



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 340 925**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/565** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04078365 .6**

(96) Fecha de presentación : **10.12.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1541137**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

(54) Título: **Sistema de suministro transdérmico de gestodeno.**

(30) Prioridad: **12.12.2003 EP 03078881**

(73) Titular/es:  
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.06.2010**

(72) Inventor/es: **Langguth, Thomas;**  
**Bracht, Stefan;**  
**Dittgen, Michael;**  
**Huber, Petra y**  
**Schenk, Drik**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.06.2010**

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 340 925 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

Sistema de suministro transdérmico de gestodeno.

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de técnicas de formulación farmacéutica. La invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosificación para el suministro transdérmico de al menos una hormona, preferiblemente un progestágeno, tal como un gestodeno, y opcionalmente un estrógeno, para lograr perfiles de concentración plasmática eficaces en la inhibición de la ovulación en una mujer.

### Antecedentes

15 El suministro transdérmico de estrógenos y progestágenos para proporcionar anticoncepción es un concepto conocido (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, Volumen 53, p 247-251). Sin embargo, los estrógenos y progestágenos generalmente penetran mal la piel, razón por la cual es habitual, en sistemas transdérmicos, incorporar agentes con un efecto potenciador de la penetración de la piel.

20 Los siguientes documentos describen un número de sistemas transdérmicos con un progestágeno y un estrógeno presentes en la capa adhesiva, y en los que se enfatiza la necesidad de potenciadores de la penetración:

25 El documento WO 92/07590 describe composiciones con potenciadores de la penetración para el suministro transdérmico de gestodeno y un estrógeno para lograr niveles plasmáticos máximos de gestodeno de alrededor de 0,9 ng/ml.

El documento WO 97/397443 se refiere a un sistema transdérmico que contiene entre 30 y 60% de potenciadores de la penetración para suministrar una cantidad anticonceptivamente eficaz de un estrógeno y un progestágeno.

30 El documento WO 01/37770 se refiere a sistemas transdérmicos que contienen entre 10 y 60% de potenciadores de la penetración para el suministro de etinilestradiol y levonorgestrel en cantidades anticonceptivamente eficaces.

35 El documento U.S. 5.512.292 se refiere a composiciones que comprenden una cantidad anticonceptivamente eficaz de gestodeno y un estrógeno, tal como etinilestradiol, junto con un potenciador adecuado de la permeación. La cantidad del estrógeno cosuministrada se mantiene en una tasa constante y anticonceptivamente eficaz, mientras que la cantidad de gestodeno cosuministrada varía dependiendo de la fase del ciclo menstrual.

40 En el documento US 5.376.377 se muestran estudios comparables entre sistemas transdérmicos con y sin potenciadores de la penetración. Los estudios incluyen una capa adhesiva hecha de etileno-acrilato de vinilo y, como ingrediente activo, gestodeno y un estrógeno (etinilestradiol). Los resultados de los estudios indican la necesidad de incorporar potenciadores de la penetración en la capa adhesiva para lograr cantidades anticonceptivamente eficaces. Se lograron niveles plasmáticos máximos de alrededor de 0,8 ng/ml.

45 Finalmente, el documento WO 90/04397 también describe ejemplos de composiciones para el suministro transdérmico de gestodeno, opcionalmente en combinación con un estrógeno, tal como etinilestradiol, en los que la composición puede comprender además un potenciador de la penetración, tal como 1,2-propanodiol o isopropilmiristat. Como capa adhesiva, se menciona un número de diversos polímeros. Específicamente se describen ejemplos de polímeros polares (poliacrilatos y siliconas) en combinación con un potenciador de la penetración. Los niveles plasmáticos resultantes de gestodeno en condiciones de estado estacionario fueron aprox. 250 a 337 pg/ml.

50 Además de los potenciadores de la penetración, también se sugiere añadir agentes solubilizantes o similares a la capa que contiene el fármaco, a fin de incrementar la cantidad de fármaco disuelto, o añadir agentes que inhiban la cristalización del fármaco en la capa.

55 Por ejemplo, en el documento US 6.521.250 se describe una capa adhesiva que comprende una mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno y un ácido de resina hidrogenada o sus derivados, siendo la cantidad de la resina 55-92%. Tal capa adhesiva parece adecuada para el suministro transdérmico de estradiol en combinación con un progestágeno, por cuanto tales sistemas tienen un contacto adhesivo apropiado con la piel para la aplicación a largo plazo, y evitan la cristalización de las hormonas.

60 El documento US 5.904.931 se refiere a sistemas TTS que contienen, en la capa que contiene el fármaco, un esteroide (tal como gestodeno) y dimetilisoborbida. Esta última potencia la solubilidad del esteroide en la capa que contiene el fármaco. La concentración del gestodeno en la capa que contiene el fármaco puede variar de 1 a 40% en peso de la capa, y la capa que contiene el fármaco puede consistir en adhesivos tales como poliacrilatos, siliconas, copolímeros de estireno-butadieno, y poliisobutilenos. Son especialmente adecuados los polímeros polares, tales como poliacrilatos.

El documento DE 199 06 152 se refiere a un sistema de suministro de fármacos transdérmico en el que el gestodeno está embebido en un polímero polar, tal como polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa, antes de ser añadido a un polímero adhesivo, tal como poliisobutileno. De este modo, este sistema de suministro de fármacos transdérmico es un sistema de dos fases, y la capa que contiene el fármaco no es transparente debido al contenido de los polímeros polares, que al exponerlos al agua darán como resultado la presencia de manchas blancas lechosas. La cantidad de gestodeno en la capa que contiene el fármaco es 5,1% en peso de la capa que contiene el fármaco.

En el documento WO 02/45701 se enfatiza que la adición de un éster de colofonia, en una cantidad de hasta 25% en peso, a una capa adhesiva puede suprimir suficientemente la formación de cristales de agentes activos tales como, por ejemplo, hormonas. La capa adhesiva puede incluir todos los polímeros naturales y sintéticos no tóxicos conocidos y que son adecuados para uso en sistemas transdérmicos, por ejemplo poliacrilatos, polisiloxanos, poliisobutilenos, copolímeros de bloques de estireno, y similares. Particularmente, se enfatizan los poliacrilatos. El sistema TTS es adecuado para esteroides (gestodeno), que se pueden incorporar en la capa adhesiva en una cantidad sustancialmente igual a o cerca o incluso por encima de la saturación con respecto a su concentración en la composición del vehículo, en lugar de sustancialmente igual a la subsaturación. Preferiblemente, la cantidad del esteroide es desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 6% en peso, basada en el peso seco de la composición total del vehículo.

Desafortunadamente, los potenciadores de la penetración pueden afectar de forma adversa a la piel, tal como irritando la piel, lo que en cierto modo hace a los sistemas transdérmicos inaceptables para el usuario. Adicionalmente, se sabe generalmente que los potenciadores de la penetración pueden afectar negativamente a la estabilidad de sustancias activas, haciendo problemático el almacenamiento a largo plazo. Además, también se reconoce que la viscosidad se reduce por la incorporación de potenciadores de la penetración, dando como resultado el riesgo de formación de anillos oscuros a lo largo de los bordes del parche.

Por lo tanto, existe la necesidad de sistemas transdérmicos sin los inconvenientes mencionados anteriormente, tales como sistemas transdérmicos que no requieran potenciadores de la penetración para lograr cantidades terapéuticamente eficaces de una hormona esteroidea, tal como gestodeno.

Gestodeno es un progestágeno sintético oralmente activo conocido, con un perfil de actividad similar a la progesterona (véase la patente U.S. nº 4.081.537). Se usa como un anticonceptivo oral en combinación con ciertos estrógenos.

La Solicitud de Patente Europea EP-A-0 573 133 describe un TTS que comprende gestodeno, 1,2-propanodiol y una matriz polimérica.

### 35 Sumario de la invención

Esta invención se refiere a composiciones formuladas adecuadamente para el suministro transdérmico de hormonas, de forma que se logran niveles anticonceptivamente eficaces sin la necesidad de incorporar potenciadores de la penetración en la capa adhesiva que contiene la hormona. La hormona actual es gestodeno o un éster del mismo, que opcionalmente se puede usar en combinación con un estrógeno. A diferencia del conocimiento general en la técnica, se han proporcionado sistemas transdérmicos que comprenden un número limitado de ingredientes. Por ejemplo, los potenciadores de la penetración y/o potenciadores de la permeación no son necesarios a fin de lograr una tasa elevada de liberación y niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces.

45 Se ha encontrado que la selección de una capa que contiene el fármaco que tiene una solubilidad para la hormona esteroidea (gestodeno) es crítica para el logro con éxito de niveles terapéuticamente eficaces de una hormona en la sangre. El ejemplo 2 aquí muestra la comparación de dos capas que contienen gestodeno con respecto a su tasa de liberación de gestodeno. Se demuestra claramente que una capa que contiene el fármaco de un polímero polar (poliacrilato) requiere una concentración de gestodeno de 3,9% en peso de esta capa para lograr la tasa de liberación elevada deseada. Sorprendentemente, y en contradicción con lo que se ha conocido previamente, la misma tasa de liberación elevada se puede lograr con una concentración de 1,9% en peso de gestodeno en una capa que contiene el fármaco que comprenda un polímero menos polar, tal como poliisobutileno, incluso sin el uso de un potenciador de la penetración. También, estudios *in vivo* han revelado que las capas que contienen el fármaco que contienen el tipo más no polar de polímero, tal como el poliisobutileno con preferencia frente a los poliacrilatos, son mejores en términos de lograr una AUC plasmática elevada (Ejemplo 4).

De este modo, se ha encontrado que, a diferencia de lo que se podría esperar, el uso de capas que contienen el fármaco que contienen preferiblemente un polímero apolar, tal como poliisobutilenos, y caracterizadas por tener una solubilidad limitada con respecto a gestodeno de no más de 3% en peso, tienen una tasa elevada de liberación de gestodeno a pesar de que la carga real de gestodeno en la capa que contiene el fármaco sea baja. Esto es claramente una ventaja con respecto a los sistemas TTS previamente conocidos en términos de reducción del riesgo de irritación de la piel, reducción de la exposición de la hormona al usuario y al medio ambiente.

65 Una ventaja adicional es que la capa que contiene el fármaco es un sistema monofásico, y contiene el fármaco distribuido uniformemente por toda la capa. Es decir, que la capa que contiene el fármaco es homogénea. En ausencia de polímeros polares u otros aditivos polares con tendencia a absorber agua o retener agua, la capa que contiene el fármaco es transparente. De este modo, mediante la presente invención se ha proporcionado una composición

transparente, en la que la piel se puede inspeccionar visualmente a través del sistema de suministro de fármacos. La transparencia de un sistema de suministro de fármacos transdérmico es una clara ventaja para el usuario debido a que los sistemas no transparentes son visibles y de este modo indican enfermedad, lo que no es la intención con un parche anticonceptivo.

