

(11) Número de Publicação: **PT 1541137 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/70 (2007.10) **A61K 31/565** (2007.10)

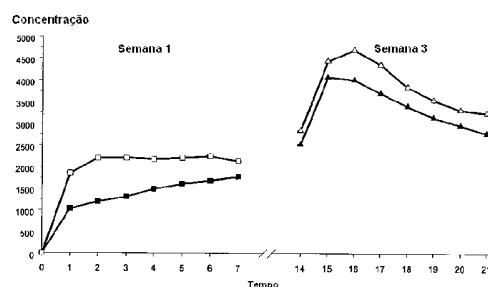
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.12.10	(73) Titular(es): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT MÜLLERSTRASSE 178 13353 BERLIN DE
(30) Prioridade(s): 2003.12.12 EP 03078881	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.06.15	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.02.10 094/2010	(72) Inventor(es): MICHAEL DITTGEN DE THOMAS LANGGUTH DE STEFAN BRACHT DE PETRA HUBER DE DRIK SCHENK DE
	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE GESTODENO**

(57) Resumo:

RESUMO
"SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE GESTODENO"



A presente invenção refere-se a um adesivo compreendendo uma camada contendo fármaco com baixo teor de hormonas, como gestodeno, e opcionalmente um estrogénio (por exemplo etinilestradiol). Ao aplicar o adesivo a uma mulher são obtidos níveis no plasma de pelo menos 1,0 ng/mL de Gestodeno em condições de estado estacionário sem a necessidade de incorporar intensificadores de penetração ou intensificadores de permeação na camada contendo fármaco. Também são conseguidos níveis satisfatórios das hormonas no plasma ao longo de um período de pelo menos 1 semana, tornando o adesivo apropriado para ser utilizado em contraceção feminina associado ao conceito de se aplicar o adesivo uma vez por semana.

DESCRIÇÃO
"SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE GESTODENO"

Campo da invenção

A presente invenção refere-se ao campo das técnicas de formulação farmacêutica. A invenção proporciona uma composição farmacêutica de baixa dosagem para administração transdérmica de pelo menos uma hormona, preferencialmente uma progestina, tal como um gestodeno, e opcionalmente um estrogénio, de modo a alcançar perfis de concentração no plasma eficazes na inibição da ovulação numa mulher.

Antecedentes

A administração transdérmica de estrogénios e progestinas para proporcionar contraceção é um conceito conhecido (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, Volume 53, p 247-251). No entanto, duma maneira geral, os estrogénios e progestinas penetram mal na pele, razão pela qual é comum a incorporação de agentes com efeito intensificador de penetração cutânea em sistemas transdérmicos.

Os documentos seguintes descrevem um número de sistemas transdérmicos com uma progestina e um estrogénio presente na camada adesiva e em que é realçada a necessidade de intensificadores de penetração:

WO 92/07590 descreve composições com intensificadores de penetração para a administração transdérmica de

Gestodeno e um estrogénio de modo a alcançar níveis máximos de gestodeno no plasma de cerca de 0,9 ng/mL.

WO 97/397443 refere-se a um sistema transdérmico contendo entre 30 e 60% de intensificadores de penetração de modo a administrar uma quantidade contraceptivamente eficaz de um estrogénio e uma progestina.

WO 01/37770 refere-se a sistemas transdérmicos contendo entre 10 e 60 % de intensificadores de penetração para administração de Etnilestradiol e Levonorgestrel em quantidades contraceptivamente eficazes.

US 5,512,292 refere-se a composições compreendendo uma quantidade contraceptivamente eficaz de Gestodeno e um estrogénio, como Etnilestradiol, em conjunto com um intensificador de permeação adequado. A quantidade do estrogénio co-administrado é mantida a uma taxa constante e eficaz em termos contraceptivos enquanto a quantidade de Gestodeno co-administrado varia dependendo da fase do ciclo menstrual.

Na US 5,376,377 são mostrados estudos comparativos entre sistemas transdérmicos com e sem intensificadores de penetração. Os estudos incluem uma camada adesiva feita de vinilacrilato de etileno e como ingrediente activo, Gestodeno e um estrogénio (etnilestradiol). Os resultados do estudo indicam a necessidade de incorporação de intensificadores de penetração na camada adesiva de modo a alcançar

quantidades contraceptivas eficazes. Foram alcançados níveis máximos no plasma de cerca de 0,8 ng/mL.

Finalmente, a WO 90/04397 também descreve exemplos de composições para administração transdérmica de gestodeno, opcionalmente em associação com um estrogénio, como Etinilestradiol, em que a composição pode compreender ainda um intensificador da penetração, tal como 1,2-propanodiol ou miristato de isopropilo. Como camada adesiva é mencionado um número de vários polímeros. São especificamente divulgados exemplos de polímeros polares (poliacrilatos e silicones) em associação com um intensificador da penetração. Os níveis resultantes de Gestodeno no plasma em condições de estado estacionário foram de aprox. 250 até 337 pg/mL.

Além dos intensificadores de penetração, também é sugerida a adição de agentes de solubilização ou semelhantes à camada contendo fármaco para aumentar a quantidade de fármaco dissolvido ou a adição de agentes que inibam a cristalização do fármaco na camada.

Por exemplo, na US 6,521,250 é divulgada uma camada adesiva que compreende uma mistura de copolímero de bloco de estireno-isopreno e um ácido resínico hidrogenado ou seus derivados, sendo a quantidade de resina de 55-92%. Uma tal camada adesiva parece adequada para a administração transdérmica de estradiol em associação com uma progestina pelo facto de tais sistemas terem um contacto adesivo apropriado com a pele para aplicação a longo prazo e para prevenir a cristalização das hormonas.

