 29, es decir, el día 1 del ciclo siguiente. Como se explica a continuación, cada período de la semana 1/2 es de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 días. Por ejemplo, se puede usar un solo dispositivo de semana 1/2 durante 2-1/2 o 3 días de una semana determinada, en cuyo caso el otro dispositivo de semana 1/2 se usaría durante 4-1/2 o 4 días de esa semana, respectivamente, o cada dispositivo se puede usar durante 3-1/2 días cada uno. De manera similar, cada período de una semana puede ser de 6, 6-1/2, 7-1/2 y 8 días, aunque es preferible arreglar un día por semana, de manera que una semana es de 7 días.

[0014] Los regímenes ilustrativos descritos anteriormente se resumen en la siguiente tabla.

Nº de Parches	Intervalo de desgaste (sem)	Intervalo de tratamiento (sems)	Intervalo de descanso (sem)
7	1/2	3-1/2	1/2
6	1/2	3	1
3 & 1	1 & 1/2	3-1/2	1/2

[0015] Una mujer puede elegir comenzar a usar el primer parche del primer intervalo de tratamiento en o alrededor del primer parche. El día del período de la mujer, es decir, en el primer día de sangrado menstrual. En este caso, la mujer puede emplear un intervalo de tratamiento inicial más largo o más corto o un intervalo de descanso inicial, con el fin de ponerlo en un horario que sea conveniente para ella.

[0016] Alternativamente, una mujer puede empezar a usar parches en un día diferente, en cuyo caso, el primer intervalo de tratamiento puede ser, pero no es necesariamente ajustado para terminar en el Día 28 del ciclo menstrual de la mujer, es decir, 28 días después del primer día del período más reciente de sangrado menstrual de la mujer. En tales realizaciones ilustrativas de esta invención, por ejemplo, una mujer aplica un primer parche un la mañana del domingo y lo quita y aplica un segundo parche 3-1/2 días más tarde, es decir, en la tarde del miércoles siguiente, y así sucesivamente, como se ilustra abajo:

Intervalo de tratamiento:

[0017]

- 5 Parche 1 - aplicado el domingo por la mañana; eliminado el miércoles por la tarde,
 Parche 2 - aplicado el miércoles por la tarde; eliminado el domingo a la mañana,
 Parche 3 - aplicado el domingo por la mañana; eliminado el miércoles por la tarde,
 Parche 4 - aplicado el miércoles por la tarde; eliminado el domingo a la mañana,
 Parche 5 - aplicado el domingo por la mañana; eliminado el miércoles por la tarde,
 10 Parche 6 - aplicado el miércoles por la tarde; eliminado el domingo a la mañana
 Parche 7 - aplicado el domingo por la mañana; eliminado los miércoles por la tarde,
 Intervalo de descanso: de miércoles por la tarde a domingo por las mañanas

Repetición

- 15 **[0018]** Tal régimen, comenzando con un primer tratamiento en un domingo por la noche (en lugar de en un domingo por la mañana, como se ilustra más arriba), se ilustra gráficamente en las siguientes tablas que muestran un calendario ilustrativo para dos ciclos de tratamiento consecutivos. En estas tablas, los parches se indican con los números de superíndice o subíndice del 1 al 7, con los valores de superíndice que indican la aplicación en la mañana y los valores de subíndice que indican la aplicación en la noche. "RI" indica el inicio del intervalo de descanso.
- 20

Régimen ilustrativo de siete parches de 3-1/2 días

25 Ciclo de tratamiento 1

[0019]

30

Dom	Lun	Mar	Miér	Jue	Vie	Sab
1 ₁	2	3	4	5 ²	6	7
8 ₃	9	10	11	12 ⁴	13	14
15 ₅	16	17	18	19 ⁶	20	21
22 ₇	23	24	25	26 ^{RI}	27	28

35

Ciclo de tratamiento 2

[0020]

40

29 ₁	30	31				
			1	2 ²	3	4
5 ₃	6	7	8	9 ⁴	10	11
12 ₅	13	14	15	16 ⁶	17	18
19 ₇	20	21	22	23 ^{RI}	24	25

45

50

[0021] En una realización alternativa de la invención, un usuario aplica seis parches de media semana durante un intervalo de tratamiento de 21 días, seguido de un intervalo de descanso de 7 días, como se ilustra a continuación.

55 Régimen ilustrativo de seis parches de 3-1/2 días

Ciclo de tratamiento 1

60 **[0022]**

65

ES 2 734 510 T3

Dom	Lun	Mar	Miér	Jue	Vie	Sab
1 ₁	2	3	4	5 ²	6	7
8 ₃	9	10	11	12 ⁴	13	14
15 ₅	16	17	18	19 ⁶	20	21
22 _{RI}	23	24	25	26	27	28

Ciclo de tratamiento 2

[0023]

29 ₁	30	31				
			1	2 ²	3	4
5 ₃	6	7	8	9 ⁴	10	11
12 ₅	13	14	15	16 ⁶	17	18
19 _{RI}	20	21	22	23	24	25

[0024] En una variación de los regímenes descritos anteriormente, en un intervalo de tratamiento individual, dispositivos de administración de la hormona de tres transdérmicos, es decir, "parches", se emplean para administrar una progestina y, opcionalmente, un estrógeno a una mujer para evitar la concepción. Cada parche está diseñado para ser usado durante 1 semana. Por lo tanto, el intervalo total de tratamiento es 3 multiplicado por 1 semana, es decir, 3 semanas. En tal realización, se aplica un cuarto dispositivo de tratamiento durante una semana o se aplica un dispositivo de intervalo de descanso para administrar una hormona de dosis baja durante todo o una parte del intervalo de descanso, por ejemplo, progestina de dosis baja, estrógeno de dosis baja o ambos. Por "dosis baja" se entiende una dosis que no es efectiva para la anticoncepción si se usa durante un intervalo de tratamiento.

[0025] La tabla siguiente ilustra el uso de tres dispositivos de tratamiento de 1 semana y un dispositivo de intervalo de descanso (RI+), que contiene la hormona de dosis baja, seguido de un intervalo de descanso sin un dispositivo de intervalo de descanso (RI-)

Régimen ilustrativo de tres parches de 7 días

Ciclo de tratamiento 1

[0026]

Dom	Lun	Mar	Miér	Jue	Vie	Sab
1 ₁	2	3	4	5	6	7
8 ₂	9	10	11	12	13	14
15 ₃	16	17	18	19	20	21
22 _{RI+}	23	24	25	26 ^{RI-}	27	28

Ciclo de tratamiento 2

[0027]

29 ₁	30	31				
			1	2	3	4
5 ₂	6	7	8	9	10	11
12 ₃	13	14	15	16	17	18
19 _{RI+}	20	21	22	23 ^{RI-}	24	25

[0028] Se apreciará que en cada una de las ilustraciones anteriores, el primer día de cada ciclo de tratamiento, es decir, el primer día de la aplicación de un nuevo dispositivo, se designa como el Día 1. Se podría haber designado el Día 0 (como se en la Figura 1, que se analiza a continuación), en cuyo caso, todos los demás números de días se reducirían en uno. Se apreciará además que la primera aplicación en esta ilustración se realiza en la tarde/noche del Día 1, que se muestra aquí como domingo, pero que la primera aplicación también se puede hacer un domingo por la mañana o por la mañana, por la tarde o tarde de cualquier otro día de la semana.

[0029] También debe apreciarse que aunque las ilustraciones anteriores utilizan 3-1/2 días como un intervalo de semanas 1/2, también es posible de acuerdo con esta invención a usar un parche para 2-1/2 a 4-1/2 días, por ejemplo, 3-4 días por semana, y otro parche para el resto de la semana, siempre que dos períodos de semana sucesivos totalicen aproximadamente siete días. Esto se ilustra en la siguiente tabla para siete parches de 1/2 semana.

