

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 455**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A01N 45/00 (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/US2009/059828**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO10042612**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2009 E 09819814 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2343979**

54 Título: **Suministro transdérmico**

30 Prioridad:

08.10.2008 US 103757 P

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

23.11.2020

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:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 795 455 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

Suministro transdérmico

Campo de la invención

Esta invención se refiere al campo del suministro transdérmico, en particular, de hormonas.

5 Antecedentes de la invención

Las progestinas, o combinaciones de progestinas y estrógenos, se usan para inhibir la ovulación e inducir otros cambios fisiológicos en el sistema reproductivo femenino, y reducir así el riesgo de embarazo.

10 Se han usado varios regímenes de dosificación para administrar tales hormonas. Estos incluyen, por ejemplo, la autoadministración por administración oral de una progestina y un estrógeno durante 21 días, seguido de un intervalo de "descanso" de 7 días, durante el cual la mujer generalmente experimenta sangrado de retirada (es decir, menstrual). También se pueden usar otros regímenes de dosificación, incluidos los regímenes de dosificación que implican una mayor duración de la administración de una progestina y los regímenes de dosificación que implican el uso de una dosis baja de hormonas durante un intervalo sin tratamiento.

15 Un aspecto importante de cualquier régimen de dosificación anticonceptiva eficaz es que el régimen es conveniente para 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, particularmente sangrado "intermenstrual".

20 Se describe un dispositivo de suministro de hormona transdérmico para la administración de una progestina y un estrógeno a través de un parche, y una combinación de potenciador de la permeación de la piel para su uso, por ejemplo, en los documentos U.S. 7.045.145 y U.S. 20040053901.

Compendio de la invención

25 La invención se limita al tema definido en las reivindicaciones adjuntas; la siguiente descripción está limitada a esta limitación. La presente invención proporciona un régimen de dosificación flexible para la administración de una progestina y un estrógeno. Más específicamente, la invención se refiere a un método para prevenir el embarazo, es decir, reducir el riesgo de embarazo, en una mujer que comprende, la administración por vía transdérmica de una cantidad eficaz de una progestina y un estrógeno, durante un intervalo de tratamiento variable, seguido de un intervalo de descanso variable, por el cual la duración de cada intervalo de tratamiento y de cada intervalo de descanso se puede variar a lo largo del curso del tratamiento, es decir, a lo largo del tiempo en que la mujer se somete a la anticoncepción.

30 En realizaciones ilustrativas, la invención proporciona un método para inhibir la concepción, es decir, prevenir (reducir el riesgo de) embarazo, en una mujer que comprende:

35 (A) aplicar consecutivamente múltiples dispositivos de tratamiento de suministro de hormonas transdérmico en la piel de la mujer durante un intervalo de tratamiento extendido, es decir, más de 4 semanas, p. ej., al menos aproximadamente 4-1/2 semanas, administrando cada dispositivo una cantidad eficaz de una progestina y, de un estrógeno, seguido de un intervalo de descanso que típicamente es de hasta aproximadamente 7 días, p. ej., 3-1/2 o 7 días; y

40 (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 dosis bajas de progestina y dosis bajas de estrógeno.

45 En realizaciones ilustrativas más específicas, el método comprende la aplicación consecutiva de dispositivos de suministro de hormonas transdérmico, cada uno de los cuales debe usarse durante 1/2 semana; el intervalo de tratamiento es 4-1/2, 5, 5-1/2, 6, 6-1/2, 7, 7-1/2, 8, 8-1/2, 9, 9-1/2, 10, 10-1/2, 11, 11-1/2, 12, 12-1/2, 13, 13-1/2, 14, 14-1/2, 15, 15-1/2, 16, 16-1/2, 17, 17-1/2, 18, 18-1/2, 19, 19-1/2, 20, 20-1/2, 21, 21-1/2, 22, 22-1/2, 23, 23-1/2, 24, 24-1/2, 25, 25-1/2 o 26 semanas; y el intervalo de descanso es, p. ej., 1/2 semana o 1 semana.

En otras realizaciones ilustrativas, el método comprende la aplicación consecutiva de dispositivos de suministro de hormonas transdérmico, cada uno de los cuales debe usarse durante 1 semana; el intervalo de tratamiento es de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 semanas; y el intervalo de descanso es, p. ej., 1/2 semana o 1 semana.

50 Si un intervalo de tratamiento es de solo 3 semanas, de modo que el intervalo de descanso excedería aproximadamente los 7 días, particularmente si el intervalo de descanso excedería los 8 días o excedería los 9 días, entonces un dispositivo de intervalo de descanso que comprende dosis bajas de hormona normalmente se usaría durante todo o al menos una parte del intervalo de descanso, como se ilustra, p. ej., en la figura 1d.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra las concentraciones séricas de hormonas durante y después de un ciclo de tratamiento único que comprende un intervalo de tratamiento de 21 o 24-1/2 días con o sin un parche que contiene hormonas en el intervalo de descanso. Las figuras se han dibujado a 31 días solo con fines ilustrativos y no ilustran las concentraciones séricas de hormonas durante un ciclo de tratamiento posterior. 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 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 detallada de un sistema de administración dérmica ilustrativo de la invención.

Descripción detallada de la invención

Según realizaciones ilustrativas de la presente invención, un intervalo de tratamiento único, durante el cual se trata a una mujer mediante la administración por vía transdérmica a la mujer de una cantidad eficaz de una progestina y un estrógeno, es variable.

Por "variable" se entiende que el usuario puede variar la duración de cada intervalo de tratamiento durante el período durante el cual se desea la anticoncepción. Por ejemplo, una mujer puede elegir en cualquier momento permitirse la menstruación al suspender el uso de dispositivos de tratamiento en cualquier momento, p. ej., porque está experimentando un sangrado intermenstrual o porque por otras razones quiere permitir que su cuerpo pase por la menstruación para reducir la probabilidad de que experimente sangrado en un momento dado. Por ejemplo, si una mujer está planeando unas vacaciones, puede optar por iniciar un intervalo de descanso con suficiente antelación a las vacaciones para hacer que sea poco probable que experimente sangrado menstrual. Por lo tanto, "variable" puede significar ajustar la duración de un intervalo de tratamiento para evitar (es decir, minimizar las posibilidades de) sangrado menstrual durante un intervalo de tiempo determinado.

Un intervalo de tratamiento suele ser de 21 días o más. En algunas realizaciones, el intervalo de tratamiento es extendido y flexible. Por "extendido" se entiende que el intervalo de tratamiento se extiende más allá de las cuatro semanas.

Por lo tanto, esta invención proporciona a una mujer flexibilidad para decidir, dentro de límites seguros y eficaces, cuánto tiempo debe ser un intervalo de tratamiento dado, cuánto tiempo debe ser un intervalo de descanso dado y durante qué parte del intervalo de descanso usar un dispositivo de intervalo de descanso durante un intervalo de descanso dado, etc.

