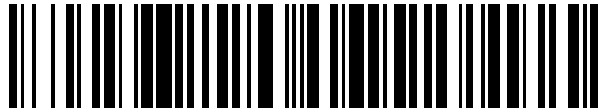


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 460**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

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: **02.11.2012 PCT/US2012/063314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13067346**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2012 E 12794803 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2773333**

54 Título: **Composiciones y métodos de administración dérmica**

30 Prioridad:

04.11.2011 US 201161555546 P
11.05.2012 US 201261645778 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ARNOLD, CHARLES G.;
KYDONIEUS, AGIS;
ROSSI, THOMAS M. y
ALTOMARI, ALFRED F.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 762 460 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos de administración dérmica

Campo de la invención

Esta invención pertenece al campo de la administración transdérmica de levonorgestrel.

5 **Antecedentes de la invención**

Se han desarrollado diversas composiciones de matriz adhesiva para la administración transdérmica de hormonas esteroideas. Por ejemplo, la patentes estadounidense n.º 7.384.650 describe un sistema de administración transdérmica de hormonas que utiliza una composición adhesiva que comprende un adhesivo sensible a la presión (PSA), un humectante, un potenciador de la permeación cutánea, un estrógeno y una progestina.

10 Las publicaciones de patentes estadounidenses 2010/0292660 y 2010/0255072 describen sistemas de administración transdérmica que pueden usarse, entre otras maneras, junto con la matriz de PSA descrita en el documento US 7.384.650.

15 El documento EP 0913158 se refiere a un parche transdérmico que comprende una combinación de dos o más ácidos grasos o alcoholes como potenciadores de la permeación. El documento describe un sistema de matriz transdérmica para la administración percutánea de levonorgestrel y estradiol en el ejemplo 35, que comprende potenciadores de permeación de ácido láurico y oleico, un portador que comprende un adhesivo sensible a la presión de poliacrilato (Duro Tak 87-2852) y antioxidante BHT.

Compendio de la invención

20 Esta invención se refiere a una matriz polimérica útil en un sistema de administración transdérmica para la administración transdérmica de levonorgestrel.

Un aspecto de la invención presenta una composición para la administración transdérmica de levonorgestrel tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La composición descrita anteriormente también puede incluir un humectante. En determinadas realizaciones, el humectante es PVP o un copolímero de PVP, tal como PVP/VA.

25 En diversas realizaciones de la composición descrita anteriormente, el levonorgestrel está presente en una concentración basada en peso de la composición del 0,1% al 3,0% o del 0,2% al 2,0% o del 0,5% al 1,5%. El potenciador de permeación cutánea puede presentarse en una concentración basada en peso de la composición del 1% al 50% o del 2% al 40%.

30 En determinadas realizaciones, el antioxidante en la composición incluye BHT. El BHT puede estar presente en una concentración basada en peso de la hormona del 10% al 500%, del 20% al 200% o del 50% al 150%.

La composición no comprende un estrógeno.

En determinadas realizaciones, el antioxidante en la composición es tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato) de pentaeritritol o fosfito de tris(2,4-di-terc-butilfenilo).

35 Otro aspecto de la invención presenta un método para mejorar la estabilidad del levonorgestrel en una composición de administración transdérmica de levonorgestrel que no comprende un estrógeno tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En diversas realizaciones del método, el levonorgestrel está presente en la composición en una concentración basada en peso de la composición del 0,1% al 3,0% o del 0,2% al 2,0% o del 0,5% al 1,5%. El potenciador de permeación cutánea está presente en una concentración basada en peso de la composición del 1% al 50% o del 2% al 40%.

40 En diversas realizaciones del método, el antioxidante en la composición es BHT. El BHT puede estar presente en una concentración basada en peso de la hormona del 10% al 500%, del 20% al 200% o del 50% al 150%.

En diversas realizaciones del método, el antioxidante en la composición es tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato) de pentaeritritol o fosfito de tris(2,4-di-terc-butilfenilo).

Estas y otras realizaciones se describen con más detalle a continuación.