A US 5,904,931 refere-se a sistemas TTS contendo na camada contendo fármaco um esteróide (como Gestodeno) e dimetilisossorbida. A última melhora a solubilidade do esteróide na camada contendo fármaco. A concentração de Gestodeno na camada contendo fármaco pode variar de 1-40 % em massa da camada e a camada contendo fármaco pode consistir de adesivos como poliacrilatos, silicones, copolímeros de estireno-butadieno e poli-isobutilenos. Em especial, são adequados polímeros polares, tais como poliacrilatos.

A DE 199 06 152 refere-se a um sistema transdérmico de administração de fármaco no qual o Gestodeno é incorporado num polímero polar, tal como polivinilpirrolidona, metilcelulose, etilcelulose e hidroxipropilcelulose, antes de ser adicionado a um polímero adesivo, tal como poliisobutileno. Assim, este sistema transdérmico de administração de fármaco é um sistema de duas fases e a camada contendo fármaco não é transparente devido ao teor dos polímeros polares, os quais ao serem expostos à água resultarão na presença de manchas brancas leitosas. A quantidade de Gestodeno na camada contendo fármaco é de 5,1 % em massa da camada contendo fármaco.

Na WO 02/45701 é realçado que a adição de um éster de colofónia numa quantidade até 25% em massa relativamente a uma camada adesiva pode suprimir suficientemente a formação de cristais de agentes activos como, por exemplo, hormonas. A camada adesiva pode incluir todos os polímeros naturais e sintéticos não tóxicos conhecidos e que sejam adequados para utilização em sistemas transdérmicos, por exemplo poliacrilatos, polissiloxanos, poliisobutilenos, copolímeros de bloco de estireno e semelhantes. Em

particular, são realçados os poliacrilatos. O sistema TTS é adequado para esteróides (Gestodeno), o qual pode ser incorporado na camada adesiva numa quantidade de ou próxima ou até mesmo acima da saturação relativamente à sua concentração na composição portadora em vez de substancialmente abaixo da saturação. Preferencialmente, a quantidade do esteróide é de cerca de 0,1% até cerca de 6% em massa, com base na massa seca da composição portadora total.

Infelizmente, os intensificadores de penetração podem afectar de modo adverso a pele como irritar a pele, o que em certa medida torna os sistemas transdérmicos inaceitáveis para o utilizador. Além disso, duma maneira geral, sabe-se que os intensificadores de penetração podem afectar negativamente a estabilidade de substâncias activas tornando a conservação a longo prazo problemática. Além do mais, sabe-se também que a viscosidade é diminuída pela incorporação de intensificadores de penetração resultando no risco de formação de anéis escuros nas extremidades do adesivo.

Portanto, existe uma necessidade de sistemas transdérmicos sem as desvantagens supramencionadas, como é o caso de sistemas transdérmicos que não requerem intensificadores de penetração para alcançar quantidades terapêuticamente eficazes de uma hormona esteróide, como Gestodeno.

O Gestodeno é uma progestina sintética activa por via oral conhecida com um perfil de actividade tipo progesterona (ver, Pat. U.S. N° 4,081,537). É utilizado como um contraceptivo oral em associação com determinados estrogénios.

O Pedido Europeu de Patente EP-A-0 573 133 divulga um TTS compreendendo gestodeno, 1,2-propanodiol e uma matriz polimérica.

Sumário da Invenção

Esta Invenção refere-se a composições adequadamente formuladas para administração transdérmica de hormonas, de modo a que sejam atingidos níveis contraceptivamente eficazes sem a necessidade de incorporar intensificadores de penetração na camada adesiva contendo hormona. A presente hormona é Gestodeno ou um seu éster, o qual pode ser opcionalmente utilizado em associação com um estrogénio. Ao contrário do conhecimento geral na técnica, os actuais inventores proporcionaram sistemas transdérmicos compreendendo um número limitado de ingredientes. Por exemplo, não são necessários intensificadores de penetração e ou intensificadores de permeação para se conseguir uma taxa de libertação elevada e níveis terapeuticamente eficazes no plasma.

Os actuais inventores constataram que a selecção de uma camada contendo fármaco que tenha alguma solubilidade para a hormona esteróide (Gestodeno) é crítica para se alcançar com sucesso níveis terapeuticamente eficazes de uma hormona no sangue. O Exemplo 2 aqui mostra a comparação de duas camadas contendo Gestodeno no que se refere à sua taxa de libertação de Gestodeno. É claramente demonstrado que uma camada contendo fármaco de um polímero polar (poliacrilato) requer uma concentração de Gestodeno de 3,9 % em massa desta camada para se alcançar a taxa de libertação elevada, desejada. Surpreendentemente, e em contradição com o que

era anteriormente conhecido, a mesma taxa de libertação elevada pode ser alcançada com uma concentração de 1,9 % em massa de Gestodeno numa camada contendo fármaco compreendendo um polímero menos polar, como poliisobutileno, mesmo sem a utilização de um intensificador da penetração. De igual modo, estudos in-vivo revelaram que as camadas contendo fármaco contendo o tipo mais apolar de polímero como o poliisobutileno de preferência aos poliacrilatos são melhores em termos de se atingirem AUC no plasma elevados (Exemplo 4)

Assim, os actuais inventores constataram, ao contrário do que seria esperado, que a utilização de camadas contendo fármaco preferencialmente contendo um polímero apolar, como poliisobutilenos, e caracterizadas por possuírem uma solubilidade limitada em relação ao Gestodeno não superior a 3% em massa têm uma taxa de libertação elevada de Gestodeno apesar da carga real de Gestodeno na camada contendo fármaco ser baixa. Isto é claramente uma vantagem em relação aos sistemas TTS anteriormente conhecidos em termos de diminuir o risco de irritação cutânea, diminuir a exposição do utilizador e do ambiente à hormona.