Por ejemplo, en un ciclo de tratamiento dado que comprende un intervalo de tratamiento y un intervalo de descanso, una mujer puede decidir entrar en un intervalo de descanso de 1 a aproximadamente 7 días después de un intervalo de tratamiento de 21 días. Según esta invención, la mujer normalmente no elegiría intervalos de tratamiento de 21 días sucesivos. Por ejemplo, puede decidir entonces que el siguiente intervalo de tratamiento terminará después de un número diferente de días, p. ej., 43 días, seguido de un intervalo de descanso de los mismos o un número diferente de días como el intervalo de descanso anterior. Los intervalos de tratamiento siguientes pueden ser de mayor o menor duración como los intervalos de tratamiento anteriores y los intervalos de descanso siguientes pueden ser de mayor o menor duración que los intervalos de descanso anteriores. En otras palabras, no es necesario que cada intervalo de tratamiento tenga la misma duración que los anteriores o que cada intervalo de descanso tenga la misma duración que los anteriores.

Como alternativa, cada intervalo de tratamiento puede ser un mínimo de 4-1/2 semanas, o un mínimo de 9 semanas, p. ej., 3 o 6 meses.

En otra alternativa, una mujer puede encontrar más conveniente permanecer en un horario regular durante un período de tiempo, por lo que cada intervalo de tratamiento es el mismo período de tiempo y es de al menos 4-1/2 semanas, o al menos aproximadamente 9 semanas, p. ej., 3 meses o 6 meses, y cada intervalo de descanso es del mismo período de tiempo que otros intervalos de descanso.

Por "dosis baja" se entiende una dosis que no es eficaz para la anticoncepción si se usa durante un intervalo de tratamiento.

Convenientemente, el suministro transdérmico se logra mediante dispositivos de suministro de hormonas transdérmico, es decir, "parches", que se usan consecutivamente durante el intervalo de tratamiento, durante un intervalo de uso de 1/2 semana o 1 semana.

ES 2 795 455 T3

- 5 Cada período de $\frac{1}{2}$ semana es de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 días. Por ejemplo, se puede usar un solo dispositivo de $\frac{1}{2}$ semana durante 2-1/2 o 3 días de una semana determinada, en cuyo caso el otro dispositivo de $\frac{1}{2}$ semana 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. Cada período de una semana puede ser de manera similar 6, 6-1/2, 7-1/2 y 8 días, aunque es preferible fijar un día por semana de modo que una semana sea de 7 días.
- En realizaciones ilustrativas que emplean parches de $\frac{1}{2}$ semana, cada intervalo de tratamiento puede ser independientemente 4-1/2, 5, 5-1/2, 6, 6-1/2, 7, 7-1/2, 8, 8-1/2, 9, 9-1/2, 10, 10-1/2, 11, 11-1/2, 12, 12-1/2, 13, 13-1/2, 14, 14-1/2, 15, 15-1/2, 16, 16-1/2, 17, 17-1/2, 18, 18-1/2, 19, 19-1/2, 20, 20-1/2, 21, 21-1/2, 22, 22-1/2, 23, 23-1/2, 24, 24-1/2, 25, 25-1/2, o 26 semanas, o más.
- 10 En realizaciones ilustrativas que emplean parches de 1 semana, cada intervalo de tratamiento puede ser independientemente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 8, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 semanas o más.
- 15 En cualquier caso, al final de cada intervalo de tratamiento, sigue un intervalo de descanso que es variable y típicamente sería de $\frac{1}{2}$ semana o 1 semana. Entonces, por ejemplo, si el intervalo de tratamiento es de 12 semanas, como en el caso de 12 dispositivos usado cada uno durante una semana, o 24 dispositivos usado cada uno durante media semana, el intervalo de descanso probablemente sería de $\frac{1}{2}$ semana o 1 semana, aunque se puede variar más corto o más largo. Aunque es típico un intervalo de descanso de hasta 7 días, el intervalo de descanso también se puede extender, por ejemplo, a 10, 12 o 14 o más días. En tales casos, puede ser ventajoso administrar dosis bajas de hormona durante todo o una parte del intervalo de descanso extendido. En el otro extremo, un intervalo de descanso puede ser tan pequeño como un solo día o dos días, pero generalmente es de al menos 3 días, p. ej., 3, 4, 5, 6 o 7 días. Una mujer puede elegir, p. ej., tener un intervalo de descanso de 1 a aproximadamente 12 veces al año.
- 20 Una mujer puede optar por comenzar a usar el primer parche del primer intervalo de tratamiento, o aproximadamente, el primer día del período de la mujer, es decir, el primer día del 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 llevarla a un horario que sea conveniente para ella.
- 25 En realizaciones de la invención, 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.
- 30 La cantidad de hormona en cada dispositivo de tratamiento, p. ej., cada parche de 3-1/2 días o parche de 7 días, puede variar de parche en parche, o semana a semana, para proporcionar un régimen de tratamiento multifásico. Por ejemplo, las cantidades de hormona pueden variarse para proporcionar un régimen de administración trifásico tal como, p. ej., el anticonceptivo oral trifásico descrito en el documento U.S. 6.214.815 (Ortho-McNeil). Tanto la progestina como el estrógeno o ambos se pueden variar (o mantener) independientemente uno del otro. 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.
- 35 Es deseable que cada dispositivo de tratamiento dé como resultado un nivel medio de concentración sérica de progestina equivalente al menos a aproximadamente 750 pg/ml de levonorgestrel durante todo el intervalo de tratamiento. En algunas realizaciones, el nivel medio de concentración sérica de progestina es equivalente al menos a aproximadamente 500 pg/ml de levonorgestrel durante la semana 1 del intervalo de tratamiento y/o es 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 lograrse durante todo el primer ciclo de tratamiento. En particular, por ejemplo, tales niveles pueden no lograrse durante la primera semana del primer ciclo de tratamiento.
- 40 Además, las concentraciones séricas de una progestina, así como de un estrógeno, pueden variar de un paciente a otro. Por lo tanto, cuando se consideran las concentraciones séricas medias alcanzadas durante los intervalos de tratamiento, es útil referirse a una población de sujetos, p. ej., 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 pico-valle, expresadas en esta memoria, pueden lograrse en una población de sujetos, pero no necesariamente en todos los sujetos dentro de una población dada.
- 45 La cantidad de estrógeno administrada durante cada intervalo de tratamiento puede ser una cantidad que resulte en niveles de concentración sérica equivalentes a aproximadamente 5 a aproximadamente 80, p. ej., aproximadamente 15 a aproximadamente 65, pg/ml de etinilestradiol durante todo el intervalo de tratamiento, o aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 pg/ml. Los niveles de concentración sérica que promedian aproximadamente 20 a aproximadamente 30 pg/ml de etinilestradiol equivalente se pueden lograr durante la semana 2 y la semana 3 de cada intervalo de tratamiento.
- 50 En una realización ilustrativa de la invención, se pueden administrar dosis bajas (o más bajas) de hormona(s) durante todo o parte del intervalo de descanso. La cantidad de hormona administrada durante el intervalo de descanso no es más de aproximadamente el 80%, p. ej., aproximadamente del 20% a aproximadamente el 80%, de la cantidad administrada durante el intervalo de tratamiento. Por ejemplo, la cantidad de hormonas administradas durante el intervalo de descanso puede ser de aproximadamente 3/4, aproximadamente 2/3, aproximadamente 1/2,
- 55

aproximadamente 1/3 o aproximadamente 1/4 de la cantidad administrada durante una cantidad equivalente de tiempo durante el intervalo de tratamiento. Tal cantidad puede atenuar, es decir, disminuir la gravedad de los síntomas de la menstruación, que pueden incluir sangrado vaginal excesivo, cambios de humor, dolores de cabeza, dismenorrea y otros síntomas asociados con la abstinencia hormonal, especialmente abstinencia hormonal repentina, o de otra manera.