45 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención es útil para administrar levonorgestrel a un paciente que pueda beneficiarse de la suplementación, es decir, la administración de levonorgestrel sin administración concomitante de un estrógeno. En un

aspecto de la presente invención, el levonorgestrel, se estabiliza, es decir, se protege contra la degradación, mediante la incorporación de un antioxidante tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Tal como se discutirá a continuación en el presente documento, se ha encontrado que determinados componentes de una composición transdérmica, tales como las composiciones transdérmicas descritas en el documento US 7.384.650 y a continuación en el presente documento, contribuyen a la degradación del levonorgestrel. Tales componentes incluyen el adhesivo sensible a la presión ("PSA") de poliacrilato, el humectante de PVP (por ejemplo, PVP/VA) y el potenciador de permeación cutánea de dimetilsulfóxido. La incorporación de un excipiente que funciona como antioxidante puede proteger al levonorgestrel frente a la degradación, es decir, puede ralentizar la degradación del levonorgestrel y, por lo tanto, aumentar la vida útil de la composición.

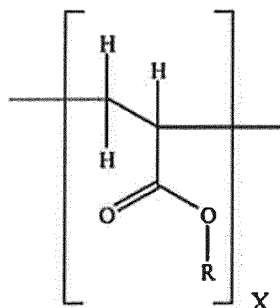
Composición transdérmica que contiene levonorgestrel: La composición para la administración transdérmica, es decir, administración sistémica a través de la piel, tiene una composición tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. La composición no comprende un estrógeno, y puede denominarse "composición transdérmica solo de levonorgestrel". La composición opcionalmente comprende también excipientes tales como agentes gelificantes, plastificantes, humectantes, tampones, y similares. La composición puede formularse y aplicarse en la piel, por ejemplo, como un gel, una pomada o un aerosol, que no son según la invención, o puede estar contenida dentro de un dispositivo de administración transdérmica, tal como un parche, en el que está contenida la composición, por ejemplo, dentro de un reservorio mediante una membrana semipermeable o como una matriz polimérica blanda que está en contacto directo con la piel, es decir, que es lo suficientemente firme como para que no se requiera una membrana de reservorio.

En una realización ilustrativa de la invención, la composición es una matriz polimérica que comprende un adhesivo polimérico sensible a la presión (PSA) como portador, el levonorgestrel, el antioxidante y el potenciador de permeación cutánea. El polímero es un adhesivo sensible a la presión ("PSA") que forma una matriz polimérica adhesiva biológicamente aceptable capaz de formar películas o recubrimientos finos que contienen activo adhesivo a través de los cuales la progestina puede pasar a la piel. Los polímeros adecuados son biológica y farmacéuticamente compatibles, no alergénicos, insolubles en y compatibles con fluidos o tejidos corporales con los que se pone en contacto el dispositivo. El uso de polímeros solubles en agua generalmente se prefiere menos ya que la disolución o erosión de la matriz afectaría la tasa de liberación de la progestina, así como la capacidad de la unidad de dosificación para permanecer en su lugar sobre la piel. Entonces, en determinadas realizaciones, el polímero no es soluble en agua.

Se describen composiciones transdérmicas adecuadas que no son según la invención, por ejemplo, en los documentos US 7.045.145, US 7.384.650, US 20100255072, US 2010292660 y US 20100178323.

Los polímeros utilizados para formar una matriz polimérica en la capa que contiene progestina pueden tener temperaturas de transición vítrea por debajo de la temperatura ambiente, de modo que sean suaves y flexibles a temperatura ambiente. Los polímeros son preferiblemente no cristalinos pero pueden tener algo de cristalinidad si es necesario para el desarrollo de otras propiedades deseadas. Se pueden incorporar unidades o sitios monoméricos reticulables en tales polímeros. Por ejemplo, los monómeros de reticulación que pueden incorporarse en polímeros de poliacrilato incluyen ésteres polimetacrílicos de polioles tales como dimetacrilato y diacrilato de butileno, trimetacrilato de trimetilolpropano y similares. Otros monómeros que proporcionan dichos sitios incluyen acrilato de alilo, metacrilato de alilo, maleato de dialilo y similares.