Uma outra vantagem é que a camada contendo fármaco é um sistema monofásico e contém o fármaco distribuído uniformemente ao longo da camada. Isto quer dizer que a camada contendo fármaco é homogénea. Na ausência de polímeros polares ou outros aditivos polares com tendência a absorver água ou a reter água, a camada contendo fármaco é transparente. Assim, foi proporcionada pela presente invenção uma composição transparente, em que a pele pode ser visualmente inspeccionada através do sistema de administração de fármaco. A transparência de um sistema

transdérmico de administração de fármaco é uma vantagem clara para o utilizador porque os sistemas não transparentes são visíveis e indicam desse modo doença, o que não é a intenção com um adesivo contraceptivo.

Por conseguinte, um primeiro aspecto da invenção refere-se a composições para administração transdérmica de Gestodeno ou um seu éster, e opcionalmente um estrogénio. A composição de acordo com a reivindicação 1 compreende uma camada contendo fármaco compreendendo a referida hormona e um veículo seleccionado do grupo consistindo de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloco de estireno isopreno estireno, polímeros de bloco de estireno butadieno estireno e misturas destes, e a camada contendo fármaco possuindo alguma solubilidade para as referidas hormonas (como Gestodeno) não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco, e em que o Gestodeno ou um seu éster está presente numa quantidade que varia entre 0,5 e 3% em massa da camada contendo fármaco.

Num seu aspecto particular, a invenção refere-se a uma composição compreendendo Gestodeno ou um seu éster, e um polímero numa quantidade de cerca de 15 até 99 % em massa da camada contendo fármaco, sendo o polímero seleccionado do grupo consistindo de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloco de estireno isopreno estireno, polímeros de bloco de estireno butadieno estireno e misturas destes que formam uma camada contendo fármaco possuindo uma solubilidade para o Gestodeno não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco.

Noutro seu aspecto particular, a invenção refere-se a composições compreendendo uma camada contendo fármaco consistindo essencialmente de Gestodeno ou um seu éster, um polímero numa quantidade de cerca de 15 até 99 % em massa da camada contendo fármaco, um agente de adesividade, como um éster de colofónia numa quantidade até 85% em massa, como numa quantidade na gama de 1-85% da camada contendo fármaco e opcionalmente um estrogénio.

Um aspecto ainda particular da invenção refere-se a uma composição transparente de acordo com a reivindicação 1 para administração transdérmica. Constatou-se surpreendentemente que podem ser mantidos níveis de Gestodeno no plasma relativamente elevados durante um período de tempo prolongado administrando um Gestodeno formulado numa composição da invenção. O perfil no plasma e os níveis de Gestodeno no plasma, resultantes da administração de um Gestodeno e opcionalmente um estrogénio, são eficazes na inibição da ovulação numa mulher.

Portanto, as composições da invenção podem ser utilizadas para inibir a ovulação ou alternativamente para o tratamento de endometriose, síndrome pré-menstrual, distúrbios da menopausa, prevenção de osteoporose, regulação do ciclo menstrual ou estabilização do ciclo menstrual.

Quando a composição é administrada isoladamente, é então alcançada uma curva concentração no plasma-tempo caracterizada por ter níveis de Gestodeno no plasma numa concentração de pelo menos 1,0 ng/mL, como determinado em condições de estado estacionário. Associado a isto, a

invenção refere-se a um método para inibir a ovulação num ser do género feminino, como uma mulher. O método compreende administrar topicamente na pele ou mucosa uma quantidade eficaz de Gestodeno ou um seu éster, opcionalmente em associação com um estrogénio, pelo que ao administrar isoladamente o referido Gestodeno, seja então obtida uma curva concentração no plasma-tempo de Gestodeno caracterizada por ter níveis de Gestodeno no plasma numa concentração de pelo menos 1,0 ng/mL, como determinado em condições de estado estacionário.

Finalmente, a invenção refere-se a um estojo compreendendo 1 até 11 unidades de dosagem, como 9 ou 3 unidades de dosagem, dependendo da duração do período de tratamento, formuladas numa forma para administração transdérmica de Gestodeno ou um seu éster, como numa forma de uma composição como aqui descrita. A forma de dosagem compreendendo uma camada contendo fármaco compreendendo Gestodeno e um ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis, em que a camada contendo fármaco tem uma solubilidade em relação ao Gestodeno não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco.

Descrição Detalhada

A invenção proporciona composições para administração transdérmica de hormonas (sistema terapêutico transdérmico) que após aplicação tópica na pele ou numa mucosa resulta em quantidades terapêuticamente eficazes, como quantidades contraceptivamente eficazes das hormonas, embora não sejam necessariamente incorporados intensificadores de penetração cutânea na camada contendo fármaco.

Como aqui utilizado, o termo "tópica" ou "topicamente" denota o contacto directo da composição com uma área superficial de um mamífero incluindo a pele e mucosa.

O termo "mucosa" significa qualquer membrana superficial num mamífero, a qual não é pele, como uma superfície presente na cavidade bucal, vagina, recto, nariz ou olho. Assim, a mucosa pode ser a mucosa bucal, vaginal, rectal, nasal ou oftálmica.

As composições da invenção podem ser concebidas em várias formas de aplicação desde que a composição compreenda uma camada contendo fármaco, a qual está adaptada para ser colocada próxima ou em contacto directo com a pele ou mucosa após administração tópica da composição.