5 En consecuencia, un primer aspecto de la invención se refiere a composiciones para el suministro transdérmico de gestodeno o un éster del mismo, y opcionalmente un estrógeno. La composición según la reivindicación 1 comprende una capa que contiene el fármaco que comprende dicha hormona y un vehículo seleccionado del grupo que consiste en polisisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, y sus mezclas, y teniendo la capa que contiene el fármaco una solubilidad para dichas hormonas (tal como gestodeno) de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco, y en la que el gestodeno o un éster del mismo está presente en una cantidad que oscila entre 0,5 y 3% en peso de la capa que contiene el fármaco.

10 15 En un aspecto particular de la misma, la invención se refiere a una composición que comprende gestodeno o un éster del mismo, y un polímero en una cantidad de alrededor de 15 a 99% en peso de la capa que contiene el fármaco, seleccionándose el polímero del grupo que consiste en polisisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, y sus mezclas, que forman una capa que contiene el fármaco que tiene una solubilidad para gestodeno de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco.

20 25 En otro aspecto particular de la misma, la invención se refiere a composiciones que comprenden una capa que contiene el fármaco que consiste esencialmente en gestodeno o un éster del mismo, un polímero en una cantidad de alrededor de 15 a 99% en peso de la capa que contiene el fármaco, un agente de pegajosidad, tal como un éster de colofonia, en una cantidad de hasta 85% en peso, tal como en una cantidad en el intervalo de 1-85% de la capa que contiene el fármaco, y opcionalmente un estrógeno.

30 35 Todavía un aspecto particular de la invención se refiere a una composición transparente según la reivindicación 1 para el suministro transdérmico. Sorprendentemente se ha encontrado que se pueden mantener niveles plasmáticos relativamente elevados de gestodeno durante un período de tiempo prolongado administrando un gestodeno formulado en una composición de la invención. El perfil plasmático y los niveles plasmáticos de gestodeno, según resultan de la administración de un gestodeno y opcionalmente un estrógeno, son eficaces inhibiendo la ovulación en una mujer.

40 45 Por lo tanto, las composiciones de la invención se pueden usar para inhibir la ovulación o, como alternativa, para el tratamiento de endometriosis, síndrome premenstrual, trastornos de la menopausia, prevención de osteoporosis, para regular el ciclo menstrual o estabilizar el ciclo menstrual.

Cuando la composición se administra de forma individual, entonces se logra una curva de concentración plasmática de gestodeno frente al tiempo caracterizada por tener niveles plasmáticos de gestodeno en una concentración de al menos 1,0 ng/ml, según se determina en condiciones del estado estacionario. En asociación con esto, la invención se refiere a un método para inhibir la ovulación en una hembra, tal como una mujer. El método comprende administrar tópicamente a la piel o mucosa una cantidad eficaz de gestodeno o un éster del mismo, opcionalmente en combinación con un estrógeno, para que, al administrar de forma individual dicho gestodeno, entonces se logre una curva de concentración plasmática de gestodeno frente al tiempo caracterizada por tener niveles plasmáticos de gestodeno en una concentración de al menos 1,0 ng/ml, según se determina en condiciones de estado estacionario.

Finalmente, la invención se refiere a un kit que comprende 1 a 11 unidades de dosificación, tal como 9 ó 3 unidades de dosificación, dependiendo de la duración del período de tratamiento, formuladas en una forma para el suministro transdérmico de gestodeno o un éster del mismo, tal como en una forma de una composición como se describe aquí. La forma de dosificación comprende una capa que contiene el fármaco que comprende gestodeno y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, en la que la capa que contiene el fármaco tiene una solubilidad con respecto a gestodeno de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco.

## 55 Descripción detallada

La invención proporciona composiciones para el suministro transdérmico de hormonas (sistema terapéutico transdérmico) que, con la aplicación tópica a la piel o a una mucosa, da como resultado cantidades terapéuticamente eficaces, tales como cantidades anticonceptivamente eficaces de las hormonas, aunque no se incorporan necesariamente en la capa que contiene el fármaco potenciadores de la penetración de la piel.

Como se usa aquí, el término “tópica” o “tópicamente” representa el contacto directo de la composición con un área superficial de un mamífero, incluyendo la piel y mucosa.

60 65 El término “mucosa” significa cualquier membrana superficial en un mamífero, que no es la piel, tal como una superficie presente en la cavidad bucal, vagina, recto, nariz u ojos. De este modo, la mucosa puede ser mucosa bucal, vaginal, rectal, nasal u oftálmica.

## ES 2 340 925 T3

Las composiciones de la invención se pueden diseñar en varias formas de aplicación diversas, con la condición de que la composición comprenda una capa que contiene el fármaco, que se adapta para ser colocada cerca o en contacto directo con la piel o mucosa al administrar tópicamente la composición.

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

- a) una capa soporte;
- 10 b) al menos una capa que contiene el fármaco que comprende dicha hormona o una mezcla de dichas hormonas y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables; y
- c) opcionalmente un forro de liberación retirable o capa protectora.

15 Preferiblemente, la capa soporte, la capa que contiene el fármaco y el forro de liberación retirable (o capa protectora) son transparentes, lo que significa que la piel es visible.

En caso de que la capa que contiene el fármaco no muestre suficiente autopegajosidad a la piel o mucosa, se puede proporcionar con una capa adicional de una capa adhesiva sensible a la presión o con un borde o anillo adhesivo sensible a la presión, para asegurar la adherencia de la composición a la piel durante todo el período de aplicación. La capa adhesiva sensible a la presión puede estar localizada entre la capa que contiene el fármaco y la piel, y el anillo adhesivo puede estar localizado alrededor o en el borde de la capa que contiene el fármaco. Opcionalmente, la composición también puede comprender adicionalmente una o más membranas o capas adhesivas. Por ejemplo, se puede colocar una membrana para controlar la liberación de las hormonas entre la capa que contiene el fármaco y la capa sensible a la presión, o entre la capa que contiene el fármaco y la piel.

El tamaño de la capa que contiene el fármaco se selecciona de una variedad de tamaños razonables. Como se usa aquí, un tamaño razonable quiere decir un área superficial de alrededor de 5 a 20 cm<sup>2</sup>, preferiblemente de alrededor de 7 a 15 cm<sup>2</sup>, lo más preferible de alrededor de 8 a 12 cm<sup>2</sup>, tal como 10 cm<sup>2</sup>. De forma notable, el área superficial es el área que está en contacto con o en estrecha proximidad a la piel o mucosa.

Según la invención, se encuentra que una capa que contiene el fármaco con solubilidad minimizada para la hormona proporciona suficiente penetración de la piel de una hormona esteroidea. En la presente invención, la capa que contiene el fármaco se caracteriza definiendo su solubilidad para gestodeno. De forma importante, la tasa de penetración de la piel es suficiente, sin la necesidad de incorporar un potenciador de la penetración de la piel. Por ejemplo, sorprendentemente se encuentra que la penetración de la piel de una hormona esteroidea de la invención da como resultado cantidades terapéuticamente eficaces de la hormona esteroidea en la sangre circulante, tal como cantidades anticonceptivamente eficaces de la hormona.

40 En consecuencia, la invención se refiere en un primer aspecto a una composición para el suministro transdérmico de un éster de la misma. La composición comprende una capa que contiene el fármaco y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, y la capa que contiene el fármaco tiene una solubilidad para gestodeno de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco, y en la que el gestodeno o un éster del mismo está presente en una cantidad que oscila entre 0,5 y 3% en peso de la capa que contiene el fármaco.

45 La composición puede comprender opcionalmente un estrógeno.

En algunas realizaciones de la misma, la solubilidad de la capa que contiene el fármaco para gestodeno no es mayor que 2,5% en peso de la capa que contiene el fármaco, preferiblemente no mayor que 2,0%, tal como no mayor que 1,8%. En principio, la solubilidad podría ser muy baja, pero se considera que el nivel crítico con respecto al nivel 50 más bajo de dicha solubilidad es alrededor de 0,1%, tal como alrededor de 0,2%, 0,3%, 0,5%, 0,7%, 0,8%, 0,9% o 1% en peso de gestodeno en la capa que contiene el fármaco. Generalmente se considera que la solubilidad de la capa que contiene el fármaco para gestodeno está en el intervalo entre alrededor de 0,1% y 3%, tal como alrededor de 0,2% y 3%, 0,4% y 3%, 0,5% y 3%, 0,8% y 3% o 1% y 3%. En realizaciones adicionales de la misma, el límite superior en el intervalo no es 3% en peso sino menor, tal como 2,5%, 2,2% o 2,0%.

55 Como se usa aquí, la expresión "un gestodeno" quiere decir gestodeno (13 $\beta$ -etil-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-4,15-gonadien-3-ona), un derivado del mismo o una mezcla del mismo, tal como mezclas de los derivados o una mezcla de gestodeno y un derivado. El derivado puede ser un derivado del grupo 17 $\beta$ -hidroxi, tal como éter, éster, acetal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, un éster con 2 a 12 átomos de carbono en el radical acílico, incluyendo alcanoatos con 2 a 8 átomos de carbono en el radical alcanoilo.

En realizaciones preferidas de la invención, un éster de gestodeno es propionato de gestodeno, valerato de gestodeno, y/o capronato de gestodeno, que se describen en el documento US 5.858.394.

65 Como se ha mencionado, se ha encontrado que una capa adecuada que contiene el fármaco de la invención es aquella que tiene solubilidad para la hormona esteroidea (gestodeno) de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco.

## ES 2 340 925 T3

La frase “una solubilidad para una hormona esteroidea”, tal como “una solubilidad para gestodeno de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco”, pretende caracterizar la cantidad de la hormona esteroidea, tal como gestodeno, que se puede disolver en una capa particular que contiene el fármaco, produciendo una disolución visualmente transparente. La expresión (una solubilidad para) no se debería entender que significa la concentración real de gestodeno en la capa que contiene el fármaco. Como se describe más abajo, la concentración total de hormona en la capa que contiene el fármaco puede ser mayor o menor que 3% en peso de la capa que contiene el fármaco. Además, la concentración total de hormona en la capa que contiene el fármaco puede dar lugar a una capa que contiene el fármaco que comprende la hormona en niveles saturados o subsaturados.

5 A fin de seleccionar capas que contienen el fármaco que tengan la solubilidad específica para gestodeno, se puede llevar a cabo el siguiente ensayo a fin de determinar si la hormona se disuelve completamente y la capa resultante que contiene el fármaco es visualmente transparente.

10 Un método de ensayo es determinar si la hormona se disuelve completamente por cuanto las partículas sólidas no 15 se pueden detectar visualmente o usando un microscopio que tiene un aumento de 25X.