Tal parche de intervalo de descanso, o dispositivo de intervalo de descanso, se puede hacer convenientemente de la misma manera que el dispositivo de tratamiento pero con una cantidad reducida de 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 una superficie de 20 cm² y se desea administrar el 50% de las hormonas durante el intervalo de descanso, entonces el dispositivo de intervalo de descanso puede ser el mismo que el dispositivo de intervalo de tratamiento pero de tamaño reducido para tener un área de superficie de 10 cm². Tal dispositivo de intervalo de descanso podría denominarse "medio parche". Del mismo modo, se podría administrar un "cuarto parche" 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.

El dispositivo de intervalo de descanso se puede usar para cualquier parte o la totalidad del intervalo de descanso. Entonces, por ejemplo, se puede usar medio parche para el intervalo de descanso completo.

La figura 1 muestra niveles ilustrativos de concentración sérica de hormonas durante 31 días. Según la práctica de esta invención, por supuesto, se puede aplicar un dispositivo nuevo el día 29.

Como se ilustra en la figura 1, los parches se pueden diseñar para administrar cantidades variables de hormona(s) durante el período de uso de cada parche, de modo que se produzca un nivel de concentración sérica máximo después de la aplicación del parche y un nivel de concentración sérica mínimo que ocurre 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 modo que la cantidad de hormona administrada al final del intervalo de descanso disminuye en relación con los niveles máximos durante el uso del dispositivo de intervalo de descanso y, en algunas realizaciones, en relación con los niveles de concentración sérica el día en que se aplica el dispositivo de intervalo de descanso. Tal dispositivo se puede denominar dispositivo de dosis descendente.

El uso de tal dispositivo de intervalo de descanso puede tener varias ventajas. En una realización, se administra una dosis baja de hormona de modo que la mujer experimente la menstruación pero con síntomas atenuados. En tal realización, también, los niveles de concentración sérica hormonal se ajustan gradualmente en lugar de "todo o nada".

Un parche de 3-1/2 días puede ser más pequeño que un parche de 7 días, lo que lo hace menos visible para el usuario y las personas que lo rodean. Los requisitos de adhesividad también se alivian porque el parche es más pequeño y porque no necesita permanecer adherido durante una semana completa. Si se desaloja un parche de 3-1/2 días, 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) que tenga picos y valles durante cada período de uso, es decir, durante cada período de tratamiento de 3-1/2 días, pero tales picos y valles pueden ser más suaves en relación con un parche de 7 días. Entonces, por ejemplo, las concentraciones séricas de hormonas máximas durante el período de tiempo en el que se usa un solo dispositivo de tratamiento (que no sea el primer dispositivo) puede ser al menos aproximadamente 1,1 veces los niveles mínimos, o al menos aproximadamente 1,25 veces los niveles mínimos, pero tampoco puede ser 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 tales perfiles PK de pico-valle. Tal perfil de PK se puede lograr durante un intervalo de tratamiento completo o durante al menos un intervalo de uso único, p. ej., la tercera semana, la segunda mitad de la segunda o tercera semanas, o al menos 2 semanas, p. ej., la segunda y tercera semanas, de cada intervalo de tratamiento.

Cualquier dispositivo de suministro de hormonas transdérmico que suministre una progestina y un estrógeno, en cantidades eficaces para efectuar la anticoncepción, es decir, para prevenir el embarazo, puede usarse en la práctica de la invención. "Prevenir el embarazo" no necesariamente significa que tales dispositivos sean 100% eficaces 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 actualmente. Un dispositivo de suministro de hormonas transdérmico para prevenir el embarazo que administra 17-deacetil norgestimato y etinilestradiol se describe en el documento US 5.876.746 (Cygnum) y se comercializa como Ortho Evra(r) (sistema transdérmico de norelgestromina/etinilestradiol). Como se muestra en la información de prescripción, Ortho Evra proporciona una administración más o menos "plana", es decir, ninguno o solo un leve perfil de PK de pico-valle para cada período de uso de un solo parche.

La invención comprende también un kit que comprende múltiples parches cada uno destinado a ser usado durante 1/2 semana (2-1/2 a 4-1/2 días) o 1 semana (6-8 días). Por ejemplo, tal kit puede comprender nueve o más dispositivos de tratamiento de 1/2 semana. O, por ejemplo, tal kit puede comprender cinco o más dispositivos de tratamiento de 1

semana. O, por ejemplo, tal kit puede comprender una combinación de dispositivos de ½ semana y 1 semana. En cada caso, el kit incluiría instrucciones para el uso de los dispositivos según el método de la invención.

5 Tal kit puede comprender también dispositivos de intervalo de descanso, que pueden ser placebos (es decir, sin hormonas) o dispositivos hormonales de baja dosis, como se discutió anteriormente. Por ejemplo, un kit que comprende dispositivos de tratamiento de 24 ½ semanas puede comprender hasta 4 dispositivos de intervalo de descanso, por lo que, en un extremo del espectro de opciones de tratamiento, una mujer puede usar todos los dispositivos de tratamiento sin usar un dispositivo de intervalo de descanso o, en el otro extremo del espectro, puede usar todos los dispositivos de intervalo de descanso, cada uno durante hasta aproximadamente una semana y cada uno típicamente después de un intervalo de tratamiento de 21 días. En cada caso, el kit incluiría instrucciones para el uso de los dispositivos según el método de la invención. Tal kit comprendería instrucciones que explican las opciones para uso variable y extendido. Por lo general, tal kit se diseñaría asumiendo que cada intervalo de tratamiento sería de al menos 4-1/2 semanas. Según la invención, cada dispositivo de intervalo de descanso comprende dosis bajas de progestina y dosis bajas de estrógeno.

15 Tales dispositivos de intervalo de descanso pueden indicarse claramente como dispositivos de intervalo de descanso, directamente o en envases de parches individuales, tal como por tamaño, color, forma o marcas, para evitar confusiones con los dispositivos de tratamiento. Si se desea un perfil de administración de hormonas multifásicas, cada dispositivo de tratamiento puede marcarse entonces, directamente o en un envase de parche individual, para minimizar el riesgo de que un usuario aplique parches fuera de servicio.