Por conseguinte, numa forma de aplicação preferida, a composição, por exemplo o sistema terapêutico transdérmico, consiste essencialmente de

- a) uma camada de suporte;
- b) pelo menos uma camada contendo fármaco compreendendo a referida hormona ou uma mistura das referidas hormonas e um ou mais ingredientes farmacêuticamente aceitáveis; e
- c) opcionalmente um revestimento de libertação removível ou uma camada protectora

Preferencialmente, a camada de suporte, a camada contendo fármaco e o revestimento de libertação removível (ou camada protectora) são transparentes, o que significa que a pele é visível.

No caso da camada contendo fármaco falhar em apresentar uma auto-adesividade suficiente na pele ou mucosa, ela pode ser proporcionada com uma camada adicional de uma camada adesiva sensível à pressão ou com uma extremidade ou anel adesivo sensível à pressão de modo a garantir aderência da composição na pele ao longo de todo o período de aplicação. A camada adesiva sensível à pressão pode estar localizada entre a camada contendo fármaco e a pele e o anel adesivo pode estar localizado em torno ou na extremidade da camada contendo fármaco. Opcionalmente, a composição também pode compreender adicionalmente uma ou mais membranas ou camadas adesivas. Por exemplo, uma membrana para controlar a libertação das hormonas pode ser localizada entre a camada contendo fármaco e a camada sensível à pressão ou entre a camada contendo fármaco e a pele.

O tamanho da camada contendo fármaco é seleccionado de uma variedade de tamanhos razoáveis. Como aqui utilizado, um tamanho razoável é uma área superficial de cerca de 5 até 20 cm², preferencialmente de cerca de 7 até 15 cm², muito preferencialmente de cerca de 8 até 12 cm², como 10 cm². Em particular, a área superficial é a área que está em contacto ou muito próxima da pele ou mucosa.

De acordo com a invenção constata-se que uma camada contendo fármaco com solubilidade minimizada para a hormona proporciona uma penetração suficiente na pele de uma hormona esteróide. Na presente invenção, a camada contendo fármaco é caracterizada definindo a sua solubilidade para o Gestodeno. De modo notável, a taxa de penetração cutânea é suficiente sem a necessidade de incorporar um intensificador da penetração cutânea. Por exemplo, constata-se surpreendentemente que a penetração cutânea de

uma hormona esteróide da invenção resulta em quantidades terapêuticamente eficazes da hormona esteróide no sangue em circulação, tais como quantidades contraceptivamente eficazes da hormona.

Por conseguinte, a invenção refere-se num primeiro aspecto a uma composição para administração transdérmica de um éster daquele. A composição compreende uma camada contendo fármaco e um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis de acordo com a reivindicação 1 e a camada contendo fármaco tem uma solubilidade para o Gestodeno não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco e em que o Gestodeno ou um seu éster está presente numa quantidade que varia entre 0,5 e 3% em massa da camada contendo fármaco. A composição pode compreender opcionalmente um estrogénio.

Nalgumas formas de realização daquela, a solubilidade da camada contendo fármaco para o Gestodeno não é superior a 2,5 % em massa da camada contendo fármaco, preferencialmente não é superior a 2,0 %, tal como não é superior a 1,8%. Em princípio, a solubilidade poderia ser muito baixa mas considera-se que o nível crítico em relação ao nível mais baixo da referida solubilidade é cerca de 0,1%, tal como cerca de 0,2%, 0,3%, 0,5%, 0,7%, 0,8%, 0,9% ou 1% em massa de Gestodeno na camada contendo fármaco. Duma maneira geral, considera-se que a solubilidade da camada contendo fármaco para o Gestodeno está na gama entre cerca de 0,1% e 3%, como cerca de 0,2% e 3%, 0,4% e 3%, 0,5% e 3%, 0,8% e 3% ou 1% e 3%. Noutras formas de realização daquela, o limite superior da gama não é 3% em massa mas inferior, como 2,5%, 2,2% ou 2,0%.

Como aqui utilizado, o termo "um gestodeno" significa Gestodeno (13 β -Etil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,15-gonadien-3-ona), um seu derivado ou uma mistura destes, tais como misturas dos derivados ou uma mistura de Gestodeno e um derivado. O derivado pode ser um derivado do grupo 17 β -hidroxilo, como um éter, éster, acetal ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Por exemplo um éster com 2 até 12 átomos de carbono no radical acilo, incluindo alcanoatos com 2 até 8 átomos de carbono num radical alcanóilo.

Em formas de realização preferidas da invenção, um éster de Gestodeno é propionato de Gestodeno, valerato de Gestodeno e/ou capronato de Gestodeno, os quais são descritos na US 5,858,394.

Como mencionado, os inventores constataram que uma camada contendo fármaco da invenção adequada é uma que tem solubilidade para a hormona esteróide (Gestodeno) não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco.

A frase "uma solubilidade para uma hormona esteróide, tal como "uma solubilidade para o Gestodeno não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco" caracteriza a quantidade da hormona esteróide, como o Gestodeno, que se pode dissolver numa camada contendo fármaco particular produzindo uma solução visualmente transparente. O termo (uma solubilidade para) não deverá ser entendido como a concentração efectiva de Gestodeno na camada contendo fármaco. Como se descreve abaixo, a concentração total de hormona na camada contendo fármaco pode ser superior ou inferior a 3% em massa da camada contendo fármaco. Além disso, a concentração total de hormona na camada contendo fármaco pode dar origem a uma camada contendo fármaco

compreendendo a hormona a níveis saturados ou sub-saturados.

A fim de seleccionar as camadas contendo fármaco possuindo a solubilidade especificada para o Gestodeno, pode realizar-se o teste seguinte para determinar se a hormona é completamente dissolvida e a camada resultante contendo fármaco é visualmente transparente.