Otro método es determinar realmente la solubilidad de la capa que contiene el fármaco para la hormona mediante 20 el siguiente método. El método se basa en la determinación de las constantes de velocidad de liberación de la hormona a partir de una capa que contiene el fármaco que comprende la hormona en forma completamente disuelta, y a partir de una capa que contiene el fármaco con la hormona parcialmente disuelta.

El método incluye las siguientes etapas:

25 En primer lugar, se han de fabricar capas idénticas que contienen el fármaco, pero con diversas cantidades, tal como crecientes, de la hormona. Como regla, al menos 3 de las diversas capas que contienen el fármaco deberían contener la hormona en una forma completamente disuelta en la capa que contiene el fármaco, y al menos 3 capas que contienen el fármaco deberían contener la hormona parcialmente disuelta, por ejemplo con la hormona en forma de partículas sólidas.

30 En cuanto al proceso de fabricación, se pueden seguir las siguientes etapas. También puede ser apropiado cualquier otro método conocido en la técnica para fabricar capas adhesivas:

- La sustancia farmacéutica se disuelve o suspende en un disolvente apropiado.
- El polímero, opcionalmente el agente de pegajosidad y otros excipientes se disuelven en un disolvente apropiado.
- Las dos disoluciones se combinan mientras se agitan, para obtener una mezcla homogénea.
- La mezcla se reviste sobre un forro de liberación en un grosor apropiado y se seca con calor para evaporar los disolventes.
- El estratificado resultante se cubre con el papel metálico soporte.

45 En segundo lugar, se ensaya la velocidad de liberación del fármaco desde la capa que contiene el fármaco usando el equipo y las condiciones de ensayo dadas en la sección pertinente de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches) o la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 26, <724> DRUG RELEASE, apparatus 5 (Paddle over Disk)).

50 - Se corta una muestra con un área definida a partir de la capa que contiene el fármaco.

55 - Tras la eliminación del forro de liberación, la muestra se coloca en una vasija (como se describe en la Farmacopea mencionada anteriormente) que se llena previamente con un medio de disolución apropiado equilibrado a  $32^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . La capa que contiene el fármaco debería estar en contacto con el medio de disolución. Se toman muestras del medio de disolución a intervalos de tiempo predefinidos, y se mide la cantidad de hormona disuelta en el medio de disolución usando HPLC u otros métodos de cuantificación apropiados. Los medios de disolución se pueden seleccionar de aquellos que aseguren condiciones de inmersión. Por ejemplo, los medios de disolución adecuados son disoluciones acuosas que contienen hasta 60 30% en peso de disolventes orgánicos, tales como etanol, isopropanol y dioxano.

65 En tercer lugar, se determina la velocidad de liberación de hormonas a partir de los dos tipos de capas que contiene el fármaco según lo siguiente:

- la cantidad de hormona liberada por unidad de área de cada una de las capas que contienen el fármaco se calcula a partir de los datos de disolución mencionados anteriormente y el área específica de la capa que contiene el fármaco.

- La constante de velocidad de liberación para cada capa que contiene el fármaco se determina como la pendiente obtenida mediante el análisis de regresión lineal de los al menos tres puntos de datos en la cantidad de hormona por unidad de área frente a la raíz cuadrada de tiempo.

5 - La constante de velocidad de liberación para cada una de las capas que contienen el fármaco se representa gráficamente frente a la concentración de hormona en la capa que contiene el fármaco. Entonces se lleva a cabo separadamente un análisis de regresión lineal para las capas que contienen el fármaco con hormona completamente disuelta y para las capas que contienen el fármaco con hormona parcialmente disuelta, es decir, con partículas sólidas de hormona presentes. Las dos rectas de regresión se cruzarán entre sí en un punto. La concentración de la hormona que se puede leer en el punto de cruce de las dos rectas de regresión representa la "solubilidad" de la hormona en las capas que contienen el fármaco.

10 La expresión "capa que contiene el fármaco" representa aquella parte de la composición o sistema transdérmico en la que está presente la hormona esteroidea. La capa que contiene el fármaco puede estar en forma semisólida o sólida, y comprende la hormona formulada directamente en la capa. La hormona de la invención puede estar dispersa, 15 parcialmente dispersa, parcialmente disuelta o completamente disuelta en ella dependiendo de la concentración y las propiedades fisicoquímicas de la hormona. La capa que contiene el fármaco no pretende estar en forma de un gel o un líquido. De forma intencionada, la capa que contiene el fármaco pretende estar en contacto directo con la piel o la 20 mucosa. Sin embargo, en algunas realizaciones, existe una capa adicional, una capa denominada que no contiene el fármaco, localizada entre la capa que contiene el fármaco y la piel o mucosa.

25 Como se ha dicho, las composiciones según la invención no necesariamente comprenden un potenciador de la penetración de la piel. De este modo, en algunas realizaciones de la invención, la capa que contiene el fármaco excluye la presencia de un potenciador de la tasa de penetración de la piel, lo que significa que la capa que contiene el fármaco consiste esencialmente en ingredientes que no incluyen un potenciador de la tasa de penetración de la piel. Esto significa que por ejemplo menos de 2%, tal como menos de 1%, preferiblemente menos de 0,5%, tal como menos de 0,2%, tal como menos de 0,1% en peso de la capa que contiene el fármaco está compuesta de un potenciador de la penetración de la piel.

30 Según la presente invención, la selección de la capa apropiada que contiene el fármaco afecta a la penetración de la piel. La capa apropiada que contiene el fármaco está hecha preferiblemente de un polímero o mezcla de polímeros. Los polímeros pueden tener propiedades adhesivas, o pueden no tener propiedades adhesivas apreciables. En algunas realizaciones, la capa que contiene el fármaco es una capa adhesiva denominada sensible a la presión.

35 En principio se puede aplicar cualquier mezcla de polímeros que den como resultado la mencionada solubilidad para gestodeno. De este modo, en una realización de la invención, la capa que contiene el fármaco comprende al menos un polímero que puede tener propiedades adhesivas o no. Típicamente, tales polímeros son polímeros lipófilos biológicamente aceptables de los tipos de un polímero hidrocarbonado, un polisiloxano, un poliacrilato, o sus mezclas. 40 Preferiblemente, los polímeros se pueden seleccionar de aquellos polímeros hidrocarbonados, polisiloxanos y/o poliacrilatos que forman una capa que contiene el fármaco que tiene una solubilidad para gestodeno de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco.

45 La cantidad del polímero es en cierto modo un parámetro crítico. La cantidad apropiada puede depender del tipo real de polímero y de la hormona esteroidea en uso. En general, la cantidad de polímero es al menos 1% en peso de la capa que contiene el fármaco, tal como al menos 5%, 10%, 15% o 20%. Sin embargo, preferiblemente, el polímero está presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad de al menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% o al menos 80% en peso de la capa que contiene el fármaco. En otras palabras, el polímero se puede usar en una cantidad desde alrededor de 1 hasta 99% en peso de la capa que contiene el fármaco, tal como desde alrededor de 5 hasta 99%, 10 a 99%, 15 a 99% o 20 a 99%. Preferiblemente, el polímero está presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad que oscila desde alrededor de 15 hasta 99%, tal como desde alrededor de 15 hasta 90%, 15 hasta 85% o 15 hasta 80%, tal como desde alrededor de 20 hasta 85%, 20 hasta 75%, tal como desde alrededor de 25 hasta 85%, 25 hasta 75% en peso de la capa que contiene el fármaco.

55 Habiendo dicho esto, la invención se refiere a una composición para el suministro transdérmico de gestodeno o un éster del mismo, y opcionalmente un estrógeno, comprendiendo la composición una capa que contiene el fármaco que comprende

60 - al menos una hormona esteroidea que incluye gestodeno o un éster del mismo y uno o más ingredientes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

- un polímero o una mezcla de polímeros, preferiblemente en una cantidad desde alrededor de 15 hasta 99% en peso de la capa que contiene el fármaco,

65 en la que el polímero se selecciona de polímeros hidrocarbonados, y sus mezclas, que forman una capa que contiene el fármaco que tiene una solubilidad con respecto a dicha hormona esteroidea de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco.

Como se ha mencionado, se ha encontrado que las capas adhesivas que comprenden los tipos más no polares de polímeros, tales como los polímeros hidrocarbonados, han mostrado ser superiores a los polímeros de tipo polar, tales como los poliacrilatos (Ejemplo 2). Por lo tanto, la capa que contiene el fármaco comprende, como el polímero, un polímero hidrocarbonado, que se selecciona del grupo de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, y/o sus mezclas.

Como se ha mencionado, en algunas realizaciones de la invención, la capa que contiene el fármaco es adhesiva. Preferentemente, el polímero de la capa que contiene el fármaco tiene propiedades adhesivas adecuadas de forma que no se requiere ningún agente pegajoso adicional, tal como un agente de pegajosidad. Siempre que se considere necesario mejorar la resistencia adhesiva de la capa que contiene el fármaco, la capa comprende además un agente de pegajosidad.

La expresión "agente de pegajosidad" significa un agente que mejora la resistencia adhesiva de la capa adhesiva a la piel o mucosa.

Los ejemplos de agentes de pegajosidad se seleccionan de resinas de hidrocarburos, resinas de colofonia y resinas terpénicas. Los ejemplos de resinas de hidrocarburos están comercialmente disponibles con el nombre comercial Escorez® de ExxonMobil; Regalite®, Piccotac® y Picco® de Eastman, o Indopol® de BP. Los ejemplos de ésteres de colofonia adecuados para sistemas transdérmicos según la presente invención incluyen ésteres de colofonia de madera hidrogenada, por ejemplo éster de pentaeritritol de colofonia de madera hidrogenada, ésteres de colofonia de madera parcialmente hidrogenada, por ejemplo ésteres de pentaeritritol de colofonia de madera parcialmente hidrogenada, ésteres de colofonia de madera, ésteres de colofonia de madera modificada, ésteres de colofonia parcialmente dimerizada, ésteres de colofonia de taloil, ésteres de colofonia dimerizada, y colofonias similares, y sus combinaciones y mezclas. Tales ésteres de colofonia están comercialmente disponibles con los nombres comerciales Foral®, Foralyn®, Pentalyne®, Permalyn® y Staybelite®.