20 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 U.S. 7.045.145 y U.S. 20040054901 y a continuación.

25 Los datos de la figura 1 son ilustrativos y no muestran el efecto de aplicar un nuevo parche el día 29. Los datos son proyecciones calculadas en base a los datos reales de flujo de piel de cadáver humano obtenidos utilizando 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 de eliminación *in vivo* aproximada de 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 aplicado el día 0 y parches posteriores aplicados 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 el día 0 y los parches posteriores aplicados los días 7 y 14. Las figuras 1b y 1d muestran los efectos de administración de un parche de intervalo de descanso los días 24-28, teniendo dicho dispositivo de intervalo de descanso ½ del tamaño del parche de tratamiento, pero por lo demás idéntico.

30 Se puede obtener un patrón similar de picos/valles con progestinas, p. ej., GNL.

35 Cabe observar que debido a que estos datos se proyectan a partir de los datos del flujo de la piel, los resultados reales variarán, dependiendo, p. ej., del área de la superficie de la piel del parche empleado, la concentración de hormona(s) y la eficacia del potenciador de la permeación de la piel.

En la figura 2 se ilustra un dispositivo ilustrativo que se puede usar en la práctica de la presente invención.

40 Con referencia a la figura 2, este dispositivo ilustrativo comprende 4 capas. Una es la capa AI (6). La segunda es un revestimiento antiadherente (4). La tercera es una capa interna de respaldo (5). La cuarta es una superposición, que en este dispositivo ilustrativo, en sí mismo, comprende tres capas componentes (1, 2, 3), a las que se hace referencia a continuación en esta memoria como, respectivamente, una capa de PSA (3), una capa intermedia (2) y una cubierta de superposición o un recubrimiento de superposición (1). La superposición puede describirse también 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 antiadherente (4).

45 La capa de AI

La capa 6 comprende la AI y los soportes que comprenden potenciadores de la permeación de la piel, un humectante/plastificante y una matriz de PSA. La AI comprende una progestina, p. ej., levonorgestrel, y un estrógeno, p. ej., etinilestradiol o 17-β estradiol.

50 *Potenciadores de la permeación de la piel:* se emplea una combinación de agentes potenciadores de la permeación de la piel que comprende una mezcla de (1) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como el dimetilsulfóxido (DMSO), (2) un éster de alcohol graso (C8-C20) de un hidroxilácido, tal como el lactato de laurilo, (3) un éster de alquilo inferior (C1-C4) de un hidroxilácido, p. ej., el lactato de etilo, y (4) un ácido graso C6-C18, tal como el ácido cáprico. En realizaciones específicas, el éster de alcohol graso de ácido láctico es lactato de laurilo y el éster de alquilo inferior de ácido láctico es lactato de etilo. Se puede emplear un ácido graso de cadena media a larga en la formulación potenciadora de la permeación en la piel entre los potenciadores de la permeación de la piel. Se ha utilizado el ácido cáprico, pero otros ácidos grasos saturados o insaturados C6-C18 incluyen pero no se limitan al ácido caproico, ácido caprílico, ácido láurico y ácido mirístico.

En una realización particular de este tipo, el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable es DMSO. Otros disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes ramificados o no ramificados de C1-C8, tales como etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol y similares, así como azona (laurocapram: 1-dodecilhexahidro-2H-azepina-2-ona) y metilsulfonilmetano.

5 El éster de alcohol graso de un hidroxiaácido puede ser un éster de alcohol graso de ácido láctico, tal como el lactato de laurilo. Sin embargo, se pueden utilizar otros hidroxiaácidos y alcoholes grasos. Los hidroxiaácidos alternativos incluyen pero no se limitan a alfa-hidroxiaácidos tales como el ácido glicólico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico y ácido mandélico, así como el ácido beta-hidroxi, ácido salicílico. Los alcoholes grasos alternativos incluyen
10 cualquiera de los alcoholes grasos saturados o insaturados de C8-C20, tales como los alcoholes miristílico, palmítico u oleílico, por nombrar algunos.

El éster de alquilo inferior de hidroxiaácido puede utilizar también ácido láctico y puede ser, p. ej., lactato de etilo. Sin embargo, se pueden utilizar también otros hidroxiaácidos, tales como el ácido glicólico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido mandélico y ácido salicílico. Además, el ácido isopropilmirístico (IPM) puede usarse como un sustituto del éster de alquilo inferior de hidroxiaácido.

15 *Hormonas:* el GNL es una progestina potente en función de la dosis de 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 podrían usarse en parte o en total son norgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, noretindrona, noretinodrel, hidrogesterona, dicetato de etinodiol, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona, progesterona, acetato de megestrol, gestógeno y ciertos otros que son biocompatibles y
20 absorbibles por vía transdérmica. Estos incluyen derivados biocompatibles de progestinas que se absorben por vía transdérmica, algunas de las cuales, ventajosamente, son bioconvertibles después de la absorción transdérmica a la progestina original. La progestina y otras hormonas seleccionadas preferentemente tienen una alta compatibilidad entre ellas.

Para las combinaciones de progestina con estrógeno, la hormona sintética EE es particularmente adecuada, aunque
25 se pueden usar estrógenos naturales u otros análogos. Esta hormona puede suministrarse por vía transdérmica junto con la progestina particularmente adecuada, levonorgestrel, a tasas diarias deseables para ambas hormonas. EE y GNL son compatibles y pueden dispersarse en la formulación de polímero adhesivo.

También se pueden usar derivados de 17 β -estradiol que sean biocompatibles, capaces de ser absorbidos por vía transdérmica y preferentemente bioconvertibles a 17 β -estradiol, si la cantidad de absorción cumple con la dosis diaria
30 requerida del componente de estrógeno y si los componentes hormonales son compatibles. Tales derivados del estradiol incluyen ésteres, mono o diésteres. Los monoésteres pueden ser 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-divalerato; estradiol-3-valerato; estradiol-17-valerato; ésteres de 3-mono-, 17-mono- y 3,17-dipivalato; ésteres de 3-mono-, 17-mono- y 3,17-dipropionato; ésteres de 3-mono-, 17-mono- y 3,17-diciclopentil-propionato; cipionato,
35 heptanoato, benzoato y ésteres similares correspondientes; etinilestradiol; estrona y otros esteroides estrogénicos y derivados de los mismos que son absorbibles por vía transdérmica.

Las combinaciones de lo anterior con el estradiol en sí mismo (por ejemplo, una combinación de estradiol y estradiol-17-valerato o además una combinación de estradiol-17-valerato y estradiol-3, 17-divalerato) pueden usarse con
40 resultados beneficiosos. Por ejemplo, el 15-80% de cada compuesto basado en el peso total del componente esteroide estrogénico se puede usar 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 va a tratar.