Um método de ensaio consiste em determinar se a hormona está completamente dissolvida no sentido de que não podem ser detectadas partículas sólidas visualmente ou utilizando um microscópio com uma ampliação de 25X.

Outro método consiste em determinar efectivamente a solubilidade da camada contendo fármaco para a hormona pelo método seguinte. O método baseia-se na determinação das constantes da taxa de libertação da hormona a partir de uma camada contendo fármaco compreendendo a hormona na forma completamente dissolvida e de uma camada contendo fármaco com a hormona parcialmente dissolvida.

O método inclui os passos seguintes:

Em primeiro lugar são fabricadas camadas contendo fármaco idênticas, mas com várias quantidades da hormona, tais como quantidades crescentes. Como uma regra, pelo menos 3 das várias camadas contendo fármaco deverão conter a hormona numa forma completamente dissolvida na camada contendo fármaco e pelo menos 3 camadas contendo fármaco deverão conter a hormona como parcialmente dissolvida, por exemplo com a hormona na forma de partículas sólidas.

No que se refere ao processo de fabrico, podem seguir-se os seguintes passos. Também pode ser apropriado qualquer outro método conhecido na técnica para o fabrico das camadas adesivas:

- O fármaco é dissolvido ou suspenso num solvente apropriado.
- O polímero, opcionalmente o agente de adesividade e outros excipientes são dissolvidos num solvente apropriado.
- As duas soluções são combinadas enquanto se agita, de modo a obter uma mistura homogénea.
- A mistura é aplicada num revestimento de libertação numa espessura apropriada e seca sob aquecimento para evaporar os solventes.
- O laminado resultante é tapado com a folha de suporte.

Em segundo lugar, a taxa de libertação do fármaco a partir da camada contendo fármaco é testada utilizando o equipamento e condições de ensaio dados na secção relevante da Farmacopeia Europeia (Ph.Eur. 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches) ou da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP 26, <724> DRUG RELEASE, equipamento 5 (Pá sobre Disco).

- Uma amostra com uma área definida é cortada da camada contendo fármaco.
- Após remoção do revestimento de libertação, a amostra é colocada num recipiente (como descrito na Farmacopeia mencionada acima) o qual foi previamente enchido com um meio de dissolução

apropriado equilibrado a $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. A camada contendo fármaco deveria estar em contacto com o meio de dissolução. São retiradas amostras do meio de dissolução em intervalos de tempo predefinidos e a quantidade de hormona dissolvida no meio de dissolução é medida utilizando HPLC ou outros métodos de quantificação apropriados. O meio de dissolução pode ser seleccionado daqueles que asseguram condições de submersão. Por exemplo, os meios de dissolução adequados são soluções aquosas contendo até 30% em massa de solventes orgânicos, tal como etanol, isopropanol e dioxano.

Em terceiro lugar, a taxa de libertação de hormonas a partir dos dois tipos de camadas contendo fármaco é determinada como se segue:

- a quantidade de hormona libertada por unidade de área de cada uma das camadas contendo fármaco é calculada a partir dos dados de dissolução mencionados acima e da área específica da camada contendo fármaco.
- a constante da taxa de libertação para cada camada contendo fármaco é determinada como o declive obtido por análise através de regressão linear dos pelo menos três pontos de dados sobre a quantidade de hormona por unidade de área versus a raiz quadrada do tempo.
- A constante da taxa de libertação para cada uma das camadas contendo fármaco é representada graficamente contra a concentração de hormona na camada contendo fármaco. A análise através de

regressão linear é então realizada separadamente para as camadas contendo fármaco com hormona completamente dissolvida e para as camadas contendo fármaco com hormona parcialmente dissolvida, isto é com a presença de partículas sólidas de hormona. As duas linhas de regressão linear cruzarão uma com a outra num ponto. A concentração da hormona que pode ser lida no ponto de cruzamento das duas linhas de regressão indica a "solubilidade" da hormona nas camadas contendo fármaco.

O termo "camada contendo fármaco" refere aquela parte da composição ou do sistema transdérmico em que está presente a hormona esteróide. A camada contendo fármaco pode estar na forma semi-sólida ou sólida e compreende a hormona formulada directamente na camada. A hormona da invenção pode estar dispersada, parcialmente dispersada, parcialmente dissolvida ou totalmente dissolvida naquela dependendo da concentração e das propriedades físico-químicas da hormona. A camada contendo fármaco não está necessariamente na forma de um gel ou um líquido. Intencionalmente, a camada contendo fármaco destina-se a estar em contacto directo com a pele ou mucosa. No entanto, nalgumas formas de realização, existe uma camada adicional, a chamada camada não contendo fármaco, localizada entre a camada contendo fármaco e a pele ou mucosa.

Como referido, as composições de acordo com a invenção não compreendem necessariamente um intensificador de penetração cutânea. Assim, nalgumas formas de realização da invenção, a camada contendo fármaco exclui a presença de um intensificador da taxa de penetração cutânea, o que

significa que a camada contendo fármaco consiste essencialmente de ingredientes não incluindo um intensificador da taxa de penetração cutânea. Isto significa que, por exemplo, menos do que 2%, tal como menos do que 1%, preferencialmente menos do que 0,5%, tal como menos do que 0,2%, tal como menos do que 0,1% em massa da camada contendo fármaco é constituída por um intensificador de penetração cutânea.

De acordo com a presente invenção, a selecção da camada contendo fármaco apropriada efectua a penetração cutânea. A camada contendo fármaco apropriada é preferencialmente feita de um polímero ou misturas de polímeros. Os polímeros podem ter propriedades adesivas ou podem não ter propriedades adesivas perceptíveis. Nalgumas formas de realização, a camada contendo fármaco é a chamada camada adesiva sensível à pressão.