En una realización preferida de la invención, la capa que contiene el fármaco comprende un agente de pegajosidad en forma de un éster de colofonia, tal como éster de pentaeritritol. Generalmente se considera que el agente de pegajosidad puede estar presente en cualquier cantidad adecuada en tanto que la mencionada solubilidad crítica de la hormona esteroidea en la capa que contiene el fármaco no se vea afectada de forma evidente. De este modo, un agente de pegajosidad puede estar presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad desde alrededor de 0,1 hasta 95%, tal como 0,5% a 95%, tal como 1% a 95% en peso de la capa que contiene el fármaco. Es decir, que el agente de pegajosidad puede estar presente en una cantidad desde alrededor de 1% hasta 85%, 1 hasta 75%, 1 hasta 65%, 1 hasta 55%, 1 hasta 50%, 1 hasta 45%, 1 hasta 40%, o más preferiblemente de alrededor de 1 a 35%, tal como preferiblemente 1 a 30%, más preferiblemente 1 a 25%. Obviamente, la cantidad de agente de pegajosidad en la capa que contiene el fármaco puede ser crítica para la solubilidad de la hormona esteroidea en la capa que contiene el fármaco. De este modo, todavía en otras realizaciones de la invención, el agente de pegajosidad está presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad de hasta 35%, tal como de hasta 30%. Más preferiblemente, la cantidad de agente de pegajosidad es hasta 25%, tal como hasta 20% o 15%, más preferiblemente de hasta 10%, 7%, 5% en peso de la capa que contiene el fármaco.

Se deduce que un aspecto particular adicional de la invención se refiere a una composición para el suministro transdérmico de gestodeno o un éster del mismo, y opcionalmente un estrógeno, comprendiendo la composición una capa que contiene fármaco que consiste esencialmente en:

- al menos una hormona esteroidea, tal como un gestodeno, y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables y/o vehículo o vehículos;
- un polímero o una mezcla de polímeros, preferiblemente en una cantidad desde alrededor de 15 hasta 99% en peso de la capa que contiene el fármaco, seleccionándose preferiblemente el polímero del grupo que consiste en polímeros de hidrocarburos, polisiloxanos, poliacrilatos y sus mezclas, más preferiblemente polímeros de hidrocarburos (poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno y/o sus mezclas). Como se ha mencionado, la capa que contiene el fármaco tiene una solubilidad para gestodeno como se menciona anteriormente; y
- un agente de pegajosidad en una cantidad de hasta 85% en peso de la capa que contiene el fármaco; y
- opcionalmente un estrógeno.

Como se ha dicho, la capa que contiene el fármaco se compondrá de ingredientes que forman una capa en la que se satisface el criterio de solubilidad para gestodeno. Preferiblemente, este criterio se satisface cuando la capa que contiene el fármaco está compuesta principalmente de las hormonas de la invención junto con un polímero o una mezcla de polímeros y opcionalmente un agente de pegajosidad.

# ES 2 340 925 T3

Los polímeros de hidrocarburos están en forma de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, o sus mezclas. El peso molecular de los polímeros de peso molecular elevado (al menos con respecto a poliisobutíleno) está habitualmente dentro del intervalo de 500.000 a 2.000.000 Da, mientras que el de peso molecular bajo está en el intervalo 5 desde alrededor de 20.000 hasta 100.000 Da. Típicamente, tales polímeros comprenden una mezcla de polímeros de peso molecular elevado y polímeros de bajo peso molecular, en la que la cantidad del poliisobutíleno de bajo peso molecular en la mezcla total es al menos 50%.

En realizaciones preferidas, el polímero de hidrocarburo es un poliisobutíleno, polibuteno, poliisopreno, lo más 10 preferible poliisobutíleno.

En algunas realizaciones de la invención, el polímero excluye copolímeros de isopreno.

Sin embargo, la exclusión de otros polímeros de la capa que contiene el fármaco no evita el uso de tales polímeros 15 en otras capas o partes de la composición.

Además, en algunas realizaciones, la capa que contiene el fármaco no comprende, o al menos sólo comprende, una cantidad restringida de inhibidores de la cristalización, como polivinilpirrolidona, polímeros de celulosa, tales como derivados de metil- o etilcelulosa, o hidroxipropilmelcelulosa, o sus mezclas.

20 También en algunas realizaciones no está presente un solubilizante, tal como dimetilisosorbida, en la capa que contiene el fármaco, o al menos sólo está presente en una cantidad restringida.

Mediante la expresión "cantidad restringida" se quiere decir que el polímero o solubilizante en cuestión está 25 presente en una concentración en la capa que contiene el fármaco de menos de 10%, tal como menos de 8, 5, 3, 2, 1, 0,5 ó 0,2% en peso de la capa.

Como se ha mencionado, ha sido posible proporcionar una penetración suficiente de la piel de una hormona esteroidea sin incorporar un potenciador de la penetración de la piel ni un potenciador de la permeación. Es decir, que 30 en realizaciones interesantes de la invención se excluye en la capa que contiene el fármaco un potenciador de la penetración y/o un potenciador de la permeación, o está presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad restringida, siendo esta cantidad menor que 5%, tal como menor que 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,2% en peso de la capa que contiene el fármaco.

35 Las expresiones "potenciadores de la penetración de la piel" y "potenciadores de la permeación" en la presente invención son términos intercambiables y representan compuestos que proporcionan una penetración/permeación mejorada de la piel a los fármacos activos cuando se administra junto con los fármacos a la piel de un usuario. Los potenciadores de la penetración/permeación en formulaciones transdérmicas cambiarán la actividad termodinámica del fármaco en la capa que contiene el fármaco, y de ese modo conducirán a un efecto de "empuje" positivo o negativo. 40 Además, algunos potenciadores de la penetración/permeación pueden penetrar posiblemente en la estructura lipídica intercelular altamente ordenada del estrato córneo y reducir su resistencia incrementando la movilidad de la cadena acílica de lípidos, proporcionando así un efecto de "tracción".

45 Cualquier efecto de una sustancia que penetre la piel/que potencie la permeación se puede reconocer al ensayar idénticas formulaciones con y sin el potenciador de la penetración, por ejemplo usando piel de ratón atímico o similar. La persona experta conoce tales métodos de ensayo.

Los potenciadores de la penetración/permeación típicos están incluidos en el grupo de compuestos enumerado más abajo:

- 50 - alcoholes, tales como alcoholes monohidroxilados que tienen alrededor de 2 a 10 átomos de carbono, tales como alcoholes etílico, isopropílico, butílico, pentílico, octanílico, decanílico y/o benzílico; alcoholes dihidroxilados tales como 1,2-propanodiol; alcoholes polihidroxilados tales como glicerina, sorbitol y/o polietilenglicol; alcoholes grasos saturados e insaturados con 8-18 átomos de carbono, tales como alcohol caprílico, decílico, laurílico, 2-laurílico, miristílico, cetílico, estearílico, oleílico, linoelílico y linolenílico.
- 55 - Ácidos grasos, tales como ácidos grasos saturados o insaturados que pueden incluir 8-18 átomos de carbono, por ejemplo ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido palmítico, triacetina, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferol, linoleato de tocoferilo. Otros ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a, ácido valerianico, ácido caprónico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido caprínico, ácido isovalerianico, ácido neopentánico, ácido neoheptánico y/o ácido isoestearínico.
- 60 - Ésteres tales como ésteres alifáticos, acetato de etilo, ésteres de alquilo inferior (C1-C4) de ácido láctico, ésteres de ácidos grasos de la fórmula general  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$ , en la que n es un número de 8 a 18 y R es un resto alquílico de como máximo 6 átomos de carbono, tales como ésteres de ácido graso, por ejemplo de ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico y ácido palmítico, por ejemplo los ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres butílicos, ésteres sec-butílicos, ésteres isobutílicos de estos ácidos, o

# ES 2 340 925 T3

diésteres de ácidos dicarboxílicos de la fórmula general  $R'OCO(CH_2)_m COOR'$ , en la que  $m$  es un número de 4 a 8 y  $R'$  significa en cada caso un resto alquílico de como máximo 6 átomos de carbono, tales como oleato de propilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, palmitato de glicol, laurato de glicol, miristato de dodecilo, miristato de isopropilo y estearato de glicol, los diésteres de ácidos dicarboxílicos adecuados son, por ejemplo, el adipato de diisopropilo, el adipato de diisobutilo y el sebacato de diisopropilo.

- 5 - Éteres, tales como éteres de polietilenglicol de alcoholes alifáticos (tales como cetilo, laurilo, oleilo y estearilo), incluyendo polioxietilen (4) lauriléter, polioxietilen (2) oleiléter y polioxietilen (10) oleiléter.
- 10 - Alcanos, tales como alcanos con longitudes de cadena de 6 a 17 átomos de carbono.
- 15 - Amidas, tales como dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetil-lauramida, dimetil-laurilamida y/o amidas de ácidos grasos y sus derivados.
- 20 - Amidas, tales como amidas con cadenas alifáticas largas, o amidas aromáticas, urea y derivados de urea tales como urea cíclica, dodecil-urea, difenilurea y/o alantoína.
- 25 - Aminoácidos.
- 30 - Aminoacetatos, tales como derivados de aminoacetatos tales como N,N-dimetilaminoacetato de dodecilo y 2-metil-2-(N,N-dimetilaminoacetato) de dodecilo, 2-(N,N-dimetilamino)propionato de decilo, 2-(N,N-dimetilamino)-butirato de decilo, 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de octilo, y/o N,N-dimetilaminofenilacetato de dodecilo.
- 35 - Derivados de azona, tales como derivados de 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, derivados de azacicloalcanona y/o derivados de hexametilenlauramida.
- 40 - Ciclodextrinas, tales como alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrinas.
- 45 - Glicéridos, tales como monoglicéridos, incluyendo monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol y monolinoletato de glicerol, polietilenglicol-3-lauramida (PEG LR), monolaurato de polietilenglicol (PGML), monooleato de glicerol (GMO), monolinoleato de glicerol y/o monolaurato de glicerol (GML).
- 50 - Glicoles tales como etilenglicol, dietilenglicol, o polipropilenglicol, dipropilenglicol y/o trimetilenglicol.
- 55 - Aceites, tales como grasas y aceites minerales, vegetales, animales y de pescado, tales como aceites de semilla de algodón, de maíz, de cártamo, de oliva, escualeno, y/o lanolina.
- 60 - Polioles tales como propilenglicol.
- 65 - Pirrolidonas tales como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, dodecil-pirrolidona, ácido 2-pirrolidon-5-carboxílico, derivados de N-hexil-, N-lauril-, 4-carboxi-, 4-carboxicarbonados, 3-hidroxi-N-metil-2-pirrolidona, N-farnesil-2-pirrolidona, N-(2-deciltio)etil-2-pirrolidona y/o N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona.
- 70 - Sulfóxidos, tales como derivados de sulfóxido tales como metiloctilsulfóxido, dimetilsulfóxido (DMSO), hexilmethylsulfóxido (hexil-MSO) y/o decilmethylsulfóxido (decil-MSO).
- 75 - Agentes tensioactivos tales como tensioactivos catiónicos como bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de octadeciltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio y/o compuestos catiónicos equivalentes, tensioactivos aniónicos tales como sales de sulfato que incluyen, pero no se limitan a, compuestos tales como laurilsulfato de sodio y/o dodecilsulfato de sodio, y tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitol y anhídrido de sorbitol que incluyen, pero no se limitan a, polisorbato, monopalmitato de sorbitán y/o polioleato de sorbitán.
- 80 - Terpenos, cetonas y óxidos.