Los PSA utilizados para formar la composición adhesiva son adhesivos de poliacrilato. 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 de repetición suficientes para proporcionar las propiedades deseadas en el polímero adhesivo y R es H o un alquilo (C_i-C₁₀) inferior, tal como etilo, butilo, 2-etilhexilo, octilo, decilo y similares. La matriz polimérica adhesiva puede comprender, por ejemplo, un copolímero adhesivo de poliacrilato que tiene un monómero de acrilato de 2-etilhexilo y aproximadamente el 50-60% p/p de acetato de vinilo como comonómero. Un ejemplo de un copolímero adhesivo de poliacrilato adecuado para su uso en la presente invención incluye, pero no se limita a, el vendido bajo el nombre comercial de Duro Tak® 87-4098 de Henkel Corporation, Bridgewater, N.J., que comprende comonómero de acetato de vinilo.

El levonorgestrel es una progestina potente basándose en la dosis en peso y puede seleccionarse por esa u otras razones. El levonorgestrel está normalmente presente en una concentración basada en peso de la composición transdérmica (es decir, % en peso) del 0,1 al 3% o del 0,2 al 2,0% o del 0,5-1,5%.

5 *Potenciadores de la permeación cutánea:* Se han utilizado varios potenciadores de la permeación cutánea para mejorar el paso de progestinas a través de la piel y al torrente sanguíneo. Estos incluyen, por ejemplo, alcoholes; alcanonas; amidas y otros compuestos nitrogenados; azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas; sales biliares; colesterol; ciclodextrinas y ciclodextrinas sustituidas; éteres; ácidos grasos saturados e insaturados; ésteres de ácidos grasos saturados e insaturados; ésteres de alcoholes grasos saturados e insaturados; glicéridos y monoglicéridos; ácidos orgánicos; nicotinato de metilo; pentadecalactona; polioles y ésteres de los mismos; fosfolípidos; sulfóxidos; 10 tensioactivos; terpenos; y combinaciones de los mismos.

Son de particular interés en la presente invención los disolventes orgánicos volátiles, incluyendo uno o más de dimetilsulfóxido (DMSO), un éster de alcohol C₈-C₂₀ de un hidroxiácido, un éster de alquilo C₁-C₄ de un hidroxiácido y un ácido graso C₆-C₁₈.

15 La combinación mencionada anteriormente de potenciadores de la permeación cutánea puede usarse para potenciar la administración transdérmica de hormonas esteroideas de cualquier tipo de composición de administración transdérmica, tal como se discutió anteriormente. Un sistema de tipo matriz polimérica adhesiva tal como se describe con detalle en el presente documento y en los documentos US 7.045.145, US 7.384.650, US 20100255072, US 2010292660 y US 20100178323 son ilustrativos; sin embargo, la combinación de potenciador también puede utilizarse en polímeros no adhesivos, así como en sistemas de administración transdérmica de múltiples capas o de tipo 20 reservorio, geles, pomadas, aerosoles y lociones, por nombrar algunos.

El potenciador de la permeación cutánea está normalmente presente en una concentración de al menos el 1% o al menos el 2% en peso de la composición. Puede estar presente en una concentración de hasta el 50% o hasta el 40% en peso de la composición. En determinadas realizaciones, el potenciador de la permeación cutánea está presente en una concentración basada en peso de la composición (es decir, % en peso) del 1 al 50% o del 10 al 40% o del 20 al 25 30% de la composición.

Excipientes adicionales: Se emplean varios excipientes en las composiciones de administración transdérmica para diversos fines. Son de particular interés los polímeros que funcionan como humectantes y/o como plastificantes. 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 cutánea y a evitar que la matriz polimérica adhesiva del sistema de administración no se adhiera durante un tiempo suficiente. El plastificante/humectante puede ser un 30 plastificante convencional utilizado 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 desde aproximadamente 50.000, son adecuados para su uso en la presente invención. El PVP/VA actúa tanto como un plastificante, actuando para controlar la rigidez de la matriz polimérica, así como un humectante, actuando para regular el contenido de humedad de la matriz. El PVP/VA puede ser, por ejemplo, Copovidona Plasdone® S-630 (International Specialty Products, Inc. (ISP), Wayne, Nueva Jersey), que es un copolímero de PVP:VA 60:40 que tiene un peso molecular de 24.000 a 30.000 y una temperatura de transición vítrea de 106°C. La cantidad de humectante/plastificante está directamente relacionada con la duración de la adhesión del revestimiento. 35