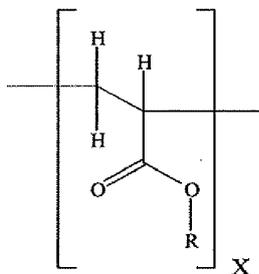
Se apreciará que las hormonas pueden emplearse no solo en forma de compuestos químicos puros, sino también en una mezcla con otros productos farmacéuticos que pueden aplicarse por vía transdérmica o con otros ingredientes que no son incompatibles con el objetivo deseado como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, pueden usarse
45 derivados farmacológicamente aceptables simples de las hormonas tales como éteres, ésteres, amidas, acetales, sales y similares, si es apropiado. En algunos casos, pueden preferirse tales derivados. El compuesto de progestina y el esteroide estrogénico generalmente se dispersan o disuelven simultáneamente en la fabricación de la matriz de polímero adhesivo que contiene hormonas o pueden dispersarse o disolverse por separado.

Polímeros utilizados como componentes de parche activos: la capa que contiene AI puede ser una matriz polimérica que comprende el ingrediente activo farmacéutica o cosméticamente. El polímero puede ser un PSA para formar una
50 matriz de polímero adhesivo biológicamente aceptable, preferentemente capaz de formar películas o recubrimientos delgados a través de los cuales el AI puede pasar a una velocidad controlada. Los polímeros adecuados son biológica y farmacéuticamente compatibles, no alergénicos, insolubles y compatibles con fluidos corporales o tejidos con los que el dispositivo está en contacto. El uso de polímeros solubles en agua generalmente es menos preferido ya que la disolución o erosión de la matriz afectaría a la tasa de liberación de la AI, así como la capacidad de la unidad de dosificación para permanecer en su lugar en la piel. Entonces, en ciertas realizaciones, el polímero no es soluble en agua.
55

Preferentemente, los polímeros utilizados para formar una matriz polimérica en la capa que contiene Al tienen temperaturas de transición vítrea por debajo de la temperatura ambiente. Los polímeros son preferentemente 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 de reticulación en tales polímeros. Por ejemplo, los monómeros de reticulación que se pueden incorporar en polímeros de poliacrilato incluyen ésteres polimetacrílicos de polioles tales como diacrilato de butileno y dimetacrilato, trimetacrilato de propano de trimetilol y similares. Otros monómeros que proporcionan tales sitios incluyen acrilato de alilo, metacrilato de alilo, maleato de dialilo y similares.

En ciertos dispositivos de suministro transdérmico de fármacos, hay una barrera permeable o rompible, una membrana de control de la velocidad o similar interpuesta entre el material que contiene Al y el revestimiento antiadherente de manera que cuando se retira el revestimiento antiadherente, dicha barrera permanece en su lugar. El propósito de tal barrera puede ser, p. ej., evitar que el material que contiene Al fluya fuera 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 revestimiento antiadherente y la capa Al porque la matriz de polímero está adherida a las capas restantes del dispositivo y no fluye fácilmente y porque la matriz está diseñada para administrar un medicamento adecuado a través de la piel sin necesidad de restringir la velocidad de flujo. Por lo tanto, la matriz polimérica se adhiere directamente al revestimiento antiadherente y, tras la administración a la piel, la matriz polimérica se adhiere directamente a la piel a través de toda el área superficial de la capa de Al expuesta mediante la eliminación del revestimiento antiadherente.

Una formulación de polímero adhesivo útil comprende un polímero adhesivo de poliacrilato de fórmula general (I):



en la que "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 inferior (C1-C10), tal como etilo, butilo, 2-etilhexilo, octilo, decilo y similares. Más específicamente, se prefiere que la matriz polimérica adhesiva comprenda un copolímero adhesivo de poliacrilato que tenga 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 al vendido bajo el nombre comercial de Duro Tak 87-4098 por National Starch and Chemical Co., Bridgewater, NJ, que comprende un cierto porcentaje de co-monómero de acetato de vinilo.

Humectante/plastificante: preferentemente, 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 a evitar que falle la matriz de polímero adhesivo del sistema de administración. El plastificante/humectante puede ser un plastificante convencional utilizado en la industria farmacéutica, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP). En particular, los copolímeros PVP/acetato de vinilo (PVP/VA), tales como los que tienen un peso molecular de aproximadamente 50.000, son adecuados para su uso en la presente invención. El PVP/VA actúa 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, PVP/VA S-630, que es un copolímero 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 la superposición. El PVP/acetato de vinilo puede ser PVP/VA S-630 suministrado por International Specialty Products, Inc. (ISP) de Wayne, Nueva Jersey, en el que el PVP y el acetato de vinilo están presentes en un porcentaje en peso aproximadamente igual.

La forma del dispositivo de la invención no es crítica. Por ejemplo, puede ser circular, es decir, un disco, o puede ser poligonal, p. ej., rectangular o elíptica. El área de superficie de la capa Al generalmente no debe exceder los 60 cm² en la zona. Preferentemente, será de aproximadamente 5 a 50 cm², más preferentemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 40 cm². Lo más preferentemente, los discos serán de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 cm². Un disco de 15 cm² puede preferirse porque es relativamente pequeño pero puede ser capaz de dispersar altos niveles de hormonas.

Por lo tanto, una matriz polimérica que comprende hormonas ilustrativa útil para administrar una cantidad eficaz de una progestina y un estrógeno en cantidades eficaces para prevenir el embarazo según el método de la invención comprende un copolímero adhesivo de poliacrilato con aproximadamente del 3% a aproximadamente el 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;

5 b) de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% por ciento de una combinación de agentes potenciadores de la permeación de la piel que es una mezcla que comprende de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 12% de DMSO, de aproximadamente el 4,2% a aproximadamente el 12,6% de lactato de laurilo, de aproximadamente el 0,7% a aproximadamente el 2,3% de lactato de etilo, y de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 9% de ácido cáprico; y

c) de aproximadamente el 0,6% a aproximadamente el 1,2% de GNL y EE, p. ej., aproximadamente el 0,87% de GNL y aproximadamente el 0,77% de EE.

La capa interna de respaldo

10 Se puede hacer una capa de respaldo interna de cualquier material adecuado que sea impermeable o sustancialmente impermeable al Al y a los excipientes de la matriz de polímero adhesivo. La capa interna de respaldo sirve como una cubierta protectora para la capa Al y proporciona una función de soporte. La capa de respaldo puede formarse de manera que sea esencialmente del mismo tamaño que la matriz de polímero adhesivo que contiene hormonas o puede ser de mayor dimensión para que pueda extenderse más allá de los bordes del parche que contiene Al hacia fuera.

15 La capa de respaldo puede tener cualquier espesor apropiado que proporcione las funciones de protección y soporte deseadas. Un espesor adecuado es de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 micras. Más específicamente, el espesor es inferior a aproximadamente 150 micras, pero más específicamente, es inferior a aproximadamente 100 micras, y más específicamente, el grosor es inferior a aproximadamente 50 micras.