55 Además de la hormona esteroidea, tal como un progestágeno, el uno o más polímeros, el uno o más agentes de pegajosidad, y el estrógeno opcional, la capa que contiene el fármaco y otras partes de la composición también contienen estabilizantes, colorantes, pigmentos, cargas inertes, agentes contra el envejecimiento, antioxidantes, elastómeros, termoplásticos y otros componentes convencionales de composiciones transdérmicas que son conocidos en la técnica. Preferiblemente, la composición, o al menos la capa que contiene el fármaco, no comprende, o sólo comprende en una cantidad restringida (menos de 1%, 0,8%, 0,5%, 0,2% o 0,1% en peso de la capa que contiene el fármaco), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, y/o dimetilisosorbida.

65 Se debería entender que las composiciones de la invención son transparentes o, al menos en realizaciones muy interesantes, transparentes, lo que significa que la piel se puede inspeccionar visualmente a través del sistema de suministro de fármacos. Es decir, que la capa que contiene el fármaco es un sistema monofásico en el que el fármaco (aquí progestágeno) está completamente disuelto en la capa que contiene el fármaco. La propiedad como sistema monofásico se puede identificar estirando mecánicamente la capa que contiene el fármaco usando un método de ensayo como se describe más abajo.

La capa que contiene el fármaco se caracteriza además por ser homogénea. El término “homogéneo” se usa para describir un sistema monofásico, en el que la matriz está compuesta de una fase polimérica. Estos sistemas se pueden distinguir de los sistemas multifásicos, que están compuestos de al menos dos fases poliméricas. En la mayoría de los casos, los sistemas multifásicos se pueden detectar visualmente mediante su aspecto opaco. El aspecto opaco está

5 provocado por la difracción de la luz debido a diferencias en el índice de difracción de las fases poliméricas. Otros métodos para detectar sistemas monofásicos son métodos microscópicos o reológicos, o mediante el estirado mecánico de películas poliméricas delgadas. Durante el estirado mecánico, la película polimérica delgada compuesta de sistemas multifásicos se vuelve opaca, según se determina visualmente.

10 De este modo, en resumen, se debería entender que realizaciones según la reivindicación 1 de la invención incluyen: una capa que contiene el fármaco, que comprende:

15 i) gestodeno o un éster del mismo; y

ii) un polímero seleccionado del grupo que consiste en poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, polies-tirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, y sus mezclas, y

20 iii) la capa que contiene el fármaco comprende el gestodeno o un éster del mismo en una cantidad de 0,5-3% en peso de la capa que contiene el fármaco; y

25 iv) la capa que contiene el fármaco comprende el gestodeno o un éster del mismo en una cantidad de 0,5-3% en peso de la capa que contiene el fármaco; en realizaciones interesantes adicionales de la misma, la capa que contiene el fármaco se caracteriza mediante los siguientes parámetros, que pueden estar presentes como un único parámetro o como una mezcla de parámetros:

30 • la capa que contiene el fármaco excluye dimetilisosorbida, o contiene una cantidad de dimetilisosor-bida menor que 0,5% en peso de la capa;

35 • la capa que contiene el fármaco excluye polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa y/o hidroxi-propilcelulosa, o contiene una cantidad menor que 2% de polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilce-lulosa y/o hidroxipropilcelulosa en peso de la capa;

40 • la capa que contiene el fármaco contiene el progestágeno (gestodeno o un éster del mismo) disuelto completamente en la capa;

45 • la capa que contiene el fármaco es transparente;

50 • la capa que contiene el fármaco es homogénea;

• la capa que contiene el fármaco es monofásica;

• la capa que contiene el fármaco excluye un potenciador de la penetración de la piel, o contiene una cantidad menor que 2% en peso de la capa;

55 • la capa que contiene el fármaco comprende dicho polímero en una cantidad desde alrededor de 15 a 99% en peso de la capa;

• la capa que contiene el fármaco comprende un agente de pegajosidad, tal como un éster de colofonia, en una cantidad de hasta 85% en peso de la capa que contiene el fármaco.

Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones de la invención se caracterizan por suministrar una cantidad eficaz anticonceptiva de gestodeno o un éster del mismo, opcionalmente en combinación con un estrógeno. La composición se puede caracterizar proporcionando una tasa de permeación de la piel de un ratón atírmico *in vitro* de gestodeno o un éster del mismo de al menos 25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 * 24$  h. En otras palabras, la composición se puede caracterizar por tener una capa que contiene el fármaco que suministra gestodeno o un éster del mismo en una cantidad desde alrededor de 40 hasta 70  $\mu\text{g}$  por día.

60 No sólo se puede usar gestodeno o un éster del mismo como fármaco en la composición de la invención. En la capa que contiene el fármaco se pueden incluir otros progestágenos junto con gestodeno, tales como dienogest, drosipre-nona, levonorgestrel, acetato de ciproterona, tetrahidrodiénogest, noretisterona, acetato de noretisterona, desogestrel, 3-ceto-desogestrel, norgestimato, finestrenol, acetato de medroxi-progesterona, norgestrel, enantato de noretisterona, trimegestona o ligandos del receptor alfa- y beta-progesterona.

65 Como se ha mencionado, la composición es eficaz inhibiendo la ovulación. En algunos casos, la composición comprende además un estrógeno. El estrógeno se puede incorporar junto con el progestágeno en la misma capa que contiene el fármaco, o se puede incorporar en una capa distinta que contiene el fármaco libre del progestágeno.

## ES 2 340 925 T3

El término “estrógeno” incluye tanto el 17 $\beta$ -estradiol natural como los derivados de estrógenos semisintéticos tales como ésteres de estrógeno natural y estrógenos 17-alquilados. Los ésteres semisintéticos de estrógeno natural incluyen, por ejemplo, 17- $\beta$ -enantato de estradiol, 17- $\beta$ -valerato de estradiol, 17- $\beta$ -benzoato de estradiol, 17- $\beta$ -undecanoato de estradiol, 16,17-hemisuccinato de estradiol o 17- $\beta$ -cipionato de estradiol. Los ejemplos de estrógenos 17-alquilados 5 son etinilestradiol, 3-isopropilsulfonato de etinilestradiol, quinestrol, mestranol o metilestradiol. El término “estrógeno” también puede incluir un compuesto no esteroideo que tiene actividad estrogénica, tal como dietilestilbestrol, dienestrol, clomifeno, clorotrianeseno o ciclofenilo.

10 En una realización preferida, el estrógeno es etinilestradiol.

Para lograr la cantidad terapéuticamente eficaz de hormona en la sangre, se puede ajustar la concentración real del fármaco en la capa que contiene el fármaco. Hablando generalmente, la capa que contiene el fármaco debería contener algo de hormona en exceso de la cantidad de hormona que se va a absorber para lograr la cantidad terapéuticamente eficaz de la hormona. Normalmente, este exceso es pequeño, de forma que la cantidad de hormona es menor que 10 veces la cantidad deseada/requerida de hormona, preferiblemente menor que 5 veces, tal como menor que 2 veces. Por ejemplo, también se considera importante limitar la cantidad de hormona para reducir la exposición global de hormona al usuario. Las concentraciones apropiadas de gestodeno o un éster del mismo en la capa que contiene el fármaco es por lo tanto de 0,5 a 3% en peso de la capa que contiene el fármaco. Como se ha mencionado, la concentración total de hormona, tal como gestodeno, puede dar como resultado capas que contienen el fármaco que comprenden la hormona 15 en niveles saturados o subsaturados. En una realización muy interesante, la concentración de una hormona esteroidea, tal como gestodeno o un derivado de la misma, en la capa que contiene el fármaco es desde alrededor de 1 a 3%, tal como 20 1 a 2%.

Igualmente, en algunas realizaciones de la invención que comprenden además un estrógeno, el estrógeno está 25 presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad desde alrededor de 0,5 a 10% en peso de la capa adhesiva, preferiblemente de alrededor de 0,75 a 5%, más preferiblemente de alrededor de 1 a 3%, tal como 1 a 2%.

Además, dicho progestágeno, tal como gestodeno o un éster del mismo, está en una relación mísica a dicho estrógeno en el intervalo de alrededor de 4 a 0,5, preferiblemente 2 a 0,5, tal como 1:1.

30 Sorprendentemente se ha encontrado que se pueden mantener los niveles plasmáticos relativamente elevados de gestodeno durante un período de tiempo prolongado administrando gestodeno o un éster del mismo formulado en una composición de la invención. También se encuentra sorprendentemente que el perfil plasmático y los niveles plasmáticos de gestodeno, resultan de la administración de gestodeno o un éster del mismo y opcionalmente un estrógeno, son 35 eficaces inhibiendo la ovulación en una mujer.

Por lo tanto, se describe además el uso de una composición de la invención, opcionalmente en combinación con un estrógeno, para la inhibición de la ovulación en una hembra, tal como una mujer. Cuando el medicamento se administra de forma individual, entonces se logra una curva de concentración plasmática de gestodeno frente al tiempo 40 caracterizada por tener niveles plasmáticos de gestodeno en una concentración de al menos 1,0 ng/ml, según se determina en condiciones de estado estacionario. Según lo siguiente, se describe un método para inhibir la ovulación en una hembra, tal como una mujer, que comprende administrar tópicamente a la piel o mucosa una cantidad eficaz de gestodeno o un éster del mismo, opcionalmente en combinación con un estrógeno, para que, al administrar de forma individual dicho gestodeno, entonces se logre una curva de concentración plasmática de gestodeno frente al 45 tiempo caracterizada por tener niveles plasmáticos de gestodeno en una concentración de al menos 1,0 ng/ml, según se determina en condiciones de estado estacionario.

Como alternativa, los usos y métodos son para el tratamiento de otros síntomas, trastornos o síntomas que normalmente se tratan administrando un progestágeno, tal como gestodeno o un éster del mismo, o una combinación de un 50 progestágeno y un estrógeno.

Por lo tanto, se debería entender en general que los usos y métodos son para el tratamiento de endometriosis, síndrome premenstrual, trastornos del climaterio, para regular el ciclo menstrual y/o para estabilizar el ciclo menstrual.