Régimen ilustrativo de parches de siete semanas y media

Ciclo de tratamiento 1

[0030]

Dom	Lun	Mar	Miér	Jue	Vie	Sab
1 ₁	2	3	4	5 ²	6	7
8 ₃	9	10	11 ₄	12	13	14
15 ₅	16	17	18	19 ₆	20	21
22 ₇	23	24	25	26 _{RI}	27	28

Ciclo de tratamiento 2

[0031]

29 ₁	30	31				
			1	2 ₂	3	4
5 ₃	6	7	8 ⁴	9	10	11
12 ₅	13	14	15	16 ₆	17	18
19 ₇	20	21	22	23 ^{RI}	24	25

[0032] En otras realizaciones, cada semana se fija en 3-1/2 días.

[0033] Se puede usar un dispositivo de una semana de manera similar, por ejemplo, durante 6, 6-1/2, 7, 7-1/2 u 8 días, aunque es preferible arreglarlo un día por semana, tal que una semana es de 7 días.

[0034] En formas de realización, solamente una progestina se administra durante los intervalos de tratamiento. En otras realizaciones, la progestina se administra en combinación con un estrógeno durante los intervalos de tratamiento, para todo o una parte de cada intervalo de tratamiento. En cualquier caso, una progestina o un estrógeno o ambos pueden administrarse, pero no necesariamente, durante todo o una parte del intervalo de descanso, como se describe a continuación.

[0035] La cantidad de la hormona en cada dispositivo de tratamiento, por ejemplo, cada parche de días 3-1/2 o parche de 7 días, se pueden variar de parche a parche o semana a semana, para proporcionar un régimen de tratamiento multifásico. Por ejemplo, las cantidades de hormona se pueden variar para proporcionar un régimen de administración trifásica tal como, por ejemplo, el anticonceptivo oral trifásico descrito en el documento US 6.214.815 (Ortho-McNeil). Cualquiera o ambos de la progestina y el estrógeno se pueden variar (o mantener) de forma independiente entre sí. Alternativamente, la cantidad de progestina y de estrógeno puede ser la misma en todos los parches utilizados en un ciclo de tratamiento dado o en todos los ciclos de tratamiento.

[0036] Es deseable que cada dispositivo de tratamiento resulte en un nivel de concentración en suero progestina promedio equivalente a al menos aproximadamente 750 pg/ml de levonorgestrel durante todo el intervalo de tratamiento. En algunas realizaciones, el nivel promedio de concentración sérica de progestina es equivalente a al menos aproximadamente 500 pg/ml de levonorgestrel durante la semana 1 del intervalo de tratamiento y/o al menos

aproximadamente 750 pg/ml durante la semana 2 y la semana 3 de cada intervalo de tratamiento, entendiéndose, sin embargo, que tales niveles pueden no alcanzarse durante todo el primer ciclo de tratamiento. En particular, por ejemplo, tales niveles pueden no alcanzarse durante la primera semana del primer ciclo de tratamiento.

[0037] Además, las concentraciones séricas de una progestina, así como de un estrógeno, puede variar de paciente a paciente. Por lo tanto, al considerar las concentraciones séricas promedio alcanzadas durante los intervalos de tratamiento, es útil referirse a una población de sujetos, por ejemplo, 10 o más, 25 o más, 50 o más, 75 o más, o 100 o más. Por lo tanto, los valores de concentración y las relaciones de pico/depresión expresadas en este documento pueden lograrse en una población de sujetos, pero no necesariamente en cada sujeto dentro de una población dada.

[0038] La cantidad de estrógeno administrado durante cada intervalo de tratamiento puede ser una cantidad que resulte en niveles de concentración en suero equivalentes a aproximadamente 5 a aproximadamente 80, por ejemplo, aproximadamente 15 a aproximadamente 65, pg/ml de etinilestradiol durante todo el intervalo de tratamiento, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 pg/ml. Niveles de concentración sérica que promedian entre 20 y 30. El equivalente de etinilestradiol pg/ml se puede lograr durante la semana 2 y la semana 3 de cada intervalo de tratamiento.

[0039] Según la invención, dosis de la(s) hormona(s) baja(s) (o inferior(s)) se administran durante todo o una parte del intervalo de descanso. La cantidad de hormona administrada durante el intervalo de descanso no es más del 80%, por ejemplo, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% de la cantidad administrada durante el intervalo de tratamiento. Por ejemplo, la cantidad de hormona(s) administrada durante el intervalo de descanso puede ser de aproximadamente 3/4, aproximadamente 2/3, aproximadamente 1/2, aproximadamente 1/3 o aproximadamente 1/4 de la cantidad administrada durante una cantidad equivalente de tiempo durante el intervalo de tratamiento. Dicha cantidad puede atenuar, es decir, disminuir la gravedad de los síntomas de la menstruación, que pueden incluir sangrado vaginal excesivo, cambios en el estado de ánimo, dolores de cabeza, dismenorrea y otros síntomas asociados con el retiro de hormonas, especialmente el retiro repentino de hormonas, u otros.

[0040] Tal parche de intervalo de descanso, o dispositivo de intervalo de descanso, convenientemente se pueden hacer en la misma manera que el dispositivo de tratamiento, pero con una cantidad reducida de la hormona(s). La cantidad de hormona(s) se puede reducir, por ejemplo, reduciendo el tamaño del parche. Por ejemplo, si un parche de tratamiento tiene un área de superficie de 20 cm² y se desea administrar el 50% de las hormonas durante el intervalo de descanso, el dispositivo de intervalo de descanso puede ser el mismo que el dispositivo de intervalo de tratamiento pero reducido en tamaño para que tengan una superficie de 10 cm². Dicho dispositivo de intervalo de descanso podría denominarse "medio parche". De manera similar, se podría administrar un "parche de un cuarto" para administrar el 25% de las hormonas, o un parche de cualquier otra fracción del tamaño del parche de tratamiento. Alternativamente, el tamaño (área de superficie) del dispositivo de intervalo de descanso puede ser el mismo que el tamaño del dispositivo de tratamiento, en cuyo caso se cargaría con cantidades reducidas de hormonas y/o potenciadores.

[0041] El dispositivo de intervalo de descanso se puede usar por cualquier parte o la totalidad del intervalo de descanso. Así, por ejemplo, se puede usar un medio parche para el intervalo de descanso completo.

[0042] La Figura 1 muestra los niveles ilustrativos de concentración de hormonas en suero durante 31 días. De acuerdo con la práctica de esta invención, por supuesto, se aplicaría un dispositivo nuevo el día 29.

[0043] Como se ilustra en la Figura 1, los parches pueden ser diseñados con el fin de entregar cantidades variables de hormona(s) durante el período de desgaste de cada parche, de manera que hay un nivel pico de concentración sérica que se produce después de que el parche se aplica y un nivel de concentración en suero que se produce en el momento en que se retira el parche. Esta característica puede emplearse de manera útil para administrar una cantidad de progestina o estrógeno, o ambos, durante el intervalo de descanso que disminuye a medida que se acerca el final del intervalo de descanso, de manera que la cantidad de hormona liberada al final del intervalo de descanso disminuye en relación con los niveles máximos durante el desgaste del dispositivo de intervalo de descanso y, en algunas realizaciones, en relación con los niveles de concentración en suero el día en que se aplica el dispositivo de intervalo de descanso. Tal dispositivo puede ser referido como un dispositivo de dosis descendente.

[0044] El uso de dicho dispositivo de intervalo de descanso puede tener varias ventajas. En una realización, el dispositivo de intervalo de descanso es un placebo y se usa como una cuestión de conveniencia, por ejemplo, para que la mujer tenga el hábito de quitarse y aplicar un parche cada 3 a 12 días o cada 7 días. En otra realización, la hormona de dosis baja se administra de manera tal que la mujer experimenta la menstruación, pero con síntomas atenuados. En tal realización, también, los niveles de concentración sérica de hormonas se ajustan gradualmente en lugar de "todo o nada".