Antioxidantes: Los antioxidantes funcionan para prevenir o inhibir la oxidación de otras moléculas al oxidarse ellos mismos. La composición de la invención comprende un antioxidante tal como se define en las reivindicaciones 40 adjuntas.

El pH de la composición transdérmica puede mantenerse a aproximadamente pH 6 hasta aproximadamente pH 8, por ejemplo, a aproximadamente pH 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9 o 8,0. En una realización, la composición se mantiene a aproximadamente pH 6,5 hasta pH 7,5. En otra realización, 45 la composición se mantiene a aproximadamente pH 7. Los antioxidantes que aumentarían el pH, por ejemplo, metabisulfito de sodio, preferiblemente se evitan. Puede estar presente BHT, por ejemplo, en una concentración basada en peso de la hormona de al menos el 10% en peso o al menos el 20% en peso o al menos el 30% en peso de la hormona. Puede estar presente BHT, por ejemplo, en una concentración de hasta el 150% en peso o el 200% en peso o el 500% en peso de la hormona. En determinadas realizaciones, el BHT está presente en una concentración basada en peso de la hormona del 10 al 500%, del 20 al 200% o del 50 al 150% de la hormona. Las concentraciones adecuadas de otros antioxidantes pueden determinarse fácilmente. Por ejemplo, las concentraciones adecuadas de fosfito de tris(2,4-di-terc-butilfenilo), por ejemplo, Irgafos 168, incluyen concentraciones que son similares a las de BHT, aunque también pueden emplearse concentraciones menores o mayores; las concentraciones adecuadas de tetrakis(3-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxifenil)propionato) de pentaeritritol, por ejemplo, Irganox 1010, incluyen 55 concentraciones similares, aunque pueden emplearse concentraciones menores o mayores, por ejemplo, concentraciones que son de hasta aproximadamente el 10%, el 20% o el 30% mayores.

Los siguientes ejemplos se exponen para describir la invención con mayor detalle. Están destinadas a ilustrar, no a limitar, la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Se produjo una mezcla maestra, utilizando la fórmula enumerada en la tabla 1, a continuación. La mezcla maestra se dividió y se le adicionó etinilestradiol (ejemplos de referencia) o antioxidantes conocidos tal como se muestra en la tabla 3. Luego cada mezcla se recubrió en un soporte desprendible con un peso de recubrimiento objetivo de 133 g/m² y se secó a 60°C. Las láminas se laminaron, se cortaron en muestras de 15 cm², se colocaron entre dos soportes desprendibles, se embolsaron y luego se almacenaron a 80°C. Las muestras se evaluaron en cinco puntos temporales tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 1. Fórmula de mezcla maestra

Levonorgestrel	0,38%
Potenciadores de penetración, PVP/VA, acetato de etilo	39,0%
PSA*	60,5%

10 * PSA = copolímero adhesivo de poliacrilato que tiene un monómero de acrilato de 2-etilhexilo y aproximadamente el 50-60% p/p de acetato de vinilo como comonómero

Tabla 2. Plan de muestreo

Punto de tiempo de muestreo	Temperatura	Número de muestras sometidas a prueba
0 días (T ₀)	80°C	3
2 días (T ₂)	80°C	3
4 días (excepto el lote 7) (T ₄)	80°C	3
6 días (solo lote 7) (T ₆)	80°C	3
8 días (T ₈)	80°C	3