Em princípio pode aplicar-se qualquer mistura de polímeros que resulte na referida solubilidade para o Gestodeno. Assim, numa forma de realização da invenção a camada contendo fármaco compreende pelo menos um polímero que pode ter propriedades adesivas ou não. Tipicamente, esses polímeros são polímeros lipófilos biologicamente aceitáveis dos tipos de um polímero de hidrocarboneto, um polissiloxano, um poliacrilato ou misturas destes. Preferencialmente, os polímeros podem ser seleccionados dos polímeros de hidrocarboneto, polissiloxanos e/ou poliacrilatos que formam uma camada contendo fármaco possuindo uma solubilidade para o Gestodeno, não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco.

A quantidade do polímero é, em certa medida, um parâmetro crítico. A quantidade apropriada pode depender do tipo de polímero e da hormona esteróide a serem utilizados. Em geral, a quantidade do polímero é de pelo menos 1% em massa da camada contendo fármaco, tal como pelo menos 5%, 10%, 15% ou 20%. No entanto, preferencialmente, o polímero está presente na camada contendo fármaco numa quantidade de pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou pelo menos 80% em massa da camada contendo fármaco. Por outras palavras, o polímero pode ser utilizado numa quantidade de cerca de 1 até 99 % em massa da camada contendo fármaco, tal como de cerca de 5 até 99%, 10 até 99 %, 15 até 99% ou 20 até 99 %. Preferencialmente, o polímero está presente na camada contendo fármaco numa quantidade que vai de cerca de 15 até 99%, tal como de cerca de 15 até 90%, 15 até 85% ou 15 até 80%, tal como de cerca de 20 até 85%, 20 até 75%, tal como de cerca de 25 até 85 %, 25 até 75% em massa da camada contendo fármaco.

Dito isto, a invenção refere-se a uma composição para administração transdérmica de Gestodeno ou um seu éster, e opcionalmente um estrogénio, compreendendo a composição uma camada contendo fármaco que compreende

- pelo menos uma hormona esteróide incluindo Gestodeno ou um seu éster e um ou mais ingredientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis;
- um polímero ou uma mistura de polímeros, preferencialmente numa quantidade de cerca de 15 até 99 % em massa da camada contendo fármaco,

em que o polímero é seleccionado de polímeros de hidrocarboneto e misturas destes que formam uma camada

contendo fármaco possuindo uma solubilidade em relação à referida hormona esteróide não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco.

Como mencionado, constatou-se que as camadas adesivas compreendendo os tipos mais apolares de polímeros, tais como os polímeros de hidrocarboneto, mostraram ser superiores relativamente aos polímeros de tipo polar, tais como os poliacrilatos (Exemplo 2). Portanto, a camada contendo fármaco compreende como polímero um polímero de hidrocarboneto, o qual é seleccionado do grupo de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloco de estireno isopreno estireno, polímeros de bloco de estireno butadieno estireno e/ou misturas destes.

Como mencionado acima, nalgumas formas de realização da invenção, a camada contendo fármaco é adesiva. Preferencialmente, o polímero da camada contendo fármaco tem propriedades adesivas adequadas pelo que não é necessário nenhum outro agente adesivo, tal como um agente de adesividade. Sempre que for necessário melhorar a resistência da aderência da camada contendo fármaco, a camada compreende ainda um agente de adesividade.

O termo "agente de adesividade" denota um agente que melhora a resistência da aderência da camada adesiva na pele ou mucosa.

Exemplos de agentes de adesividade são seleccionados de resinas de hidrocarboneto, resinas de colofónia e resinas de terpenos. Exemplos de resinas de hidrocarboneto encontram-se comercialmente disponíveis sob o nome

comercial Escorez® de ExxonMobil; Regalite®, Piccotac® e Picco® de Eastman ou Indopol® de BP. Exemplos de ésteres de colofónia adequados para sistemas transdérmicos de acordo com a presente invenção incluem os ésteres de colofónia de madeira hidrogenada por exemplo éster de pentaeritritol de colofónia de madeira hidrogenada, ésteres de colofónia de madeira parcialmente hidrogenada por exemplo ésteres de pentaeritritol de colofónia de madeira parcialmente hidrogenada, ésteres de colofónia de madeira, ésteres de colofónia de madeira modificada, ésteres de colofónia parcialmente dimerizada, ésteres de pez de resina de pinheiro, ésteres de colofónia dimerizada e colofónias semelhantes, e combinações e misturas destes. Tais ésteres de colofónia são comercialmente disponíveis sob os nomes comerciais Foral®, Foralyn®, Pentalyn®, Permalyn® e Staybelite®.

Numa forma de realização preferida da invenção, a camada contendo fármaco compreende um agente de adesividade na forma de um éster de colofónia tal como éster de pentaeritritol.

É geralmente aceite que o agente de adesividade pode estar presente em qualquer quantidade adequada desde que a referida solubilidade crítica da hormona esteróide na camada contendo fármaco não seja afectada de modo perceptível. Assim, um agente de adesividade pode estar presente na camada contendo fármaco numa quantidade de cerca de 0,1 até 95 %, tal como 0,5% até 95%, tal como 1% até 95% em massa da camada contendo fármaco. Isto quer dizer que o agente de adesividade pode estar presente numa quantidade de cerca de 1% até 85%, 1 até 75 %, 1 até 65 %, 1 até 55 %, 1 até 50 %, 1 até 45 %, 1 até 40 % ou mais

preferencialmente de cerca de 1 até 35 % tal como preferencialmente 1 até 30 %, mais preferencialmente 1 até 25%. Obviamente, a quantidade de agente de adesividade na camada contendo fármaco pode ser crítica para a solubilidade da hormona esteróide na camada contendo fármaco. Assim, ainda noutras formas de realização da invenção, o agente de adesividade está presente na camada contendo fármaco numa quantidade até 35%, tal como até 30%. Mais preferencialmente, a quantidade de agente de adesividade é até 25%, tal como até 20% ou 15%, mais preferencialmente até 10%, 7%, 5% em massa da camada contendo fármaco.