55 Por ejemplo, la administración de un progestágeno sin terapia concurrente con un estrógeno puede tratar hemorragia irregular y hemorragia anormal. Como se usa aquí, la expresión “hemorragia irregular” caracteriza cualquier hemorragia uterina, fuera de los períodos menstruales mensuales regulares de una mujer no embarazada. La hemorragia uterina es irregular si los ciclos menstruales o períodos menstruales son demasiado cortos, demasiado largos, demasiado frecuentes, demasiado infrecuentes, o se producen a intervalos irregulares que caen fuera del ciclo menstrual 60 regular de 26-30 días. El período menstrual se clasifica como demasiado largo cuando se retrasa 15 a 50 días o más del comienzo esperado de dicha hemorragia. La expresión “hemorragia anormal” caracteriza una hemorragia abundante, que empapa típicamente a través de suficientes productos de protección sanitaria de forma que requiere un cambio más de cada 1 ó 2 horas, teniendo un período que dura alrededor de siete días. La hemorragia anormal no incluye hemorragia en mujeres que ya han alcanzado la menopausia, la hemorragia uterina anormal debida a efectos secundarios 65 de terapia de sustitución con estrógenos, la hemorragia anormal como síntoma de cáncer uterino, como resultado de una consecuencia de coagulación anormal de la sangre normalmente, un trastorno de hemorragia heredado, o debido a una enfermedad médica que afecta a los niveles de las plaquetas de la sangre.

El progestágeno se administra en combinación con un estrógeno, administrando un medicamento de la invención que comprende la combinación de gestodeno o un éster del mismo, y un estrógeno para el tratamiento de trastornos del climaterio, tales como síntomas y enfermedades asociados con la menopausia, tales como sofocos, ataques de sudoración, palpitaciones, trastornos del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, memoria pobre, pérdida de confianza, pérdida de lívido, mala concentración, reducción de la energía, actuación disminuida, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del pelo, grosor del pelo, cambios en el estado de la piel, y/u osteoporosis.

De forma muy notable, el tratamiento se dirige a sofocos, ataques de sudoración, palpitaciones, trastornos del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, o para la prevención y manejo de osteoporosis.

En relación con el tratamiento de trastornos del climaterio, el estrógeno se puede seleccionar de estrógenos naturales, tales como estradiol y sus ésteres, tales como valerato de estradiol, benzoato de estradiol. Además, los estrógenos naturales incluyen estrona, estriol, succinato de estriol, y estrógenos conjugados, incluyendo estrógenos equinos conjugados tales como sulfato de estrona, sulfato de 17 $\beta$ -estradiol, sulfato de 17 $\alpha$ -estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17 $\beta$ -dihidroequilina, sulfato de 17 $\alpha$ -dihidroequilina, sulfato de equilina, sulfato de 17 $\beta$ -dihidroequilenina y sulfato de 17 $\alpha$ -dihidroequilenina, o sus mezclas.

La curva de concentración plasmática de gestodeno frente al tiempo en condiciones de estado estacionario se caracteriza por tener niveles plasmáticos de gestodeno en una concentración de al menos 1,5 ng/ml, tal como al menos 2,0 ng/ml o al menos 2,5 ng/ml. En otras realizaciones interesantes, la curva de concentración plasmática de gestodeno frente al tiempo en condiciones de estado estacionario se caracteriza por tener niveles plasmáticos de gestodeno en el intervalo de 1 a 8 ng/ml, preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 6 ng/ml tras los primeros 6 días después de una única administración de una composición de gestodeno o un derivado del mismo, preferiblemente en forma de una composición de la invención.

La curva de concentración plasmática de gestodeno frente al tiempo en condiciones de estado estacionario se caracteriza por tener niveles plasmáticos máximos de gestodeno en el período de 18 a 60 horas tras una única administración del medicamento, y/o por tener niveles plasmáticos de gestodeno en condiciones de estado estacionario en el período de 5 a 7 días tras una única administración del medicamento a fin de que se obtenga al menos 50% de los niveles plasmáticos máximos de gestodeno durante las primeras 18 a 60 horas tras la administración.

El gestodeno se administra preferiblemente de forma repetida en ciclos de 28 días, de forma que, dentro de cada ciclo de 28 días, el gestodeno/composición se administra con un intervalo de 7 días en un período de 21 días (3 semanas) seguido de la no administración de gestodeno o un derivado del mismo durante 7 días (una semana). Es decir, que el gestodeno/composición se administra en el día 1, 8 y 15 dentro de cada ciclo de 28 días. Preferiblemente, dicho día 1 puede ser el día del comienzo de la menstruación, o cualquier otro día adecuado, tal como el primer, segundo, tercero, cuarto, quinto o sexto día tras el día de comienzo de la menstruación. En otra realización, el gestodeno, opcionalmente en combinación con un estrógeno, se administra repetidamente en ciclos de 12 semanas, de forma que, dentro de cada ciclo de 12 semanas, el gestodeno/composición se administra con un intervalo de 7 días en un período continuo de 11 semanas, seguido de la no administración de gestodeno o un derivado del mismo durante 7 días (una semana).

Para mejorar la eficacia y seguridad anticonceptiva, se puede administrar un estrógeno concomitantemente con el gestodeno. El estrógeno se puede seleccionar de los estrógenos mencionados anteriormente.

Como se puede entender, los usos y métodos de la invención incluyen la aplicación de gestodeno o un éster del mismo, que puede estar en forma de una composición como se define aquí. De este modo, el término "medicamento" incluye una composición como se define aquí. Además, el término "medicamento" incluye un kit de la invención.

Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere a un kit que comprende 1 a 11 unidades de dosificación destinadas para un período de tratamiento de 12 semanas formuladas en una forma de suministro transdérmico de un progestágeno, tal como gestodeno o un éster del mismo, comprendiendo dichas unidades de dosificación una capa que contiene el fármaco que comprende gestodeno y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y teniendo la capa que contiene el fármaco una solubilidad con respecto a dicho gestodeno de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco. La unidad de dosificación puede comprender una composición como se describe aquí. Se entenderá que en una realización de la misma, 11 unidades de dosificación se administran continuamente una vez a la semana durante un período de 11 semanas, seguido de una semana sin administración de una unidad de dosificación, o de administración de un placebo.

En otras realizaciones, el kit está destinado para un período de tratamiento de 12 semanas, pero el kit comprende 1 a 9 unidades de dosificación. En una realización, 3 unidades de dosificación se administran semanalmente durante un período de 3 semanas, seguido de una semana sin administración de una unidad de dosificación, o de administración de un placebo. Es decir, que el kit está destinado para un período de tratamiento de 4 semanas, y el kit comprende 1-3 unidades de dosificación.

# ES 2 340 925 T3

La dosis del progestágeno, tal como de gestodeno o un éster del mismo, en cada unidad de dosificación, corresponde a una dosis seleccionada de una dosis de 6 días, una dosis de 7 días, una dosis de 8 días, una dosis de 14 días, o una dosis de 21 días. En una realización de la misma, cada unidad de dosificación comprende gestodeno o un derivado del mismo en una dosis desde alrededor de 0,5 a 5 mg, preferiblemente 1 a 3 mg, más preferiblemente 1,5 a 2,5 mg.

5 Se entiende además que el kit puede comprender adicionalmente un estrógeno como se menciona anteriormente. El estrógeno se puede combinar junto con el gestodeno o un éster del mismo en la misma unidad de dosificación, o se puede proporcionar en unidades de dosificación separadas. El kit puede comprender además, por ejemplo, 1 a 10 30 unidades de dosificación que comprenden un estrógeno y nada de gestodeno. El estrógeno puede estar en una forma farmacéutica formulada para el suministro transdérmico, el suministro vaginal o similar. Como alternativa, el estrógeno puede estar en forma de unidades de dosificación formuladas para el suministro peroral de un estrógeno, tal como en forma de un comprimido, pastilla, cápsula, polvo, pasta o gránulos.

15 Las composiciones de la invención se pueden fabricar usando procedimientos conocidos en la técnica. Aquí se incluye un ejemplo.

## Figuras

20 Figura 1. Niveles séricos medios de gestodeno (GSD) durante dos ciclos de tratamiento, semana 1 y semana 3, respectivamente. Las leyendas son como siguen:

■ ciclo 1, semana 1

25 □ ciclo 2, semana 1

▲ ciclo 1, semana 3

30 Δ ciclo 2, semana 3.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### *Fabricación de un parche*

Una composición de la invención se prepara según lo siguiente.

40 En una primera etapa se disuelven 380 g de gestodeno, y opcionalmente 180 g de etinilestradiol, en un disolvente apropiado, tal como 16,8 kg de dioxano. En una segunda etapa, se pesan alrededor de 57 kg de una mezcla de poliisobutileno y éster de colofonia en heptano (Arcare® MA 24A). La disolución de hormona de la primera etapa se transfiere con agitación a la disolución polimérica, y la agitación se continúa hasta que se logra una disolución homogénea. La disolución que contiene el fármaco así obtenida se reviste sobre un forro de liberación (tal como FL 45 2000 75 µm PET 1 S; Fa Loparex), y se seca en condiciones apropiadas. La capa que contiene el fármaco seca se lamina entonces con una hoja metálica/capa soporte, tal como Cotran®, 9720, 3M. El laminado así obtenido se divide en parches del tamaño de 10 cm<sup>2</sup>, y el parche resultante tiene la siguiente composición:

50	Gestodeno:	1,9 mg
	Opcionalmente etinilestradiol:	0,9 mg
55	Polímero	97,2 mg
	(en forma de poliisobutileno en combinación con un agente de pegajosidad, por ejemplo MA-24A®)	
60	Forro de liberación:	10 cm <sup>2</sup>
65	Capa soporte:	10 cm <sup>2</sup>

## ES 2 340 925 T3

En otro ejemplo, el parche resultante es similar al mencionado anteriormente, pero la cantidad de etinilestradiol es 0,6 mg. Todavía en otro ejemplo, el parche resultante es similar al mencionado anteriormente, pero el adhesivo es Duro-tak®, 10711, que está compuesto de un polímero de hidrocarburo.

5

### Ejemplo 2

#### *Tasas de penetración de la piel de composiciones con diversos polímeros*

10 Se fabricaron seis composiciones (A-F) con polímeros de acrilato-acetato de vinilo como el polímero en la capa que contiene el fármaco. Adicionalmente, la composición G se obtuvo usando poliisobutileno como el polímero en la capa que contiene el fármaco. La fabricación se llevó a cabo según el proceso como se describe en el Ejemplo 1. Ninguna de las composiciones comprende un potenciador de la penetración de la piel.

15 Cada una de las composiciones se ensayó en el ensayo de permeación de la piel de ratón *in vitro*. El ensayo se lleva a cabo usando preparaciones de piel de ratón atípico (HsdCpb: NMRI-nu) disponible de Harlan Bioservice for Science GmbH, Walsrode, Alemania. La formulación de ensayo se adhirió sobre la cara exterior de una muestra de piel. Ambos se colocaron en la celda de permeación, con la parte interior en contacto con el medio receptor. Como medio receptor se usó disolución acuosa tamponada con HEPES. Se añadió azida sódica pa-

20 ra evitar el crecimiento microbiano. La disolución receptora se mantuvo a 32°C. Las muestras se tomaron desde la disolución receptora a intervalos de tiempo definidos, y la concentración de gestodeno (GSD) y etinilestradiol (EE) en el medio receptor se analizó mediante HPLC. La velocidad de flujo se calculó entonces como la cantidad de fármaco liberado por área y unidad de tiempo [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 * 24 \text{ h}$ ] usando las cantidades calculadas de sustancias activas.