[0045] Un parche de 3-1/2 días puede ser más pequeño que un parche para 7 días, por lo tanto, lo que es menos perceptible para el usuario y las personas a su alrededor. Los requisitos de adherencia también se alivian porque el parche es más pequeño y porque no es necesario que permanezca conectado durante toda la semana. Si un parche de 3-1/2 días se desaloja, solo habrá un corto período de tiempo antes de que se aplique el siguiente parche. Un

parche de 3-1/2 días puede permitir un perfil farmacocinético (PK) con picos y valles durante cada período de uso, es decir, durante cada período de tratamiento de 3-1/2 días, pero dichos picos y valles pueden ser más suaves en relación con un parche de 7 días. Así, por ejemplo, las concentraciones séricas máximas de hormonas durante el período de tiempo en que se usa un solo dispositivo de tratamiento (distinto del primer dispositivo) pueden ser al menos aproximadamente 1,1 veces los niveles mínimos, o al menos aproximadamente 1,25 veces más niveles mínimos, pero también puede ser no más de aproximadamente el doble de los niveles mínimos, o no más de aproximadamente 1,8 veces los niveles mínimos, o no más de aproximadamente 1,5 veces los niveles mínimos. La Figura 1 ilustra dichos perfiles de PK a través del pico. Dicho perfil de PK se puede lograr durante un intervalo de tratamiento completo o durante al menos un intervalo de desgaste, por ejemplo, la tercera semana, la segunda mitad de la segunda o tercera semana, o al menos 2 semanas, por ejemplo, la semanas segunda y tercera, de cada intervalo de tratamiento.

[0046] Cualquier dispositivo de administración de hormona transdérmica que administra una progestina y, opcionalmente, un estrógeno, en cantidades eficaces para efectuar la contracepción, es decir, para prevenir el embarazo, pueden usarse en la práctica de la invención. "Prevenir el embarazo" no significa necesariamente que tales dispositivos sean 100% efectivos para prevenir el embarazo en todos los casos, pero tales dispositivos pueden tener, al menos, aproximadamente la misma eficacia anticonceptiva que los anticonceptivos orales disponibles en la actualidad. En el documento US 5.876.746 (Cygnus) se describe un dispositivo de administración transdérmica de hormonas para prevenir el embarazo que libera 17-desacetil norgestinato y etinilestradiol (Cygnus) y se comercializa como Ortho Evra(r) (sistema transdérmico norelgestromin/etinilestradiol). Como se muestra en la información de prescripción, Ortho Evra proporciona un suministro más o menos "plano", es decir, ninguno o solo un perfil de PK de pico a través de cada período de desgaste de un solo parche.

[0047] También se describe aquí que comprende un kit de múltiples parches cada uno destinado a ser llevado por 1/2 semanas (2-1/2 a 4-1/2 días) o 1 semana (6-8 días). Por ejemplo, dicho kit puede comprender dispositivos de tratamiento de siete semanas y media, o algunos múltiplos de 7, por ejemplo, 14, 21, 28, 35 o 42 dispositivos de tratamiento. O, por ejemplo, dicho kit puede comprender dispositivos de tratamiento de seis semanas y media, o algunos múltiplos de 6, por ejemplo, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66 o 72 dispositivos de tratamiento. O, por ejemplo, dicho kit puede comprender tres dispositivos de tratamiento de 7 días, o algunos múltiplos de 3, por ejemplo, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 o 36 dispositivos de tratamiento, y un dispositivo de tratamiento de una semana por cada tres dispositivos de una semana. En cada caso, el kit incluiría instrucciones para el uso de los dispositivos de acuerdo con el método de la invención.

[0048] Tal kit puede comprender también dispositivos de intervalos de descanso, que pueden ser placebos (es decir, no hormonales) o dispositivos de hormona de dosis bajas, como se discutió anteriormente. Por ejemplo, un kit para un régimen de siete parches/ciclos de tratamiento puede comprender cuarenta y dos dispositivos de tratamiento de media semana y seis dispositivos de intervalo de descanso; un kit para un régimen de seis parches/ciclo de tratamiento puede comprender setenta y dos dispositivos de tratamiento de media semana y doce dispositivos de intervalo de descanso; un kit para un régimen de 3 parches/ciclo de tratamiento puede comprender nueve dispositivos de tratamiento de 7 días y tres dispositivos de intervalo de descanso; etc.

[0049] Tales dispositivos de intervalo de descanso se pueden indicar claramente como dispositivos de intervalo de descanso, directamente o en envases de parche individual, como por tamaño, color, forma, o marcas, para evitar la confusión con los dispositivos de tratamiento. Si se desea un perfil de administración de hormonas multifásicas, cada dispositivo de tratamiento puede marcarse, directamente o en un paquete de parche individual, para minimizar el riesgo de que un usuario aplique parches fuera de orden.

[0050] La Figura 1 ilustra los niveles proyectados de concentración sérica de etinilestradiol (EE) que resultan de la administración de parches, tal como se describe en los documentos US 7.045.145 y US 20040054901 y más adelante en este documento. Los datos en la Figura 1 son ilustrativos y no muestran el efecto de aplicar un nuevo parche en el Día 29. Los datos son proyecciones calculadas sobre la base de los datos reales de flujo de piel de cadáver humano obtenidos usando un dispositivo cargado con una matriz polimérica que comprende GNL y EE, sustancialmente como se describe a continuación, y que tiene un área de contacto con la piel de aproximadamente 9,4 cm². Las proyecciones se calculan utilizando una tasa aproximada de eliminación *in vivo* para EE. Las Figuras 1a y 1b muestran los niveles de EE en cada uno de los Días 1 a 28, con un primer parche de 3-1/2 días en el Día 0 y los parches subsiguientes en los Días 4, 7, 11, 14, 18 y 21. Las Figuras 1c y 1d muestran los niveles de EE en cada uno de los días 1 a 28, con un primer parche de 7 días aplicado en el día 0 y los parches subsiguientes en los días 7 y 14. Las Figuras 1b y 1d muestran los efectos de administrar un parche de intervalo de descanso en los días 24 a 28, dicho dispositivo de intervalo de descanso es 1/2 del tamaño del parche de tratamiento pero, por lo demás, idéntico al mismo.

[0051] Se puede obtener un patrón similar de picos/valles con progestinas, p. ej., LNG.

[0052] Tenga en cuenta que debido a que estos datos se proyectan a partir de datos de flujo de piel, los resultados reales variarán, dependiendo, por ejemplo, del área de superficie de la piel del parche empleado, la concentración de hormona(s) y la eficacia del potenciador de la permeación de la piel.

[0053] Un dispositivo ilustrativo que puede ser utilizado en la práctica de la presente invención se ilustra en la Figura 2. Con referencia a la Figura 2, este dispositivo ilustrativo comprende 4 capas. Una es la capa de IA (6). El segundo es un forro de liberación (4). El tercero es una capa interna de respaldo (5). El cuarto es una superposición, que, en este dispositivo ilustrativo, comprende tres capas de componentes (1, 2, 3), referidas aquí a continuación como, respectivamente, una capa de PSA (3), una capa intermedia (2) y un recubrimiento de superposición o revestimiento de recubrimiento (1). La superposición también puede describirse como que comprende una capa de PSA (3) y una cubierta de superposición (1, 2). En cualquier caso, una característica de este dispositivo es la formación de un sello entre la capa de PSA (3) de la superposición (1, 2, 3) y el revestimiento de liberación (4).

La capa de IA

[0054] La capa 6 comprende la IA y los portadores que comprenden potenciadores de la permeación de la piel, un humectante/plastificante y una matriz de PSA. La IA comprende una progestina, por ejemplo, levonorgestrel, y un estrógeno, por ejemplo, etinilestradiol o 17- β estradiol.

[0055] *Los potenciadores de permeación de la piel:* Una combinación de agentes de permeación de la piel que mejoran se emplea que comprende una mezcla de (1) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como dimetilo sulfóxido (DMSO), éster de alcohol (2) graso (C8-C20) de un hidroxiácido, como el lauril lactato, (3) un éster alquílico inferior (C1-C4) de un hidroxiácido, por ejemplo, lactato de etilo, y (4) un ácido graso C6-C18, como el ácido cáprico. En realizaciones específicas, el éster de alcohol graso del ácido láctico es lauril lactato y el éster de alquilo inferior del ácido láctico es etilo lactato. Se puede emplear un ácido graso de cadena media a larga en la formulación del potenciador de la permeación de la piel entre los potenciadores de la permeación de la piel. Se ha usado ácido cáprico, pero otros ácidos grasos saturados o insaturados C6-C18 incluyen, entre otros, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láurico y ácido mirístico.