Segue-se que um outro aspecto particular da invenção refere-se a uma composição para administração transdérmica de Gestodeno ou um seu éster, e opcionalmente um estrogénio, compreendendo a composição uma camada contendo fármaco consistindo essencialmente de:

- pelo menos uma hormona esteróide, tal como um gestodeno, e um ou mais ingrediente(s) e/ou veículo(s) farmacologicamente aceitáveis;
- um polímero ou uma mistura de polímeros, preferencialmente numa quantidade de cerca de 15 até 99 % em massa da camada contendo fármaco, em que o polímero é preferencialmente seleccionado do grupo consistindo de polímeros de hidrocarboneto, polissiloxanos, poliácridatos e misturas destes, muito preferencialmente de polímeros de hidrocarboneto (poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloco de estireno isopreno estireno, polímeros de bloco de estireno butadieno estireno e/ou misturas destes). Como mencionado a

- camada contendo fármaco tem uma solubilidade para o Gestodeno como mencionada acima; e
- um agente de adesividade numa quantidade até 85% em massa da camada contendo fármaco; e
 - opcionalmente um estrogénio.

Como foi dito, a camada contendo fármaco é para ser constituída por ingredientes que formem uma camada em que seja satisfeito o critério de solubilidade para o Gestodeno. Preferencialmente, este critério é satisfeito quando a camada contendo fármaco é principalmente constituída pelas hormonas da invenção em conjunto com um polímero ou uma mistura de polímeros e opcionalmente um agente de adesividade.

Os polímeros de hidrocarboneto estão na forma de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloco de estireno isopreno estireno, polímeros de bloco de estireno butadieno estireno ou misturas destes. A massa molecular de polímeros de massa molecular elevada (pelo menos no que se refere ao poliisobutileno) está geralmente na gama de 500 000 até 2 000 000 Da, enquanto aquela de massa molecular baixa é da gama de cerca de 20 000 até 100 000 Da. Tipicamente, tais polímeros compreendem uma mistura de polímeros de massa molecular elevada e polímeros de massa molecular baixa em que a quantidade do poliisobutileno de massa molecular baixa na mistura total é pelo menos de 50%.

Em formas de realização preferidas, o polímero de hidrocarboneto é um poliisobutileno, polibuteno, poliisopreno, muito preferencialmente poliisobutileno.

Nalgumas formas de realização da invenção o polímero exclui co-polímeros de isopreno.

A exclusão de outros polímeros da camada contendo fármaco não impede contudo a utilização de tais polímeros noutras camadas ou partes da composição.

Além disso, nalgumas formas de realização, a camada contendo fármaco não compreende, ou pelo menos compreende apenas uma quantidade restrita de inibidores de cristalização como polivinilpirrolidona, polímeros de celulose, tais como derivados de metil- ou etilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose, ou misturas destes.

Também nalgumas formas de realização não está presente um solubilizante, tal como dimetil-isossorbida, na camada contendo fármaco ou pelo menos está apenas presente numa quantidade restrita.

Através do termo "quantidade restrita" quer dizer-se que o polímero ou solubilizante em questão está presente numa concentração na camada contendo fármaco inferior a 10%, tal como inferior a 8, 5, 3, 2, 1, 0,5 ou 0,2% em massa da camada.

Como mencionado, foi possível proporcionar penetração cutânea suficiente de uma hormona esteróide sem incorporar um intensificador de penetração cutânea e/ou intensificador de permeação. Quer isto dizer que em formas de realização interessantes da invenção, um intensificador de penetração cutânea e/ou intensificador de permeação está excluído da camada contendo fármaco ou presente na camada contendo fármaco numa quantidade restrita, sendo esta quantidade

inferior a 5%, tal como inferior a 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, ou 0,2% em massa da camada contendo fármaco.

Na presente invenção, os termos "intensificadores de penetração cutânea" e "intensificadores de permeação" são termos intermutáveis e denotam compostos, que proporcionam maior penetração/permeação cutânea dos fármacos activos quando aqueles são administrados em conjunto com os fármacos na pele de um utilizador. Os intensificadores de penetração/permeação em formulações transdérmicas alteram a actividade termodinâmica do fármaco na camada contendo fármaco, e conduzem desse modo a um efeito de "impulso" positivo ou negativo. Além disso, alguns intensificadores de penetração/permeação podem presumivelmente penetrar na estrutura lipídica intracelular extremamente organizada do stratum corneum e reduzir a sua resistência aumentando a mobilidade da cadeia acilo do lípido, proporcionando desse modo um efeito de "impulso".

Qualquer efeito intensificador da penetração/permeação cutânea de uma substância pode ser reconhecido testando formulações idênticas com e sem intensificador da penetração, por exemplo utilizando pele de rato glabro ou semelhantes. O especialista conhece tais métodos de ensaio.

Os intensificadores de penetração/permeação típicos estão incluídos no grupo de compostos listados a seguir:

- Álcoois, tais como álcoois mono-hídricos possuindo cerca de 2 até 10 átomos de carbono, tais como os álcoois de etilo, isopropilo, butilo, pentilo, octanilo, decanilo e/ou benzilo; álcoois di-hídricos tal como 1,2-propanodiol e álcoois poli-hídricos tais

como glicerina, sorbitol e/ou polietileno glicol; álcoois gordos saturados e insaturados com 8-18 átomos de carbono, tais como álcool caprílico, decílico, laurílico, 2-laurílico, miristílico, cetílico, estearílico, oleílico, linoeílico e linolenílico.