Tabla 3. Mezclas de prueba

Lote n.º 1	Mezcla maestra
Lote n.º 2	Mezcla maestra + etinilestradiol, 1,53 mg/15 cm ²
Lote n.º 3	Mezcla maestra + BHT, 1,14 mg/15 cm ²
Lote n.º 4	Mezcla maestra + BHT, 1,71 mg/15 cm ²
Lote n.º 5	Mezcla maestra + Irganox 1010, 1,11 mg/15 cm ² + Irgafos 168, 0,57 mg/15 cm ²
Lote n.º 6	Mezcla maestra + Irganox 1010, 1,66 mg/15 cm ² + Irgafos 168, 0,85 mg/15 cm ²
Lote n.º 7	Mezcla maestra + etinilestradiol, 0,97 mg/15 cm ²

15 Las cantidades de levonorgestrel en cada composición en cada punto temporal se muestran en la tabla 4 como un promedio de 3 muestras de cada lote como un porcentaje de la cantidad objetivo de levonorgestrel ("% TL"), que es el 0,868% basado en el peso de la matriz polimérica. Los lotes n.º 1, n.º 2 y n.º 7 son ejemplos de referencia.

Tabla 4. Estabilidad de levonorgestrel como % de levonorgestrel objetivo

Lote	T ₀	T ₂	T ₄	T ₆	T ₈
Lote 1	96,9	87,1	68,5	NA	48,1
Lote 2	106,6	92,8	93,3	NA	87,3
Lote 3	106,8	102,0	98,1	NA	97,7
Lote 4	103,4	102,2	99,7	NA	95,7
Lote 5	104,3	104,3	99,4	NA	94,6
Lote 6	102,6	101,1	98,5	NA	93,1
Lote 7	105,4	97,1	NA	93,4	91,7

Estos resultados demuestran que el etinilestradiol funciona como un antioxidante en la composición y que la estabilidad de levonorgestrel mejora notablemente mediante la adición de un antioxidante a la composición.

Ejemplo 2

- 5 A seis lotes de una mezcla maestra de levonorgestrel, potenciadores de penetración, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo y adhesivo sensible a la presión, sustancialmente tal como se describe en el ejemplo 1, se les añadió BHT en diferentes cantidades que oscilaban entre 0,02 mg por parche (cada parche contiene 300 mg de mezcla maestra) y 1,7 mg por parche (el valor de 1,7 mg representa el equivalente molar de la cantidad de levonorgestrel en cada parche).
- 10 Cada lote se calentó hasta 80°C y se analizó en los puntos temporales de 0, 4 y 8 días. Todos los valores de carga de BHT tuvieron un efecto positivo sobre la estabilidad de levonorgestrel. Las cantidades de LNG restantes en T = Día 0, T = Día 4 y T = Día 8 se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Efecto de la concentración de BHT sobre la degradación de levonorgestrel

BHT (mg/parche)	Día 0	Día 4	Día 8
0	98	56	56
1,7	100	95	91
0,3	102	98	91
0,15	101	94	85
0,075	98	90	69
0,040	101	74	62
0,020	100	66	66

Ejemplo de referencia 3

- 15 Los siguientes lotes de prueba se prepararon y se sometieron a prueba tal como se describe.
 - a) Se disolvió levonorgestrel (2,6 mg) en 412 mg de Duro Tak 87-4098 (a continuación en el presente documento, "Portador"). Se realizaron extracciones y se calentaron a 80°C durante 4 y 8 días. Se determinaron las cantidades restantes de levonorgestrel y el porcentaje de degradantes para las muestras calentadas a los 4 y 8 días.

b) Se disolvieron levonorgestrel (2,6 mg) y 60 mg de PVP/VA en 412 mg de Portador. Se realizaron extracciones y se calentaron a 80°C durante 4 y 8 días. Se determinaron las cantidades restantes de levonorgestrel y el porcentaje de degradantes para las muestras calentadas a los 4 y 8 días.

5 c) Se disolvieron levonorgestrel (2,6 mg), 1,71 mg de BHT y 60 mg de PVP/VA en 412 mg de Portador. Se realizaron extracciones y se calentaron a 80°C durante 4 y 8 días. Se determinaron las cantidades restantes de levonorgestrel y el porcentaje de degradantes para las muestras calentadas a los 4 y 8 días.

d) Se realizó el mismo procedimiento tal como se describe en c), excepto que se añadieron 1,14 mg de BHT.