[0056] En una realización particular, el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable es DMSO. Otros disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a alquilo C1-C8 ramificado o no ramificado, tales como etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, y similares, así como azona (laurocapram: 1-dodecilhexahidro-2H-azepin-2-ona) y metilosulfonilmetano.

[0057] El éster de alcohol graso de un ácido hidroxi puede ser un éster de alcohol graso de ácido láctico, tales como lactato de laurilo. Sin embargo, pueden utilizarse otros hidroxiácidos y alcoholes grasos. Los hidroxiácidos alternativos incluyen, pero no se limitan a, alfa-hidroxiácidos tales como ácido glicólico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico y ácido mandélico, así como el ácido beta-hidroxi, ácido salicílico. Los alcoholes grasos alternativos incluyen cualquier alcohol graso saturado o insaturado C8-C20, como miristilo, palmitilo u alcoholes oleílicos, por nombrar algunos.

[0058] El éster de alquilo inferior de ácido hidroxi también puede utilizar el ácido láctico, y puede ser, por ejemplo, etilo lactato. Sin embargo, también pueden utilizarse otros hidroxiácidos, como el ácido glicólico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido mandélico y el ácido salicílico. Además, el ácido isopropilmirístico (IPM) se puede usar como sustituto del éster alquílico inferior del hidroxiácido.

[0059] *Hormonas:* LNG es un potente progestágeno sobre una base de dosis en peso, que es un factor importante, ya que las progestinas a menudo exhiben un grado mucho menor de absorción transdérmica que los estrógenos. Otras progestinas que se podrían usar en parte o en total son norgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, noretindrona, noretinodrel, hidrogesterona, etinodiol dicetato, hidroxiprotesterona caproato, acetato de medroxiprogesterona, acetato de norindindona, progesterona, alcoholistester acetato, los cuales son biocompatibles y absorbibles transdérmicamente. Estos incluyen derivados biocompatibles de progestinas que se absorben por vía transdérmica, algunas de las cuales, ventajosamente, son bioconvertibles después de la absorción transdérmica de la progestina original. La progestina y otras hormonas seleccionadas preferiblemente tienen una alta compatibilidad entre sí.

[0060] Para las combinaciones de progestina con el estrógeno, la hormona sintética EE es particularmente adecuada, aunque los estrógenos naturales u otros análogos pueden ser utilizados. Esta hormona puede administrarse por vía transdérmica junto con la progestina particularmente adecuada, levonorgestrel, a las tasas diarias deseables para ambas hormonas. EE y LNG son compatibles y se pueden dispersar en la formulación de polímero adhesivo.

[0061] Los derivados de 17 β -estradiol que son biocompatibles, capaces de ser absorbidos transdérmicamente y preferiblemente bioconvertibles a 17 β -estradiol también se pueden utilizar, si la cantidad de absorción cumple con la dosis diaria requerida del componente estrógeno y si los componentes hormonales son compatibles. Tales derivados del estradiol incluyen ésteres, mono- o di-ésteres. Los monoésteres pueden ser de 3 o 17 ésteres. Los ésteres de estradiol pueden ser, ilustrativamente hablando, estradiol-3, 17-diacetato; estradiol-3-acetato; estradiol 17-acetato; estradiol-3, 17-divalato; estradiol-3-valerato; estradiol-17-valerato; ésteres de 3-mono-, 17-mono- y 3,17-dipivilados; ésteres de 3-mono-, 17-mono- y 3,17-dipropionato; ésteres de 3-mono-, 17-mono- y 3,17-diciclo pentil-

propionato; cipionato, heptanoato, benzoato y ésteres similares correspondientes; etinilestradiol; estrona y otros esteroides estrogénicos y derivados de los mismos que son absorbibles transdérmicamente.

[0062] Se pueden usar combinaciones de los anteriores con el propio estradiol (por ejemplo, una combinación de estradiol y estradiol-17-valerato o más una combinación de estradiol-17-valerato y estradiol-3, 17-divalato) con resultados beneficiosos. Por ejemplo, se puede usar un 15-80% de cada compuesto basado en el peso total del componente esteroide estrogénico para obtener el resultado deseado. También se pueden usar otras combinaciones para obtener la absorción deseada y los niveles de 17 β -estradiol en el cuerpo del sujeto que se está tratando.

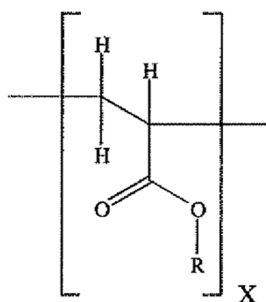
[0063] Se apreciará que las hormonas se pueden emplear no sólo en la forma de los compuestos químicos puros, pero también en una mezcla con otros productos farmacéuticos que pueden aplicarse transdérmicamente o con otros ingredientes que no sean incompatibles con el objetivo deseado como se ha enumerado arriba. Por lo tanto, se pueden usar derivados farmacológicamente aceptables simples de las hormonas tales como éteres, ésteres, amidas, acetales, sales y similares, si es apropiado. En algunos casos, tales derivados pueden ser preferidos. El compuesto de progestina y el esteroide estrogénico generalmente se dispersan o disuelven simultáneamente en la fabricación de la matriz polimérica adhesiva que contiene hormonas o se pueden dispersar o disolver por separado.

[0064] Los polímeros usados como componentes parche activo: La capa IA que contiene puede ser una matriz de polímero que comprende el farmacéuticamente o ingrediente cosméticamente activo. El polímero puede ser un PSA para formar una matriz polimérica adhesiva biológicamente aceptable, preferiblemente capaz de formar películas finas o recubrimientos a través de los cuales la IA puede pasar a una velocidad controlada. Los polímeros adecuados son biológicamente y farmacéuticamente compatibles, no alergénicos, insolubles y compatibles con fluidos corporales o tejidos con los que se pone en contacto el dispositivo. El uso de polímeros solubles en agua es generalmente menos preferido ya que la disolución o erosión de la matriz afectaría la velocidad de liberación de la IA, así como la capacidad de la unidad de dosificación para permanecer en su lugar en la piel. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el polímero no es soluble en agua.

[0065] Preferiblemente, los polímeros utilizados para formar una matriz de polímero en la capa que contiene IA tienen temperaturas de transición vítrea por debajo de la temperatura ambiente. Los polímeros son preferiblemente no cristalinos, pero pueden tener algo de cristalinidad si es necesario para el desarrollo de otras propiedades deseadas. Unidades o sitios monoméricos entrecruzados pueden incorporarse en tales polímeros. Por ejemplo, los monómeros de reticulación que pueden incorporarse en polímeros de poliacrilato incluyen ésteres polimetacrílicos de polioles, tales como diacrilato y dimetacrilato de butileno, trimetacrilato de propano trimetiltilo y similares. Otros monómeros que proporcionan dichos sitios incluyen acrilato de alilo, metacrilato de alilo, maleato de dialilo y similares.

[0066] En ciertos dispositivos de administración transdérmica de medicamentos, hay una barrera permeable o rompible, una membrana de control de la velocidad o similar interpuesta entre el material que contiene IA y el revestimiento de liberación, de manera que cuando se retira el revestimiento de liberación, dicha barrera permanece en su lugar. El propósito de dicha barrera puede ser, por ejemplo, evitar que el material que contiene IA salga del dispositivo o controlar la velocidad de absorción por la piel. En el dispositivo utilizado para generar los datos ilustrados en la Figura 1, no hay necesidad de una capa entre el forro de liberación y la capa IA porque la matriz de polímero se adhiere a las capas restantes del dispositivo y no fluye fácilmente y porque la matriz está diseñada para administrar el medicamento adecuado a través de la piel sin necesidad de restringir el flujo. Por lo tanto, la matriz de polímero se adhiere directamente al forro de liberación y, tras la administración a la piel, la matriz de polímero se adhiere directamente a la piel a través de toda el área de la superficie de la capa de IA expuesta mediante la eliminación del forro de liberación.