20 Ejemplos de materiales adecuados para fabricar la capa de respaldo interna son películas de polipropileno, poliésteres tales como poli (tereftalato de etileno), láminas metálicas, láminas de hojas metálicas de tales películas poliméricas adecuadas, y similares. Las películas de poliéster, tales como Mylar® (DuPont Teijin) y Scotchpak® 9732 (3M Company), son particularmente adecuadas para su uso en la presente invención.

El revestimiento antiadherente

25 El área de superficie del revestimiento antiadherente es mayor que la de la capa Al. 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 modo que se extiende más allá de la capa Al en algunas o todas las direcciones.

30 El revestimiento antiadherente está hecho de cualquier material (1) que sea impermeable o sustancialmente impermeable a los componentes de la capa Al, (2) al que se adherirá el PSA en la capa superpuesta, como se discute adicionalmente más adelante, y (3) que es fácilmente extraíble mediante el despegado de la capa Al y superponiendo el PSA justo antes de aplicarlo sobre la piel.

35 El revestimiento antiadherente puede tener las mismas dimensiones que la superposición, que se describe a continuación, o puede extenderse total o parcialmente más allá del borde del parche. En una realización, el revestimiento antiadherente se extiende parcialmente más allá de la superposición para formar "pestañas" de material de revestimiento antiadherente que se extienden más allá de los bordes de la superposición para una fácil separación del revestimiento antiadherente del resto del sistema.

40 Puede comprender una película de poliéster fluorada o siliconada u otro polímero fluorado o siliconado tal como un copolímero de poliacrilonitrilo, o una hoja revestida con un polímero siliconado o fluorado. El revestimiento antiadherente preferentemente no es poliestireno porque se ha demostrado que el poliestireno absorberá DMSO. Un material preferido para el revestimiento antiadherente cuando la capa 4a de la superposición comprende un PIB PSA es un revestimiento Scotchpak® (3M Company), tal como los revestimientos antiadherentes de poliéster fluorado Scotchpak® 1022 o Scotchpak® 9744.

La superposición

45 La superposición comprende un PSA en el que la solubilidad de los componentes volátiles es menor, preferentemente significativamente menor, que la solubilidad de esos mismos componentes en la matriz Al. Entonces, p. ej., cuando el componente volátil es DMSO o lactato de etilo, se puede elegir un PIB PSA. Con referencia a la figura 2, la capa de PIB PSA es la Capa 3. Generalmente, tal PSA de PIB comprende una mezcla de un PIB de bajo a mediano peso molecular y de alto peso molecular, un plastificante tal como el polibuteno y un hidrocoloide tal como una polivinilpirrolidina reticulada. Los PIB útiles incluyen, p. ej., los PIB Oppanol® (BASF), que tienen pesos moleculares medios de entre 40.000 y 4.000.000.

50 Un PIB PSA útil comprende crosprovidona tal como crosprovidona Kollidon® CLM (BASF) (p. ej., 5-45% en peso, preferentemente 15-30% en peso, y más preferentemente 20-25% en peso); un PIB de baja viscosidad tal como Oppanol® B12 (peso molecular: 51000, viscosidad a 150 C: 150 Pascal-segundos) (p. ej., 10-60% en peso, preferentemente 30-50% en peso); un PIB de alta viscosidad tal como Oppanol® B100 (viscosidad: aproximadamente 1100 Pascal-segundos) (p. ej., 2-15% en peso, preferentemente 5-15% en peso); un polibuteno tal como Indopol®

1900 (Innovene LLC) (peso molecular: 2500, viscosidad a 100 C: 3900-4200 centistokes) (p. ej., 10-60% en peso, preferentemente 20-40% en peso); y un aceite mineral (0-20% en peso). Por ejemplo, una formulación ilustrativa comprende aproximadamente el 20% en peso de crospovidona, aproximadamente el 40% en peso de un PIB de baja viscosidad, aproximadamente el 8% en peso de un PIB de alta viscosidad y aproximadamente el 32% en peso de polibuteno. (El término "aproximadamente", como se usa en esta especificación, significa más o menos el 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 del PVP es útil porque tales polímeros reticulados tienden a ser hinchables en agua pero insolubles en agua. Tal PIB PSA puede proporcionar una buena estabilidad al desgaste, p. ej., fijación en condiciones de vida normales durante al menos 7 días.

Otros polímeros a base de caucho que se pueden usar en lugar de PIB PSA en la superposición incluyen PSA a base de silicona, tal como BIO-PSA® (Dow Corning); copolímeros y terpolímeros de estireno/butadieno/estireno, estireno/isopreno/estireno y estireno-etileno/butilenos-estireno, tal como estireno/butadieno Kraton D y estireno-etileno/butileno-estireno o estireno-etileno/propileno-estireno Kraton G. También se pueden usar cauchos de isopreno, como los homopolímeros de poliisopreno lineales Kraton IR.

Como se muestra en la figura 2, y al igual que el revestimiento antiadherente, la superposición puede extenderse más allá del perímetro de la capa AI en todas las direcciones, típicamente por un margen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 cm, más específicamente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,2 cm, y aún más específicamente aproximadamente 0,8 cm más allá del perímetro de la capa AI.

La superposición, si comprende una capa de PSA, mejora la adherencia a la piel al complementar la adhesión proporcionada por el PSA en la capa de AI, si está presente, o, en el caso de una capa de AI que no comprende un PSA, proporciona adherencia a la piel.

Además, la superposición se adhiere al revestimiento antiadherente alrededor del perímetro de ambas capas, sellando así los componentes de la capa AI. Al seleccionar adecuadamente los materiales que comprenden la superposición y el revestimiento antiadherente, este sello entre ellos evita, o evita sustancialmente, el escape del componente volátil en la capa AI, pero aún permite que el revestimiento antiadherente sea despegado fácilmente por el usuario antes de la aplicación tópica.

El sello se forma *in situ* presionando mecánicamente los bordes de la superposición que se extienden más allá del perímetro de la capa AI y los bordes del revestimiento antiadherente que se extienden más allá del perímetro de la capa AI. Cuando la primera capa de superposición es un PIB PSA y el revestimiento antiadherente es una película de poliéster fluorada o siliconada, se puede hacer un sello adecuado aplicando 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 conveniente que el sello se pueda romper despegando el revestimiento antiadherente del resto del sistema a mano justo antes de la aplicación sobre la piel.

El sello entre el PSA superpuesto y el revestimiento antiadherente previene, o previene sustancialmente, la pérdida de los componentes de la capa AI a través del sello entre estas dos capas, como durante el almacenamiento del sistema. El sello está preferentemente "ajustado" a la capa interna de respaldo y a la capa AI de manera que haya una filtración mínima o nula de la matriz polimérica en espacios entre la superposición y el revestimiento antiadherente o entre la superposición y la capa interna de respaldo o la capa AI.