Las formulaciones de los lotes se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Resumen de formulaciones de los lotes

	Portador (mg)	levonorgestrel (mg)	PVP/VA (mg)	BHT (mg)
a	412	2,6		
b	412	2,6	60	
c	412	2,6	60	1,71
d	412	2,6	60	1,14

10 Se realizó análisis por HPLC para identificar degradantes de levonorgestrel. Se usó una alícuota de aproximadamente 200 mg y 100 mg de la muestra (registrado peso exacto) durante estabilidad de 4 y 8 días. La muestra se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano:metanol 1:1 (THF/MeOH). Se inyectaron 10 µl para análisis por HPLC.

Aparecieron degradantes de levonorgestrel tras incubación en el horno a 80°C durante 4 días y 8 días para las muestras a y b. No se encontraron degradantes para las muestras c y d. Los resultados se muestran en la tabla 7.

15

Tabla 7. Porcentaje de área de pico de degradantes totales

ID de muestra	Degradantes totales (%)	
	4 día	8 día
A	0,48	0,75
B	1,26	1,28
C	0,00	0,00
D	0,00	0,00

Los porcentajes de área de pico del levonorgestrel restante tras incubación en un horno a 80°C se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Porcentaje de área de pico de sustancias restantes

ID de muestra	Restante	
	4 día	8 día
a	99,52	99,25
b	98,74	98,72
c	100,00	100,00

d	100,00	100,00
---	--------	--------

Nota para la tabla 8: Los porcentajes de levonorgestrel restante se obtuvieron directamente a partir de los porcentajes de área de pico.

El estudio de degradación forzada descrito anteriormente indicó que la adición de BHT redujo la degradación de levonorgestrel, mientras que la adición de Povidona (PVP) aumentó ligeramente la degradación.

5 Ejemplo 4

Se prepararon parches de administración transdérmica que comprendían potenciadores de penetración, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, adhesivo sensible a la presión y cantidades variables de levonorgestrel (LNG) y BHT, tal como sigue (el lote 1 es un ejemplo de referencia):

Lote 1: LNG (2,17 mg, 0,87% en peso) – parche de 12,5 cm²;

10 Lote 2: LNG (2,6 mg, 0,87% en peso) más BHT (1,712 mg, 0,57% en peso) – parche de 15 cm²;

Se comparó el flujo cutáneo a través de piel de cadáver de ser humano (3 muestras de piel de donante, 3 réplicas por donante de piel). Los datos se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Cantidades acumuladas de LNG permeadas en función del tiempo

Lote n.º	Cantidades acumuladas de LNG permeadas (ug/cm ²)							
	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h	
1	5,503 +/- 1,475	12,414 +/- 2,456	18,787 +/- 3,256	24,962 +/- 3,895	30,502 +/- 4,569	35,767 +/- 5,230	40,736 +/- 5,770	
2	5,187 +/- 1,900	11,336 +/- 2,755	17,092 +/- 3,578	22,650 +/- 4,286	27,795 +/- 4,969	32,689 +/- 5,551	37,355 +/- 6,110	

El flujo medio en estado estacionario de levonorgestrel (ug/cm²/h) en cada lote se muestra en la siguiente tabla.

15 Tabla 10. Flujo medio en estado estacionario de levonorgestrel (ug/cm²/h)

Lote 1	0,2442 +/- 0,0312
Lote 2	0,2231 +/- 0,0312

Estos datos muestran que la adición de BHT no impedía la permeación de levonorgestrel.

Ejemplo de referencia 5

20 Tal como se muestra en la tabla 11, se prepararon siete composiciones transdérmicas, comprendiendo cada una aproximadamente 164,8 mg de Duro Tak® 87-4098 y 2,6 mg de levonorgestrel (LNG), después del secado, con y sin PVP/VA y DMSO, para someter a prueba los efectos oxidativos de un poliacrilato PSA, PVP y DMSO.