[0067] Una formulación de polímero adhesivo útil comprende un polímero adhesivo de poliacrilato de la fórmula general (I):



en donde "X" representa el número de unidades repetitivas suficientes para proporcionar las propiedades deseadas en el polímero adhesivo y R es H o un alquilo inferior (C1-C10), tal como etilo, butilo, 2-etilohexilo, octilo, decilo y similares. Más específicamente, se prefiere que la matriz de polímero adhesivo comprenda un copolímero de

adhesivo de poliacrilato que tenga un monómero de acrilato de 2-etilohexilo y aproximadamente 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, el vendido con el nombre comercial de Duro Tak 87-4098 por National Starch and Chemical Co., Bridgewater, NJ, que comprende un cierto porcentaje de acetato de vinilo co-monómero.

[0068] Humectante/plastificante: Preferiblemente, un plastificante/humectante se dispersa dentro de la formulación de polímero adhesivo. La incorporación de un humectante en la formulación permite que la unidad de dosificación absorba la humedad de la superficie de la piel, lo que a su vez ayuda a reducir la irritación de la piel y evita que falle la matriz polimérica adhesiva del sistema de administración. El plastificante/humectante puede ser un plastificante convencional usado en la industria farmacéutica, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP). En particular, los copolímeros de PVP/acetato de vinilo (PVP/VA), tales como los que tienen un peso molecular de aproximadamente 50.000, son adecuados para uso en la presente invención. El PVP/VA actúa como un plastificante, que actúa para controlar la rigidez de la matriz polimérica, y como un humectante, que regula el contenido de humedad de la matriz. El PVP/VA puede ser, por ejemplo, PVP/VA S-630, que es un co-polímero PVP: VA 60:40 que tiene un peso molecular de 51.000 y una temperatura de transición vítrea de 110 C. La cantidad de humectante/plastificante está directamente relacionada con la duración de la adhesión de cubrir. El PVP/acetato de vinilo puede ser PVP/VA S-630 suministrado por International Specialty Products, Inc. (ISP) de Wayne, New Jersey, en donde el PVP y el acetato de vinilo están presentes cada uno en aproximadamente el mismo porcentaje en peso.

[0069] La forma del dispositivo de la invención no es crítica. Por ejemplo, puede ser circular, es decir, un disco, o puede ser poligonal, por ejemplo, rectangular o elíptica. El área de superficie de la capa de IA generalmente no debe exceder los 60 cm² de área. Preferiblemente, será aproximadamente 5 a 50 cm², más preferiblemente, aproximadamente 8 a aproximadamente 40 cm². Lo más preferentemente, los discos serán de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 cm². Puede preferirse un disco de 15 cm² porque es relativamente pequeño, pero puede ser capaz de dispersar altos niveles de hormonas.

[0070] Por lo tanto, una matriz ilustrativa útil de polímeros que comprende hormonas útiles para suministrar una cantidad eficaz de una progestina y de un estrógeno en cantidades eficaces para prevenir el embarazo de acuerdo con el método de la invención comprende un copolímero adhesivo de poliacrilato con aproximadamente 3% a aproximadamente 60% p/p de acetato de vinilo y, en porcentaje en peso de la matriz de polímero adhesivo:

- a) de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 35% de PVP/VA;
- b) de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de una combinación de agentes mejoradores de la permeación de la piel, que es una mezcla que comprende de aproximadamente 4% a aproximadamente 12% de DMSO, de aproximadamente 4,2% a aproximadamente 12,6% de lauril lactato, de aproximadamente 0,7% a aproximadamente 2,3% de etil lactato, y de aproximadamente 3% a aproximadamente 9% de ácido cáprico; y
- c) de aproximadamente __, 6% a aproximadamente 1,2% de LNG y EE, por ejemplo, aproximadamente, 87% de LNG y aproximadamente, 77% de EE.

La capa interna de respaldo

[0071] Se puede hacer una capa interna de respaldo de cualquier material adecuado que sea impermeable o sustancialmente impermeable a la IA y a los excipientes de la matriz de polímero adhesivo. La capa interna de respaldo sirve como una cubierta protectora para la capa IA y proporciona una función de soporte. La capa de respaldo puede formarse de modo que tenga esencialmente el mismo tamaño que la matriz polimérica adhesiva que contiene hormonas o puede tener una dimensión mayor para que pueda extenderse más allá de los bordes del parche que contiene IA hacia afuera. La capa de respaldo puede tener cualquier grosor apropiado que proporcione las funciones de protección y soporte deseadas. Un grosor adecuado es de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 micrones. Más específicamente, el grosor es menor que aproximadamente 150 micrones, pero más específicamente, es menor que aproximadamente 100 micrones, y más específicamente, el grosor es inferior a unos 50 micrones.

[0072] Los ejemplos de materiales adecuados para fabricar la capa de soporte interna son películas de polipropileno, poliésteres tales como tereftalato de polietileno, láminas metálicas, laminados de láminas metálicas de tales películas de polímeros adecuados y similares. Las películas de poliéster, como Mylar® (DuPont Teijin) y Scotchpak® 9732 (3M Company), son particularmente adecuadas para su uso en la presente invención.

El forro de liberación

[0073] El área de la superficie del forro de liberación es mayor que la de la capa de IA. Esto se puede ver en la Figura 3, donde el diámetro (en el caso de un dispositivo redondo) o el ancho y la longitud (en el caso de un dispositivo poligonal) de la Capa 3 es mayor que el de las Capas 5 y 6, de manera que se extiende más allá de la capa IA en algunas o todas las direcciones.

[0074] El revestimiento de liberación está hecho de cualquier material (1) que es impermeable o sustancialmente impermeable a los componentes de la capa de IA, (2) a la que el PSA en la superposición se adherirá, como se discute adicionalmente a continuación, y (3) esto se puede quitar fácilmente despegándolo de la capa de IA y superponiendo el PSA justo antes de aplicarlo en la piel.

[0075] El revestimiento de liberación puede tener las mismas dimensiones que la superposición, discute a continuación, o se puede extender total o parcialmente más allá del borde del parche. En una realización, el revestimiento de liberación se extiende parcialmente más allá del recubrimiento para formar "lengüetas" de material de revestimiento de liberación que se extienden más allá de los bordes del revestimiento para una fácil separación del revestimiento de liberación del resto del sistema.

[0076] Se puede comprender una lámina de poliéster fluorado o siliconado u otro polímero fluorado o siliconado tal como un copolímero de poliacrilonitrilo, o una lámina revestida con un polímero siliconado o fluorado. El forro de liberación preferiblemente no es poliestireno porque se ha demostrado que el poliestireno absorberá DMSO. Un material preferido para el revestimiento de liberación cuando la capa 4a de la cubierta comprende un PIB PSA es un revestimiento Scotchpak® (3M Company), como los revestimientos de liberación de poliéster fluorado Scotchpak® 1022 o Scotchpak® 9744.

La superposición

[0077] La superposición comprende un PSA en el que la solubilidad de los componentes volátiles es menor, preferiblemente significativamente menor, que la solubilidad de esos mismos componentes en la matriz de IA. Entonces, por ejemplo, cuando el componente volátil es DMSO o lactato de etilo, se puede elegir un PIB PSA. Con referencia a la Fig. 2, la capa de PIB PSA es la Capa 3. Generalmente, dicho PIB PSA comprende una mezcla de un peso molecular bajo a medio y un PIB de alto peso molecular, un plastificante tal como polibuteno y un hidrocoloide tal como una cruz. Polivinilpirrolidina enlazada. Los PIB útiles incluyen, por ejemplo, los PIB de Oppanol® (BASF), que tienen pesos moleculares promedio de entre 40,000 y 4,000,000.