La superposición también puede comprender una cubierta (1) que no comprende un PSA, es decir, que comprende una capa que no es de PSA, de modo que la superficie de la superposición que está expuesta a los dedos, la ropa y la suciedad o el polvo ambiental no es pegajosa, es flexible o maleable para flexionarse con los movimientos de la piel y los músculos, es de un color y textura imperceptible o atractivo, y permite que la humedad de la piel pase a través del dispositivo debido a que es poroso o de otro modo permeable al agua.

Por lo tanto, puede ser conveniente utilizar una superposición de varias capas que comprenda una primera capa de un PSA en la que el componente volátil sea insoluble, cubierto con una capa intermedia y una cubierta de superposición que tenga las propiedades descritas anteriormente. Tal superposición ilustrativa se ilustra en la figura 2 como las capas 1, 2 y 3.

Mientras que un PIB PSA es útil para contener DMSO o lactato de etilo, o ambos, en la capa AI, el PIB PSA puede fluir a través de la mayoría de las cubiertas de superposición que tienen las propiedades descritas anteriormente. Tal flujo del PIB PSA puede hacer que el dispositivo se vuelva pegajoso y descolorido. Por lo tanto, puede ser conveniente usar una cubierta de superposición que comprenda en sí misma dos capas, una de las cuales es una capa polimérica interpuesta entre el PIB PSA (una capa intermedia) y una capa de respaldo. Tal capa intermedia puede ser un PSA de poliacrilato como se describió anteriormente, porque tal PSA evitará sustancialmente el flujo del PIB PSA dentro y a través de la cubierta de superposición, pero no migrará sustancialmente en sí a través de la cubierta de superposición.

La superposición es una lámina que comprende tres capas: una capa de PIB PSA (3, en la figura 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 figura 2); y una cubierta de superposición (o capa de respaldo) que no es pegajosa, atractiva, flexible y permeable a la humedad (1, en la figura 2).

5 Los materiales útiles en la capa intermedia incluyen, p. ej., poliacrilatos, poliuretanos, cloruros de polivinilo plastificados y copolímeros de polietileno y acetato de etilvinilo. Los polímeros a base de caucho que tienen un peso molecular muy alto, p. ej., al menos aproximadamente 150.000 Daltons también se pueden usar, al igual que los polímeros a base de caucho que se pueden reticular. Los ejemplos incluyen estireno/butadieno Kraton D, estireno-etileno/butileno-estireno o estireno-etileno/propileno-estireno Kraton G y homopolímeros de poliisopreno lineales Kraton IR. También se pueden usar cauchos de butilo y cauchos de silicona, que son reticulables. La capa intermedia puede comprender un PSA que se une a la primera capa de superposición así como a la cubierta de superposición. Se prefieren los polímeros reticulados de alto peso molecular. Preferentemente, tal PSA es un poliacrilato tal como se describe anteriormente con referencia a la capa AI.

10 Los materiales utilizados en la cubierta 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). Las telas no tejidas ilustrativas incluyen poliésteres. Un material de poliuretano ilustrativo es el respaldo no tejido de poliuretano soplado por fusión (*melt-blown*) CoTran™ 9700 (3M), que se puede colorear en tonos de piel. Se describen materiales adecuados, p. ej., como capas de respaldo en el documento U.S. 6.660.295.

20 Si la cubierta de recubrimiento no es porosa, entonces se puede usar sin una capa intermedia. Sin embargo, si la cubierta de superposición no es porosa, la acumulación de humedad en la interfaz de PIB PSA/piel puede ocasionar problemas de adhesión. Se puede usar un material sólido, es decir, uno que no sea poroso, pero que sea de otro modo permeable al agua, tal como una película de poliuretano delgada, p. ej., 1 mil (es decir, 0,001 pulgadas). Sin embargo, un material poroso tal como una espuma o tela mantendrá, en general, mejor su forma y proporcionará una buena adhesión.

REIVINDICACIONES

1. Un método anticonceptivo, que comprende:
 - (A) aplicar de manera consecutiva múltiples dispositivos de tratamiento de suministro de hormonas transdérmico a la piel de la mujer durante un intervalo de tratamiento extendido de más de 4 semanas, suministrando cada dispositivo una cantidad eficaz de progestina y estrógeno, seguido de un intervalo de descanso de hasta 7 días; 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 dosis baja de progestina y dosis baja de estrógeno.
2. Un método anticonceptivo según la reivindicación 1, que comprende aplicar de manera consecutiva dispositivos de suministro de hormonas transdérmico, cada uno de los cuales debe llevarse durante 1 semana, en el que el intervalo de tratamiento extendido es de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 semanas y el intervalo de descanso es de ½ semana o 1 semana.
3. Un método anticonceptivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el intervalo de tratamiento extendido es de 7 semanas u 11 semanas.
4. Un método anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 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.
5. Un método anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en el que el método da como resultado una concentración sérica de progestina promedio equivalente a al menos 750 pg/ml de levonorgestrel, durante cada intervalo de tratamiento, excluyendo opcionalmente todo o una parte del primer ciclo de tratamiento, en un sujeto determinado o en una población de sujetos;

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

opcionalmente en el que la concentración sérica de progestina promedio es equivalente a al menos 750 pg/ml de levonorgestrel durante la semana 2 o la semana 3, o ambas, de cada intervalo de tratamiento, en un sujeto o en una población de sujetos.
6. Un método anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración sérica de estrógenos promedio es equivalente a de 15 a 65 pg/ml de etinilestradiol, opcionalmente equivalente a de 20 a 30 pg/ml de etinilestradiol, durante cada intervalo de tratamiento, en un sujeto o en una población de sujetos.
7. Un método anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo de tratamiento comprende levonorgestrel y etinilestradiol.
8. Un método anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de hormonas suministradas durante el intervalo de descanso es de no más del 80% de la cantidad suministrada durante el intervalo de tratamiento.
9. Un método anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de hormonas suministradas durante el intervalo de descanso es de ¾, 2/3, ½, 1/3 o ¼ de la cantidad suministrada durante un período de tiempo equivalente durante el intervalo de tratamiento.
10. Un método anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo de intervalo de descanso se fabrica de la misma manera que el dispositivo de tratamiento pero con una cantidad reducida de hormonas.
11. Un método anticonceptivo según la reivindicación 10, en el que la cantidad de hormonas se reduce (i) reduciendo el tamaño del dispositivo, o (ii) reduciendo las cantidades de hormonas y/o potenciadores.
12. Un kit que comprende:
 - (A) múltiples dispositivos de tratamiento de suministro de hormonas transdérmico para la aplicación en la piel de la mujer durante un intervalo de tratamiento de al menos 4½ semanas, suministrando cada dispositivo una cantidad eficaz de una progestina y un estrógeno, seguido de un intervalo de descanso de hasta ½ semana o 1 semana;

(B) un dispositivo de intervalo de descanso, en el que el dispositivo de intervalo de descanso comprende dosis baja de progestina y dosis baja de estrógeno; y

(C) instrucciones de uso en un ciclo de tratamiento extendido.