Tabla 11. Composiciones

Composición n.º	PVP/VA (mg)	DMSO (mg)
1	Nada	nada
2	60 mg de PVP/VA	nada
3	60 mg de PVP/VA	nada
4	60 mg de PVP/VA	nada

5	60 mg de PVP/VA	nada
6	nada	16 mg de DMSO
7	60 mg de PVP/VA	16 mg de DMSO

En el caso de las composiciones 1 - 4 y 6, el PSA se precalentó a 78°C durante 8 horas antes de la adición de PVP/VA y DMSO. En el caso de las preparaciones 3 y 4, el PVP/VA se precalentó a 80°C durante 48 horas en presencia de aire y nitrógeno, respectivamente.

5 Luego todas las preparaciones se colocaron en un horno a 80°C durante 4 días y 8 días. Los degradantes se analizaron mediante HPLC. Los datos porcentuales de degradantes se proporcionan en la tabla 12.

Tabla 12. Porcentaje de área de pico de degradantes totales

Composición n.º	Degradantes (%) Día 4	Degradantes (%) Día 8
1	0,32	0,47
2	0,76	0,94
3	0,87	0,91
4	0,78	1,16
5	1,21	1,60
6	1,12	1,67
7	1,65	1,78

10 Tal como se muestra en la tabla 12, la presencia de PVP/VA aumentó los degradantes aproximadamente en dos veces. El tratamiento previo de PVP/VA no mostró diferencias significativas. El calentamiento de las composiciones durante 8 días produjo ligeramente más degradantes que durante 4 días. El calentamiento previo del PSA redujo la cantidad de degradantes. La adición de DMSO aumentó la cantidad de degradantes.

Ejemplo de referencia 6

15 Se produjo una mezcla maestra utilizando la fórmula enumerada en la tabla 13. Luego se dividió la mezcla maestra y se le añadió BHT tal como se muestra en la tabla 14. Cada mezcla de prueba se recubrió luego sobre un soporte desprendible con un peso de recubrimiento objetivo de 200 g/m² y se secó a 60°C durante 17,5 minutos usando una velocidad de ventilador de 2300 rpm. Entonces se laminaron las láminas, se cortaron en muestras de 15 cm², se colocaron entre dos soportes desprendibles, se embolsaron y luego se almacenaron a 80°C. Las muestras se evaluaron en los días 0, 4 y 8.

Tabla 13. Fórmula de mezcla maestra

Levonorgestrel	0,378%
Etinilestradiol	0,333%
Potenciadores de penetración, PVP/VA, acetato de etilo	39,558%
PSA*	59,730%

20 * PSA = copolímero adhesivo de poliácilato que tiene un monómero de acrilato de 2-etilhexilo y aproximadamente el 50-60% p/p de acetato de vinilo como comonómero [Duro-Tak 87-4098]

Tabla 14. Mezclas de prueba

Lote n.º 1	Mezcla maestra
Lote n.º 2	Mezcla maestra + BHT, 1,712 mg/15 cm ² , 2,481 g/kg
Lote n.º 3	Mezcla maestra + BHT, 1,000 mg/15 cm ² , 1,449 g/kg
Lote n.º 4	Mezcla maestra + BHT, 0,428 mg/15 cm ² , 0,620 g/kg
Lote n.º 5	Mezcla maestra + BHT, 0,300 mg/15 cm ² , 0,435 g/kg
Lote n.º 6	Mezcla maestra + BHT, 0,150 mg/15 cm ² , 0,217 g/kg

Las cantidades de levonorgestrel y etinilestradiol se determinaron mediante HPLC. Los resultados (% CL) para cada mezcla de prueba se muestran en la tabla 15 como un promedio de 5 muestras por mezcla de prueba, con % de desviaciones estándar relativas (% RSD).