[0078] Un PIB PSA útil comprende crosprovidona tal como Kollidon® CLM crosprovidona (BASF) (por ejemplo, 5-45% en peso, preferiblemente 15-30% en peso, y más preferiblemente 20-25% en peso); un PIB de baja viscosidad, tal como Oppanol® B12 (peso molecular: 51000, viscosidad a 150 C: 150 Pascal-segundos) (por ejemplo, 10-60% en peso, preferiblemente 30-50% en peso); un PIB de alta viscosidad, tal como Oppanol® B100 (viscosidad: aproximadamente 1100 Pascal-segundos) (por ejemplo, 2-15% en peso, preferiblemente 5-15% en peso); un polibuteno tal como Indopol® 1900 (Innovene LLC) (peso molecular: 2500, viscosidad a 100 C: 3900-4200 centistokes) (por ejemplo, 10-60% en peso, preferiblemente 20-40% en peso); y un aceite mineral (0-20% en peso). Por ejemplo, una formulación ilustrativa comprende aproximadamente 20% en peso de crosprovidona, aproximadamente 40% en peso de un PIB de baja viscosidad, aproximadamente 8% en peso de un PIB de alta viscosidad y aproximadamente 32% en peso de polibuteno. (El término "acerca de" como se usa en esta especificación, significa más o menos 10%. Por "baja viscosidad" se entiende menos de aproximadamente 300 Pascal-segundos y por "alta viscosidad" se entiende más de aproximadamente 800 Pascal-segundos, cuando la viscosidad se mide a 150°C) La reticulación de la PVP es útil porque los polímeros reticulados tienden a ser hinchables en agua pero insolubles en agua. Dicho PIB PSA puede proporcionar una buena estabilidad al desgaste, por ejemplo, la fijación en condiciones de vida normales durante al menos 7 días. Dicho PIB PSA puede proporcionar una buena estabilidad al desgaste, por ejemplo, la fijación en condiciones de vida normales durante al menos 7 días. Dicho PIB PSA puede proporcionar una buena estabilidad al desgaste, por ejemplo, la fijación en condiciones de vida normales durante al menos 7 días.

[0079] Otros polímeros a base de caucho que pueden ser utilizados en lugar de PIB PSA en la superposición incluyen PSA basados en silicona, tales como BIO-PSA® (Dow Corning); copolímeros y terpolímeros de estireno/butadieno/estireno, estireno/isopreno/estireno y estireno-etilenoelbutilenos-estireno, como Kraton D estireno/butadieno y Kraton G estireno-etileno/butileno-estireno o estireno También se pueden usar cauchos de isopreno, como los homopolímeros de poliisopreno lineal Kraton IR.

[0080] Como se muestra en la Fig. 2, y como el revestimiento de liberación, la superposición se puede extender más allá del perímetro de la capa de IA en todas las direcciones, típicamente por un margen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 cm, más específicamente de 0,3 a aproximadamente 1,2 cm, y aún más específicamente de aproximadamente 0,8 cm más allá del perímetro de la capa IA.

[0081] La superposición, si comprende una capa de PSA, mejora la adherencia a la piel por que complementa la adhesión proporcionada por el PSA en la capa de IA, si está presente, o, en el caso de una capa de IA que no comprende un PSA, proporciona adherencia a la piel.

[0082] Además, la superposición se adhiere al revestimiento de liberación alrededor del perímetro de ambas capas, sellando de este modo en los componentes de la capa de IA. Al seleccionar correctamente los materiales que comprenden el revestimiento y el revestimiento de liberación, este sello entre ellos evita, o evita sustancialmente, el

escape del componente volátil en la capa de IA, pero aún así permite que el usuario pueda quitar fácilmente el revestimiento de liberación antes de la aplicación tópica.

[0083] El sellado se forma *in situ* presionando mecánicamente juntos los bordes de la superposición que se extienden más allá del perímetro de la capa de IA y los bordes del forro de liberación que se extienden más allá del perímetro de la capa de IA. Cuando la primera capa de recubrimiento es un PIB PSA y el forro de liberación es una película de poliéster fluorada o siliconada, se puede colocar un sello adecuado hecho por la presión. La cantidad de presión requerida para formar tal sello no es crítica. La presión de los dedos es adecuada. Por supuesto, en una realización ilustrativa de la invención, es deseable que el sello se pueda romper pelando el forro de liberación del resto del sistema a mano justo antes de la aplicación a la piel.

[0084] El sello entre el PSA de superposición y el revestimiento de liberación previene, o sustancialmente impide, la pérdida de los componentes de la capa de IA a través de la junta de estanqueidad entre estas dos capas, tal como durante el almacenamiento del sistema. El sello es preferiblemente "apretado" a la capa de respaldo interna y la capa de IA, de modo que hay una mínima o ninguna filtración de la matriz de polímero en los espacios entre la superposición y el forro de liberación o entre la superposición y la capa de respaldo interna o la capa de IA.

[0085] La superposición también puede comprender una cubierta (1) que no comprende un PSA, es decir, que comprende una capa de no PSA, de manera que la superficie de la capa que está expuesta a los dedos, la ropa y la suciedad ambiente o polvo es no es pegajoso, es flexible o maleable para flexionarse con los movimientos de la piel y los músculos, es de un color y textura no perceptibles o atractivos, y permite que la humedad de la piel pase a través del dispositivo debido a que es porosa o permeable al agua.

[0086] Por lo tanto, puede ser deseable utilizar una superposición de varias capas que comprende una primera capa de un PSA en la que el componente volátil es insoluble, cubierto con una capa intermedia y una capa que cubre que tenga las propiedades descritas anteriormente. Dicha superposición ilustrativa se ilustra en la Fig. 2 como Capas 1, 2 y 3.

[0087] Mientras que un PIB PSA es útil para que contiene DMSO o etil lactato, o ambos, en la capa de IA, el PIB PSA puede fluir a través de la mayoría de los revestimientos de superposición que tienen las propiedades descritas anteriormente. Dicho flujo de PIB PSA puede hacer que el dispositivo se vuelva pegajoso y descolorido. Por lo tanto, puede ser deseable usar una cubierta de recubrimiento que comprenda dos capas, una de las cuales es una capa polimérica interpuesta entre el PIB PSA (una capa intermedia) y una capa de soporte. Dicha capa intermedia puede ser un PSA de poliácrlato como se describió anteriormente, porque dicho PSA evitará sustancialmente el flujo del PIB PSA hacia y a través de la cubierta de recubrimiento, pero no migrará sustancialmente por sí misma a través de la cubierta de recubrimiento.

[0088] La superposición es un laminado que comprende tres capas: una capa de PIB PSA; (3, en la Fig. 2); una capa intermedia que comprende un material que no permite el flujo del PIB PSA pero que permite el paso de la humedad (2, en la Fig. 2); y una cubierta de recubrimiento (o capa de respaldo) que no es pegajosa, atractiva, flexible y permeable a la humedad (1, en la Fig. 2).

[0089] Los materiales útiles en la capa intermedia incluyen, por ejemplo, poliácrlatos, poliuretanos, cloruro de polivinilo plastificado y copolímeros de polietileno y acetato de vinilo etilo. Los polímeros a base de caucho que tienen un peso molecular muy alto, por ejemplo, también se pueden usar al menos aproximadamente 150.000 Daltons, al igual que los polímeros a base de caucho que se pueden reticular. Los ejemplos incluyen el estireno/butadieno Kraton D, homopolímeros de poliisopreno lineal IR que son reticulables también se pueden utilizar. La capa intermedia puede comprender un PSA que se une a la primera capa de superposición, así como a la cobertura de la superposición. Se prefieren polímeros reticulados de alto peso molecular. Preferiblemente, dicho PSA es un poliácrlato tal como se describe anteriormente con referencia a la capa de IA.

[0090] Los materiales utilizados en el recubrimiento de superposición no son PSA. Incluyen, por ejemplo, una película de poliuretano, espuma o estructura unida por hilado, una espuma de poliolefina, una espuma de PVC o una tela tejida o no tejida. Los tejidos ilustrativos incluyen poliésteres tejidos KOB 051, 053 y 055 (Karl Otto Braun). Los tejidos ilustrativos no tejidos incluyen poliésteres. Un material de poliuretano ilustrativo es el respaldo no tejido de poliuretano fundido CoTran™ 9700 (3M), que se puede colorear en tonos de piel. Los materiales adecuados se describen, por ejemplo, como capas de respaldo en el documento US 6.660.295.