Fig. 1a

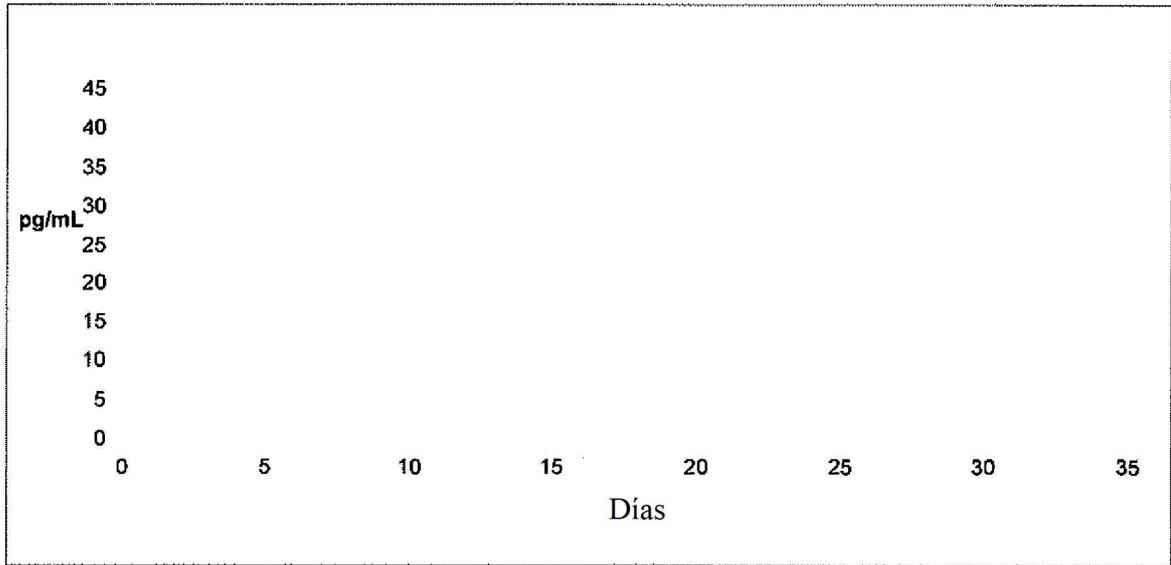


Fig. 1b.

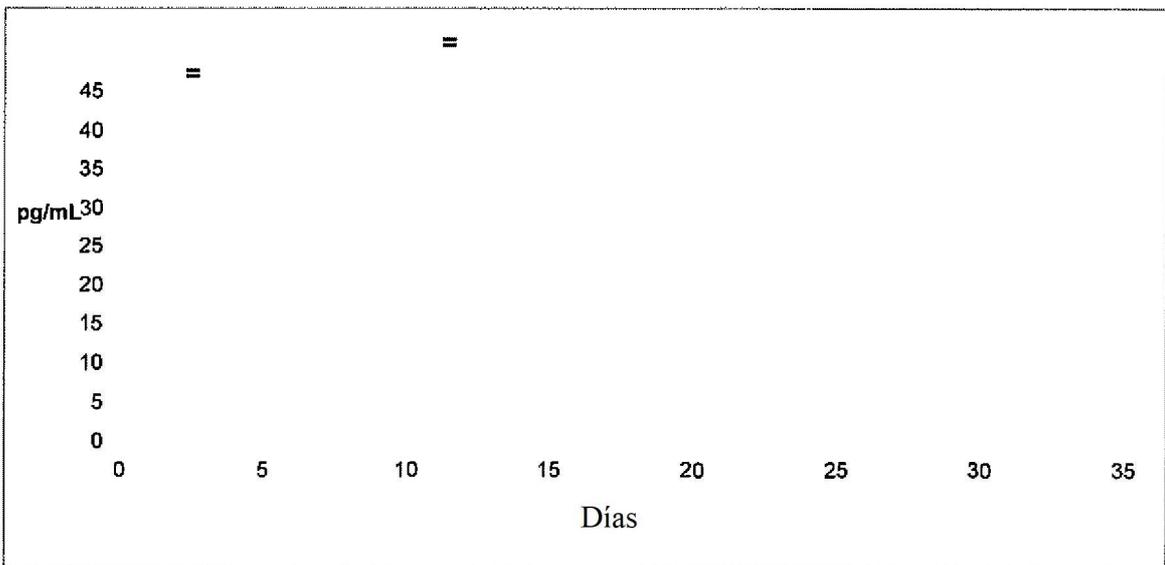


Fig. 1c



Fig. 1d

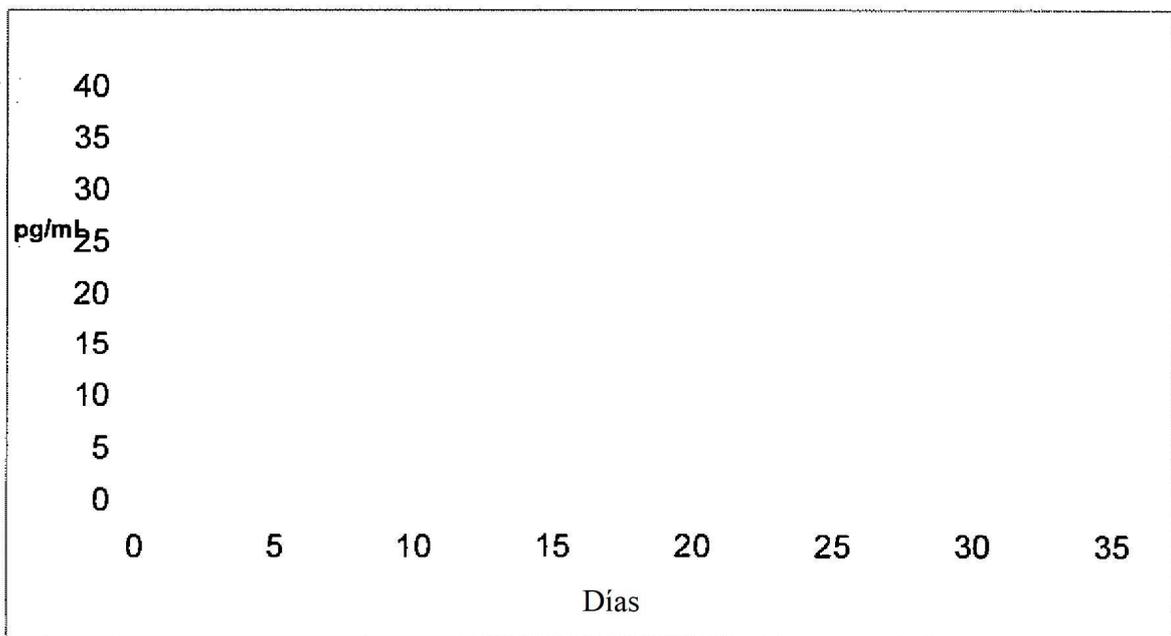


Fig. 2