25

Resultados sobre la tasa de penetración de la piel *in vitro*:

TABLA 1

30

Formulación	A	B	C	D	E	F	G
GSD (% p/p)	1,9	3,9	2,1	4,2	1,9	3,8	1,9
EE (% p/p)	1,0	2,0	1,1	2,1	1,0	1,9	0,9
Polímero	Acrílato - acetato de acetato de vinilo p. Durotak® 387- 2051	Acrílato - acetato de acetato de vinilo p. Durotak® 387- 2051	Acrílato - acetato de acetato de vinilo p. Durotak® 387- 2825	Acrílato - acetato de acetato de vinilo p. Durotak® 387- 2825	Acrílato - acetato de acetato de vinilo p. Durotak® 87-2097	Acrílato - PIB p. MA-24A	PIB p. MA-24A
Permeación de GSD $\mu\text{g}/\text{cm}^2 * 24\text{h}$	14,8	32,8	12,6	14,3	13,5	16,7	30,9
Permeación de EE $\mu\text{g}/\text{cm}^2 * 24\text{h}$	2,6	6,5	1,5	2,8	1,3	1,9	8,1

50

Los resultados indican que la tasa de permeación de gestodeno así como de etinilestradiol a partir de la composición G (poliisobutileno) es superior a la de las composiciones A-F.

55

### Ejemplo 3

60

#### *Efecto anticonceptivo y perfil farmacocinético*

Se investigó en una población selecta de mujeres el efecto sobre la inhibición de la ovulación, las concentraciones séricas de fármaco y la seguridad de un parche de la invención. El diseño del estudio se basó en los requisitos de las guías de EMEA para estudios clínicos con esteroides anticonceptivos (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/EWP 519/98).

65

*Diseño del estudio*

El estudio tiene tres fases; una fase de pretratamiento, que incluye dos ciclos de reposo farmacológico y un ciclo adicional para asegurar que las mujeres seleccionadas estaban ovulando. Finalmente, la segunda fase es una fase de tratamiento de dos ciclos, que fue seguida de una tercera fase que consiste en una fase de post-tratamiento de un ciclo.

Se requirió que las mujeres participantes en el estudio fuesen voluntarias sanas, no embarazadas, no fumadoras, no lactantes, con edades entre 18 y 35 años, con un índice de masa corporal normal de 18-26 kg/m<sup>2</sup> y una duración normal del ciclo menstrual, tal como 28 días ± 4 días. Sólo se incluyeron mujeres con piel clara, de forma que los sitios de aplicación se pudiesen evaluar fácil y uniformemente.

El parche de ensayo es un parche que comprende una capa que contiene el fármaco de 0,9 mg de etinilestradiol y 1,0 mg de gestodeno y Arcare MA-24A®, la capa que contiene el fármaco tiene un tamaño de 10 cm<sup>2</sup>. Arcare MA-24A® es un adhesivo a base de polisobutileno, de Adhesive Research.

Durante el estudio, se extrajo sangre para la determinación de hormonas endógenas, tales como estradiol, progesterona, hormona estimulante del folículo, proteína de unión a hormonas sexuales, etinilestradiol, gestodeno. Se llevó a cabo un examen transvaginal con ultrasonidos para evaluar el desarrollo de estructuras similares a folículos ováricos. Se evaluó la adhesión del parche, las reacciones de la piel en el sitio de aplicación, y el estado de salud general de la mujer. También se evaluó la hemorragia vaginal.

Durante el ciclo de pretratamiento, se estableció la ovulación normal y espontánea mediante evaluación de los valores séricos de progesterona, por cuanto sólo se admitieron para la fase de tratamiento las mujeres con un preciclo ovulatorio y niveles séricos de progesterona mayores de 5 nmol/l.

La fase de tratamiento incluye un período de dos ciclos menstruales. El primer tratamiento en el primer ciclo comenzó un día después de que las voluntarias comenzasen a menstruar en este ciclo, mediante aplicación de un parche. Se aplicó un total de tres parches de ensayo en intervalos de 7 días entremedias, tal como la aplicación en los días 1, 8 y 15 del primer ciclo - cada una en diferentes sitios de aplicación - durante cada ciclo de tratamiento. Cada parche fue llevado durante 7 días, después se sustituyó por un nuevo parche para completar un total de 21 días de uso continuo. A esto le siguió un intervalo libre de tratamiento, de 7 días, antes de que comenzase el siguiente período de tratamiento con un total de tres parches aplicados, cada uno aplicado con un intervalo de 7 días. Si los parches se perdían o se despegaban más del 40%, se aplicaba un nuevo parche.

Los parches se aplicaron a la piel limpia, intacta seca y preferiblemente sin vello del abdomen inferior, debajo del ombligo, comenzando con el lado derecho en el primer ciclo de tratamiento, y después alternando los lados.

*Determinación de variables farmacodinámicas*

La variable farmacodinámica principal es la proporción de mujeres con ovulación inhibida. Según el denominado método de Hoogland, la ovulación requiere un crecimiento folicular más allá de 13 mm y la ruptura ovárica subsiguiente, más una concentración sérica de progesterona > 5 nmol/l que concurre con la ruptura del folículo. Como sigue, se afirma que la ovulación está inhibida cuando el folículo está por debajo de 13 mm y la concentración sérica de progesterona está por debajo de 5 nmol/l en el momento de la ruptura folicular.

*Determinación de variables farmacocinéticas*

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos tales como el área bajo la curva de concentración del fármaco frente al tiempo durante el período en el que se llevó puesto el parche AUC<sub>(0-168 h)</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, y factores de acumulación dentro de cada ciclo, tales como se determinan mediante el AUC<sub>(0-168 h)</sub> del tercer parche/AUC<sub>(0-168 h)</sub> del primer parche dentro del ciclo 1 ó 2, o los factores de acumulación entre dos ciclos, tales como AUC<sub>(0-168 h)</sub> del tercer parche en el ciclo 2/AUC<sub>(0-168 h)</sub> del tercer parche en el ciclo 1. El AUC se calculó según la regla trapezoidal lineal.

Las concentraciones séricas del estrógeno y progestágeno, incluyendo etinilestradiol y gestodeno, se determinaron mediante el estudio para evaluar las características farmacocinéticas del parche. Los puntos de toma de muestras fueron en el día 18 del último ciclo de pretratamiento y en los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 del ciclo 1, así como también los días 1 (antes de la aplicación del nuevo parche), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 del ciclo 2.

Las concentraciones de etinilestradiol y gestodeno se determinaron mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. Específicamente, la concentración de etinilestradiol se determinó mediante cromatografía de gases usando espectrometría de masas en el modo de ionización química como el método de detección, tras la extracción de etinilestradiol de suero acidificado y derivatización consecutiva. Las concentraciones de gestodeno se determinaron mediante radioinmunoensayo usando un antisero de conejo y gestodeno marcado con 3H. Tras la incubación y centrifugación, el precipitado resultante se redissolvió con NaOH. El ensayo tiene un límite inferior de cuantificación de aprox. 250 pg/ml.

# ES 2 340 925 T3

## Resultados

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

5 La actividad ovárica se suprimió efectivamente, es decir:

Sin actividad ovárica: ciclo 1: 78%, ciclo 2: 56%

10 Actividad potencial: ciclo 1: 15%, ciclo 2: 22%

10 FLS no activa: ciclo 1: 4%, ciclo 2: ninguno

FLS activa: ciclo 1: 4%, ciclo 2: 22%.

15 Durante el estudio no se encontraron casos de ovulación. La inhibición de la ovulación, definida como una puntuación de Hoogland menor que 6 (ovulación), fue suficiente para todas las voluntarias en el conjunto de datos por protocolo a lo largo del estudio.

20 Las concentraciones de progesterona se suprimieron adecuadamente por debajo de 2,5 nmoles/l en cada uno de los ciclos de tratamiento. Los niveles medios de estradiol en la sangre estuvieron por debajo de 20 pg/ml en todos los días en los que se aplicó un parche.

## Resultados farmacocinéticos

25 En todas las muestras de predosis, las concentraciones séricas de etinilestradiol (EE) y gestodeno (GSD) estuvieron por debajo del límite de cuantificación (LDC: 10 pg/ml para EE, 250 pg/ml para GSD). Tras administrar la medicación del estudio, los niveles séricos de EE y GSD fueron cuantificables durante al menos 168 horas en todos los sujetos. Véanse los resultados en la Tabla 2 y 3, así como en la figura 1.

30

TABLA 2

### Parámetros farmacocinéticos medios de etinilestradiol (EE)

35	Parámetro farmacocinético	Unidad	Ciclo 1		Ciclo 2	
			Semana 1	Semana 3	Semana 1	Semana 3
	Cmax	pg/ml	45,6	50,4	45,2	48,0
40	Tmax	h	48	24	48	48
	AUC (0-168h)	ng x h/ml	5,3	6,1	5,1	5,8

45

TABLA 3

### Parámetros farmacocinéticos medios de gestodeno (GSD)

50	Parámetro farmacocinético	Unidad	Ciclo 1		Ciclo 2	
			Semana 1	Semana 3	Semana 1	Semana 3
	Cmax	pg/ml	1564	3896	2219	4416
55	Tmax	h	144	48	96	48
	AUC (0-168h)	ng x h/ml	194	524	302	598

60 Ejemplo 4

## Comparación de la formulación adhesiva de poliisobutileno y la formulación acrílica en un ser humano

Se llevó a cabo un estudio cruzado, aleatorizado, para determinar el suministro diario medio de etinilestradiol (EE) y gestodeno (GSD) para tres formulaciones de parche transdérmico diferentes (A-C) en voluntarias post-menopáusicas sanas tras una única administración. El objetivo fue también comparar la aplicación transdérmica con la de la inyección intravenosa.

ES 2 340 925 T3

Las formulaciones de ensayo fueron según lo siguiente:

Formulación A (Poliisobutileno)			
Nº	Nombre del ingrediente	Cantidad por 10 cm <sup>2</sup> de parche	Observaciones
1	Etinilestradiol	0,95 mg	
2	Gestodeno	1,9 mg	
3	Adhesivo de poliisobutileno	97,15 mg	MA-24A
Formulación B (Poliisobutileno, 70% de la Formulación A)			
Nº	Nombre del ingrediente	Cantidad por 10 cm <sup>2</sup> de parche	Observaciones
1	Etinilestradiol	0,67 mg	
2	Gestodeno	1,33 mg	
3	Adhesivo de poliisobutileno	98,00 mg	MA-24A
Formulación C (Acrílato)			
Nº	Nombre del ingrediente	Cantidad por 10 cm <sup>2</sup> de parche	Observaciones
1	Etinilestradiol	0,67 mg	
2	Gestodeno	1,33 mg	
3	Adhesivo acrílico	73,5 mg	Gelva® 7883
4	Miristato de isopropilo	5,0 mg	Potenciador de la permeabilidad
5	Copovidona	15,0 mg	Inhibidor de la cristalización (Kollidon VA64, BASF, Alemania)

# ES 2 340 925 T3

El estudio se llevó a cabo según los siguientes parámetros:

5 los parches se administraron mediante una única administración transdérmica con un período de uso de 7 días por ensayo. Se llevó a cabo una semana de reposo farmacológico tras la retirada del parche en cada tratamiento de ensayo. Se administró intravenosamente una vez una dosis de 60 µg de EE y 75 µg de GSD.