[0091] Si la cubierta de superposición no es porosa, entonces puede utilizarse sin una capa intermedia. Sin embargo, si la cubierta de recubrimiento no es porosa, pueden surgir problemas de adherencia debido a la acumulación de humedad en la interfaz de la piel/PIB PSA. Se puede usar un material sólido, es decir, uno que no sea poroso, pero que de otra manera sea permeable al agua, como una película de poliuretano delgada, por ejemplo, 1 mil (es decir, 0,001 pulgadas). Sin embargo, un material poroso tal como una espuma o tela, en general, conservará mejor su forma y proporcionará una buena adherencia.

[0092] La presente invención no está limitada a las realizaciones descritas y ejemplificadas anteriormente, sino que es capaz de variaciones y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método anticonceptivo, que comprende:

- 5 (A) aplicar consecutivamente tres dispositivos de tratamiento con hormona transdérmica en la piel de una mujer durante un intervalo de tratamiento de 3 semanas, aplicando cada dispositivo durante 1 semana, y cada dispositivo comprende una cantidad efectiva de un progestágeno y un estrógeno seguido de un intervalo de descanso de 1 semana; y
- 10 (B) aplicar un dispositivo de intervalo de reposo durante al menos una parte del intervalo de reposo, en el que el dispositivo de intervalo de reposo comprende progestina de baja dosis y estrógeno de baja dosis.

2. Un método de anticoncepción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (i) la cantidad de estrógeno es la misma en todos los dispositivos de tratamiento, o (ii) la cantidad de progestina es la misma en todos los dispositivos de tratamiento, o (iii) la cantidad de progestina es la misma en todos los dispositivos de tratamiento y la cantidad de estrógeno es la misma en todos los dispositivos de tratamiento.

3. Un método anticonceptivo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el método da como resultado una concentración sérica promedio de progestina equivalente a al menos aproximadamente 750 pg/ml de levonorgestrel durante el intervalo de tratamiento, excluyendo opcionalmente todo o una parte del primer ciclo de tratamiento, en un sujeto dado o en una población de sujetos;

20 opcionalmente, en el que el método produce una concentración sérica promedio de progestina equivalente a al menos aproximadamente 500 pg/ml de levonorgestrel durante la semana 1 del intervalo de tratamiento, en un sujeto dado o en una población de sujetos;

25 opcionalmente, en donde el método resulta en una concentración sérica promedio de progestina equivalente a al menos aproximadamente 750 pg/ml de levonorgestrel durante la semana 2 y la semana 3 del intervalo de tratamiento, en un sujeto determinado o en una población de sujetos.

4. Un método de anticoncepción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el método da como resultado una concentración sérica promedio de estrógeno equivalente a aproximadamente 15 a aproximadamente 65 pg/ml de etinilestradiol durante cada intervalo de tratamiento, en un sujeto dado o en una población de sujetos;

30 opcionalmente, en donde el método resulta en una concentración sérica promedio de estrógeno equivalente a aproximadamente 20 a aproximadamente 30 pg/ml de etinilestradiol durante todo el intervalo de tratamiento, en un sujeto dado o en una población de sujetos.

5. Un método de anticoncepción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los dispositivos de administración de hormona transdérmica comprenden una capa de soporte y una matriz de polímero adhesivo que comprende una mezcla de un polímero adhesivo, una progestina, un estrógeno y uno o más potenciadores de la permeación de la piel;

40 opcionalmente, en el que los dispositivos comprenden levonorgestrel y etinilestradiol;

opcionalmente, en el que uno o más potenciadores de la permeación de la piel comprenden un disolvente orgánico;

opcionalmente en el que los potenciadores de permeación de la piel comprenden una combinación de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, un graso (C₈-C₂₀) éster de alcohol de un ácido hidroxilo, un alquilo inferior (C₁-C₄) éster de alquilo de un ácido hidroxilo, y una C₆-C₁₈ de ácido graso.

6. Un método de anticoncepción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que (i) la progestina es levonorgestrel o (ii) el estrógeno es etinilestradiol, o (iii) la progestina es levonorgestrel y el estrógeno es etinilestradiol.

7. Un método de anticoncepción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el método da como resultado una concentración sérica máxima de hormona durante el período de tiempo en el que se usa un único dispositivo de tratamiento de al menos aproximadamente 1,1 veces el nivel mínimo, pero no más de aproximadamente el doble del nivel mínimo, o no más de aproximadamente 1,8 veces el nivel mínimo, o no más de aproximadamente 1,5 veces el nivel mínimo, o no más de aproximadamente 1,25 veces el nivel mínimo, después de la primera semana de el intervalo de tratamiento, en un sujeto dado o en una población de sujetos;

55 opcionalmente, en donde el método resulta en una concentración sérica máxima de hormona durante el período de tiempo en el que se usa un solo dispositivo de tratamiento de al menos aproximadamente 1,25 veces el nivel mínimo, pero no más de aproximadamente el doble del nivel mínimo, o no más de aproximadamente 1,8 veces el nivel mínimo, o no más de aproximadamente 1,5 veces el nivel mínimo, después de la primera semana del intervalo de tratamiento, en un sujeto determinado o en una población de sujetos.

8. Un método de anticoncepción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo de intervalo de descanso comprende progestina de baja dosis y estrógeno de baja dosis en cantidades eficaces para atenuar los síntomas de la menstruación.

9. Un método de anticoncepción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad de hormonas administradas durante el intervalo de descanso no es más del 80% de la cantidad administrada durante el intervalo de tratamiento.

10. El método de anticoncepción según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de hormonas administradas durante los intervalos de descanso es de $\frac{3}{4}$, $\frac{2}{3}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$ o $\frac{1}{4}$ de la cantidad administrada durante un tiempo equivalente durante el intervalo de tratamiento.

11. Un método de anticoncepción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo de intervalo de descanso se realiza de la misma manera que el dispositivo de tratamiento, pero con una cantidad reducida de hormonas.

12. Un método de anticoncepción según la reivindicación 10, en el que la cantidad de hormonas se reduce (i) reduciendo el tamaño del dispositivo, o (ii) reduciendo la cantidad de hormonas y/o potenciadores.

13. Un kit que comprende:

(a) 3, o un múltiplo de 3, dispositivos de tratamiento de administración de hormona transdérmica, cada dispositivo de tratamiento comprende una progestina y un estrógeno en cantidades suficientes para reducir el riesgo de embarazo, y cada dispositivo está diseñado para usarse durante 1 semana; (b) 1, o el mismo múltiplo de 1, dispositivos de intervalo de descanso, cada dispositivo de intervalo de descanso que comprende progestina de baja dosis y estrógeno de baja dosis; e (c) instrucciones de uso en un ciclo de tratamiento de 28 días.