5

Tabla 15. Resultados

Mezcla de prueba	Día 0		Día 4		Día 8	
	EE (% RSD)	LNG (% RSD)	EE (% RSD)	LNG (% RSD)	EE (% RSD)	LNG (% RSD)
Control	98,7 (1,9)	100,3 (2,1)	77,3 (1,0)	43,0 (3,1)	72,9 (9,1)	28,5 (57,0)
2	98,0 (2,2)	98,7 (2,2)	91,4 (1,3)	72,1 (1,5)	85,4 (2,4)	57,5 (8,1)
3	99,1 (1,8)	99,6 (2,0)	87,8 (2,6)	66,7 (2,1)	86,9 (2,6)	54,4 (22,8)
4	99,3 (3,1)	100,2 (3,0)	85,7 (3,0)	51,6 9,4	79,8 (5,9)	33,9 (48,6)
5	97,4 (1,8)	98,2 (1,9)	81,0 (1,8)	54,7 6,4	82,6 (3,3)	41,8 (33,6)
6	98,5 (1,2)	99,6 (1,1)	80,4 (6,1)	38,9 (51,5)	81,0 (1,6)	41,5 (7,1)

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración transdérmica de levonorgestrel, que comprende:
 - a) un portador que comprende un adhesivo sensible a la presión (PSA) de poliacrilato,
 - b) levonorgestrel,
- 5 c) un potenciador de la permeación cutánea que comprende uno o más de: dimetilsulfóxido (DMSO), un éster de alcohol C₈-C₂₀ de un hidroxiácido, un éster de alquilo C₁-C₄ de un hidroxiácido, y un ácido graso C₆-C₁₈, y
- d) un antioxidante seleccionado de uno de los siguientes grupos:
 - 10 i) bisulfito de sodio, sulfito de sodio, galato de isopropilo, vitamina C y E, tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato) de pentaeritritol, fosfito de tris(2,4-di-terc-butilfenilo) o BHT o cualquier combinación de dos o más de dichos antioxidantes; y
 - ii) un antioxidante fenólico;

en donde la composición comprende un componente que contribuye a la degradación del levonorgestrel, en donde el componente es uno o más de: (1) DMSO, (2) polivinilpirrolidona (PVP) o un copolímero de PVP; en donde la composición no comprende un estrógeno.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, en donde el PSA se polimeriza mediante polimerización por radicales libres.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el PSA es un adhesivo de poliacrilato que comprende un comonomero de acrilato de 2-etilhexilo y del 50 al 60% p/p de comonomero de acetato de vinilo.
- 20 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende PVP o PVP/VA.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dispuesta dentro de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos que comprende:
 - a) la composición, que tiene una superficie en contacto con la piel y una superficie no en contacto con la piel;
 - b) un soporte desprendible adyacente a la superficie en contacto con la piel de la composición; y
- 25 c) una capa de refuerzo adyacente a la superficie no en contacto con la piel.
6. Un método para mejorar la estabilidad de levonorgestrel en una composición de administración transdérmica de levonorgestrel que no comprende un estrógeno, composición que comprende un PSA de poliacrilato, el levonorgestrel, y un componente que contribuye a la degradación del levonorgestrel, en donde el componente es uno o más de (1) DMSO, y (2) PVP o un copolímero de PVP, comprendiendo el método añadir un antioxidante a la composición, en donde el antioxidante se selecciona de uno de los siguientes grupos:
 - 30 a) bisulfito de sodio, sulfito de sodio, galato de isopropilo, vitamina C y E, tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato) de pentaeritritol, fosfito de tris(2,4-di-terc-butilfenilo) o BHT o cualquier combinación de dos o más de dichos antioxidantes; y
 - b) un antioxidante fenólico.
- 35 7. El método de la reivindicación 6, en donde el PSA de poliacrilato se polimeriza mediante polimerización por radicales libres.
8. El método de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, que comprende un potenciador de la penetración cutánea que es uno o más de DMSO, un éster de alcohol C₈-C₂₀ de un hidroxiácido, un éster de alquilo C₁-C₄ de un hidroxiácido y un ácido graso C₆-C₁₈.
- 40 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la composición comprende PVP o PVP/VA.
10. El método de la reivindicación 7, en donde el PSA comprende un monómero de acrilato de 2-etilhexilo.
11. El método de la reivindicación 10, en donde el adhesivo de poliacrilato comprende además del 3 al 60% p/p de monómero de acetato de vinilo.