10 La toma de muestras de sangre para las medidas cinéticas se realizó a las 72 horas tras la administración intravenosa, y durante un período de 12 días después de la administración transdérmica como se describe en el Ejemplo 3. La determinación de los niveles sanguíneos de GSD y EE se llevó a cabo según el Ejemplo 3.

## Resultados

15 Las concentraciones máximas de gestodeno se dan en la siguiente tabla, que indica la diferencia de las formulaciones A y B de poliisobutileno y la formulación acrílica. La figura muestra el transcurso de tiempo de los niveles séricos medios de gestodeno.

20	Parámetro	Formulación A	Formulación B	Formulación C
25	$C_{\max}$ [pg/ml]:	2082	1995	1277
	$t_{\max}$ [h]:	168	144	156
	AUC (0-7d):	243	257	155
30		[h*ng/ml]		

35 Los resultados indican que el suministro farmacéutico de la Formulación C, que incluye una capa que contiene el fármaco de un acrilato en combinación con un potenciador de la penetración, es significativamente menor que el suministro farmacéutico de las Formulaciones A y B.

40 (Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

# ES 2 340 925 T3

## Ejemplo 5

Se muestran (A a M) capas que contienen el fármaco que contienen 1,9 mg de gestodeno y 0,9 mg de etinilestradiol y que están compuestas de diferentes mezclas de polímeros.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Nombre de la marca del polímero	Nombre químico del polímero	A	B	C	D	E	F	G
Foral 85E®	Éster de pentaeritritol de colofonia hidrogenada	20,0						
Foral 105E®	Éster de glicerol de colofonia hidrogenada		20,0				30,0	
Oppanol B10 N / SFN®	Poliisobutileno (MW de alrededor de 40.000 Dalton)	57,2	57,2			67,2	55,2	
Oppanol B11 SFN®	Poliisobutileno (MW de alrededor 49.000)							62,2
Oppanol B12 SFN®	Poliisobutileno (MW de alrededor 55.000 dalton)			62,2	62,2			
Oppanol B30 SFN®	Poliisobutileno (MW de alrededor 200.000 dalton)							
Oppanol B100	Poliisobutileno (MW de alrededor 1.000.000 Dalton)	20,0	20,0	12,0	12,0	20,0	12,0	15,0
Oppanol B150	Poliisobutileno (MW de alrededor 2.600.000 Dalton)							
Indopol H300	Polibuteno sintético (MW de alrededor 1.300 Dalton)					10,0		

65

ES 2 340 925 T3

	Nombre de la marca del polímero	Nombre químico del polímero	A	B	C	D	E	F	G
5									
10		ton)							
15	Indopol H1900	Polibuteno sintético (MW de alrededor 2.500 Dalton)			23,0				
20	Indopol H2100	Polibuteno sintético (MW de alrededor 2.500 Dalton)			23,0				
25	Escorez 5300	Resina de hidrocarburo de petróleo alifático cíclico							20,0
30	Staybelite Ester 3E	Éster de colofonia hidrogenada							
35	Staybelite Ester 5E JQ	Éster de glicerol de colofonia parcialmente hidrogenada							
40	Kraton D1161NU	Polímero de bloques de estireno-isopreno-estireno							
45									

50

55

60

65

ES 2 340 925 T3

Nombre de la marca del polímero	Nombre químico del polímero	H	I	J	K	L	M
Foral 85E®	Éster de pentaeritritol de colofonia hidrogenada	10,0					
Foral 105E®	Éster de glicerol de colofonia hidrogenada		10,0				65,0
Oppanol B10 N / SFN®	Poliisobutileno (MW de alrededor de 40.000 Dalton)	67,2	67,2		75,7	75,7	
Oppanol B11 SFN®	Poliisobutileno (MW de alrededor de 49.000)						
Oppanol 812 SFN®	Poliisobutileno (MW de alrededor de 55.000 dalton)			57,2			
Oppanol B30 SFN®	Poliisobutileno (MW de alrededor de 200.000 dalton)	10,0	10,0				
Oppanol 8100	Poliisobutileno (MW de alrededor de 1.000.000 Dalton)	10,0	10,0	15,0			
Oppanol B150	Poliisobutileno (MW de alrededor de 2.600.000 Dalton)				10,8	10,8	
Indopol 11300	Polibuteno sintético (MW de alrededor de 1.300 Dalton)						
Indopol H1900	Polibuteno sintético (MW de alrededor de 2.500 Dalton)						
Indopol H2100	Polibuteno sintético (MW de alrededor de 2.500 Dalton)						
Escorez 5300	Resina de hidrocar-						

ES 2 340 925 T3

	Nombre de la marca del polímero	Nombre químico del polímero	H	I	J	K	L	M
5		buro de petróleo alifático cíclico						
10	Staybelite Ester 3E	Éster de colofonia hidrogenada				10,8		
15	Staybelite Ester 5E )Q	Éster de glicerol de colofonia parcialmente hidrogenada			25,0		10,8	
20	Kraton D1161NU	Polímero de bloques de estireno-isopreno-estireno						32,2

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5        1. Una composición para el suministro transdérmico que comprende una capa que contiene el fármaco que comprende gestodeno o un éster del mismo y un vehículo seleccionado del grupo que consiste en poliisobutilenos, polibutenos, polisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, y sus mezclas, en la que la capa que contiene el fármaco tiene una solubilidad para dicho gestodeno de no más de 3% en peso de la capa que contiene el fármaco, y en la que el gestodeno o un éster del mismo está presente en una cantidad que oscila entre 0,5 y 3% en peso de la capa que contiene el fármaco.
- 10      2. La composición según la reivindicación 1, en la que la capa que contiene el fármaco comprende además un agente de pegajosidad seleccionado del grupo que consiste en resinas de hidrocarburos, resinas de colofonia y resinas terpénicas.
- 15      3. La composición según la reivindicación 2, en la que el agente de pegajosidad es una resina de colofonia.
- 20      4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el gestodeno o un éster del mismo se disuelve completamente en la capa que contiene el fármaco.
- 25      5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la capa que contiene el fármaco comprende menos de 2% en peso de polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa.
- 30      6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la capa que contiene el fármaco comprende menos de 0,5% en peso de dimetilisosorbida.
- 35      7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la capa que contiene el fármaco es transparente.
- 40      8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la capa que contiene el fármaco comprende menos de 2% en peso de un potenciador de la penetración de la piel o un potenciador de la permeación de la piel.
- 45      9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un estrógeno.
- 50      10. La composición según la reivindicación 9, en la que el estrógeno está presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad de 0,5% a 10% en peso de la capa que contiene el fármaco.
- 55      11. La composición según la reivindicación 10, en la que el estrógeno está presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad de 0,75% a 5% en peso de la capa que contiene el fármaco.
- 60      12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que el estrógeno es etinilestradiol.
- 65      13. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el gestodeno o un éster del mismo está presente en una cantidad que oscila de 1 a 2% en peso de la capa que contiene el fármaco.
- 70      14. Un sistema terapéutico transdérmico que consiste esencialmente en
- 75      a) una capa soporte;
- 80      b) al menos una capa que contiene el fármaco como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13; y
- 85      c) opcionalmente un forro de liberación o capa protectora retirable.
- 90      15. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 14, en el que el gestodeno o éster del mismo está presente en una dosis de 1 a 3 mg.
- 95      16. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 15, en el que el gestodeno o éster del mismo está presente en una dosis de 1,5 a 2,5 mg.
- 100     17. El sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 14-16, que comprende además un estrógeno, en el que la relación molar de dicho gestodeno o éster del mismo a dicho estrógeno está en el intervalo de 4 a 0,5.
- 105     18. El sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en el que el gestodeno o éster del mismo es gestodeno.
- 110     19. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 17 ó 18, en el que el estrógeno es etinilestradiol.

## ES 2 340 925 T3

20. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 19, que contiene una dosis de gestodeno de 1,9 mg, una dosis de etinilestradiol de 0,9 mg, y 97,2 mg de poliisobutileno en combinación con un agente de pegajosidad.

5 21. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 19, que contiene una dosis de gestodeno de 1,9 mg, una dosis de etinilestradiol de 0,6 mg, y 97,2 mg de poliisobutileno en combinación con un agente de pegajosidad.

22. Un kit que comprende 1 a 11 unidades de dosificación, comprendiendo dicha unidad de dosificación una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 340 925 T3

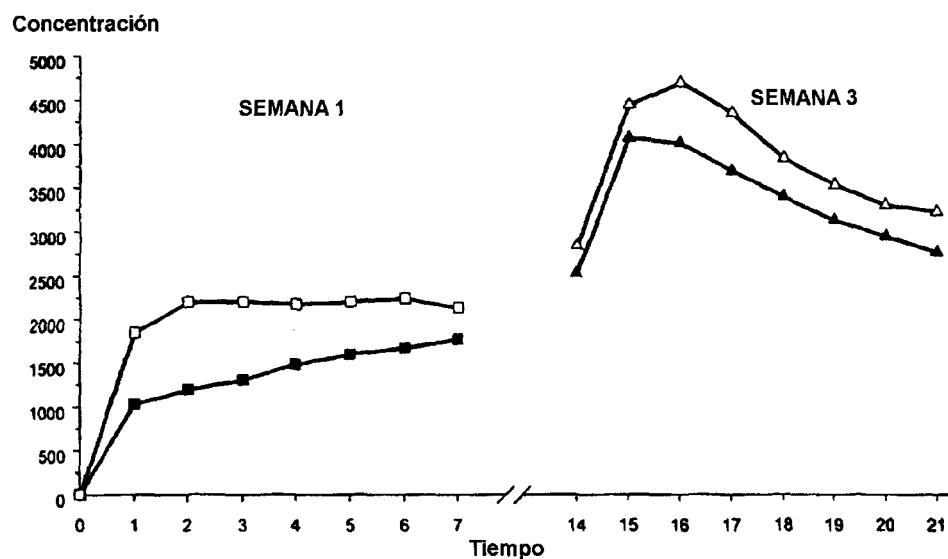


Fig. 1