Fig. 1a

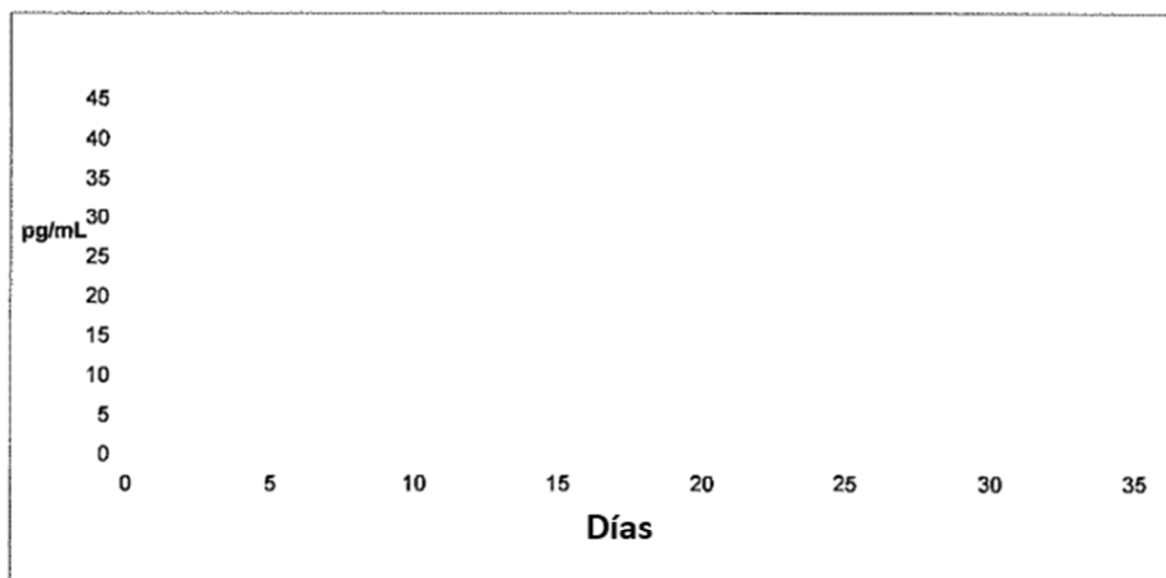


Fig. 1b

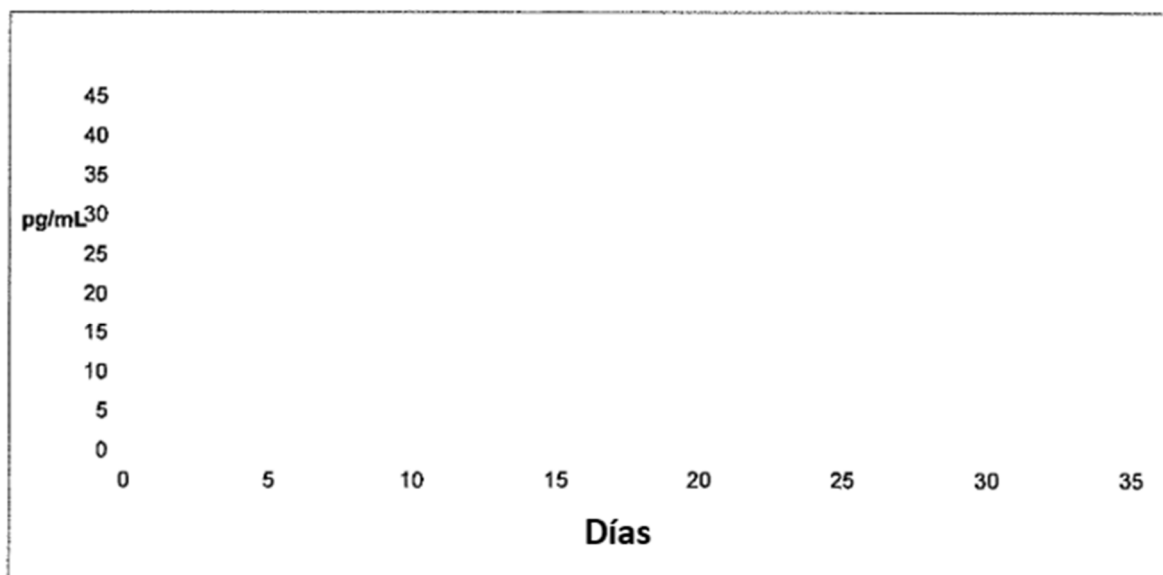


Fig. 1c

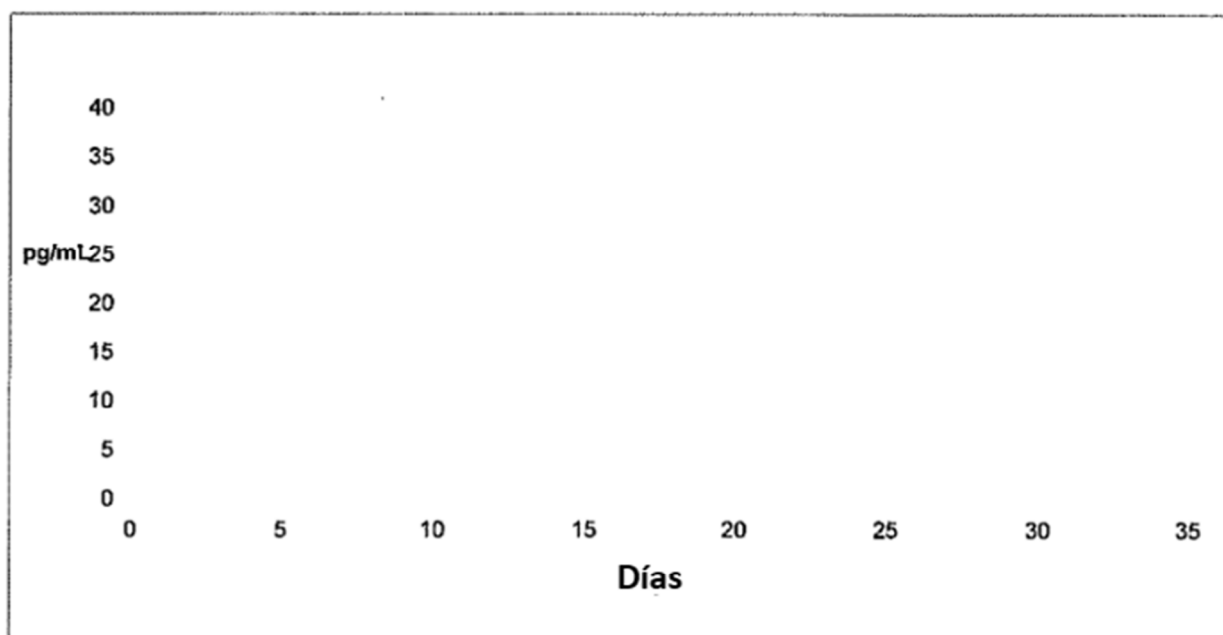


Fig. 1d

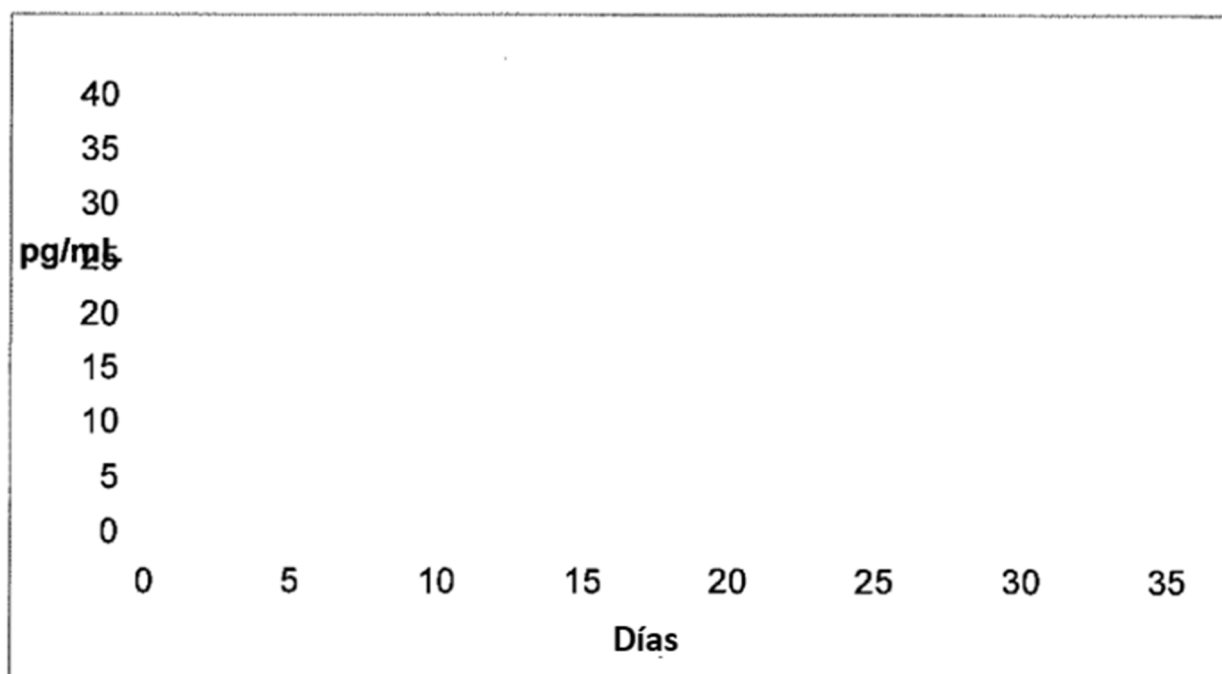


Fig. 2