- Ácidos gordos, tais como ácidos gordos saturados ou insaturados que podem incluir 8-18 átomos de carbono, por exemplo, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolínico e palmítico, triacetina, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferol, linoleato de tocoferilo. Outros ácidos gordos incluem mas não se limitam a ácido valeriano, ácido caprónico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido caprínico, ácido isovaleriano, ácido neopentano, ácido neo-heptano e/ou ácido isostearina.

- Ésteres tais como ésteres alifáticos acetato de etilo, éster de alquilo (C1 - C4) inferior de ácido láctico, ésteres de ácidos gordos da fórmula geral $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$, em que n é um número de 8 até 18 e R é um resíduo alquilo de 6 átomos de carbono no máximo, tais como os ésteres de ácidos gordos, por exemplo, aqueles de ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico e ácido palmítico, por exemplo, os ésteres de metilo, ésteres de etilo, ésteres de propilo, ésteres de isopropilo, ésteres de butilo, ésteres de sec-butilo, ésteres de isobutilo destes ácidos, ou diésteres de ácidos dicarboxílicos da fórmula geral $\text{R}'\text{OCO}(\text{CH}_2)_m\text{COOR}'$, em que m é um número de 4 até 8 e R' em cada um dos casos significa um resíduo alquilo de 6 átomos de carbono no máximo, tais como oleato de propilo, oleato

de decilo, palmitato de isopropilo, palmitato de glicol, laurato de glicol, miristato de dodecilo, miristato de isopropilo e estearato de glicol, os diésteres de ácidos dicarboxílicos adequados são, por exemplo, o adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo e sebacato de diisopropilo.

- Éteres, tais como éteres de polietileno glicol de álcoois alifáticos (tais como cetilo, laurilo, oleilo e estearilo) incluindo o éter de polioxietileno de (4) laurilo, éter de polioxietileno de (2) oleilo e éter de polioxietileno de (10) oleilo.
- Alcanos, tais como alcanos com comprimentos de cadeia de 6 até 17 átomos de carbono.
- Amidas tais como dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetil-lauramida, dimetil-laurilamida e/ou amidas de ácidos gordos e seus derivados.
- Amidas, tais como amidas com cadeias alifáticas compridas, ou amidas aromáticas, ureia e derivados de ureia tais como ureia cíclica, dodecil-ureia, difenil-ureia e/ou alantoína.
- Aminoácidos.
- Aminoacetatos, tais como os derivados de aminoacetatos tais como dodecil-N,N-dimetilaminoacetato e dodecil-2-metil-2-(N,N-metilaminoacetato), decil-2-(N,N-dimetilamino)-propionato, decil-2-(N,N-dimetilamino)-butirato, octil-2-(N,N-dimetilamino)-propionato e/ou docecil-(N,N-dimetilaminofenilacetato).

- Derivados de azona tais como derivados de 1-dodecilazaciclo-heptano-2-ona, derivados de azacicloalcanona e/ou derivados de hexametilenolauramida.
- Ciclodextrinas tais como alfa, beta e gama ciclodextrinas.
- Glicéridos, tais como Monoglicéridos, incluindo monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol e monolinoleato de glicerol, polietileno glicol-3-lauramida (PEG LR), polietileno glicol-monolaurato (PGML), monooleato de glicerol (GMO), monolinoleato de glicerol e/ou monolaurato de glicerol (GML).
- Glicóis tais como etileno glicol, dietileno glicol, ou propileno glicol, dipropileno glicol e/ou trimetileno glicol.
- Óleos, tais como gorduras e óleos mineral, vegetal, animal e peixe tais como os óleos de semente de algodão, milho, açafrão, azeite e rícino, esqualeno e/ou lanolina.
- Polióis tal como propileno glicol.
- Pirrolidonas tais como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, dodecil-pirrolidona, derivados de N-hexil-, N-lauril-, 4-carboxi-, 4-carboxicarbono do ácido 2-pirrolidon-5-carboxílico, 3-hidroxi-N-metil-2-pirrolidona, N-farnesil-2-pirrolidona, N-

(2(deciltio)etil)-2-pirrolidona e/ou N-(2-hidroxietyl)-2-pirrolidona.

- Sulfóxidos tais como derivados de sulfóxido como metilooetil-sulfóxido, dimetilsulfóxido (DMSO), hexilmetil-sulfóxido (hexil-MSO) e/ou decilmetil-sulfóxido (decil-MSO).
- Agentes tensoactivos tais como tensoactivos catiónicos como brometo de cetiltrimetilamónio, cloreto de octadeciltrimetilamónio, cloreto de cetilpiridínio e/ou compostos catiónicos equivalentes, tensoactivos aniónicos tais como sais de sulfato os quais incluem mas não se limitam a compostos tais como laurilsulfato de sódio e/ou dodecilsulfato de sódio, e tensoactivos não iónicos tais como ésteres de sorbitol e anidrido de sorbitol os quais incluem mas não se limitam a polissorbatol, sorbitano-monopalmiato e/ou sorbitano-poliololeato.
- Terpenos, cetonas e óxidos.

Além da hormona esteróide, tal como uma progestina, o um ou mais polímeros, o um ou mais agentes de adesividade e o estrogénio opcional, a camada contendo fármaco ou outras partes da composição também contém estabilizantes, corantes, pigmentos, enchimentos inertes, agentes anti-envelhecimento, antioxidantes, elastómeros, termoplásticos e outros componentes convencionais de composições transdérmicas que são conhecidos na técnica. Preferencialmente, a composição, ou pelo menos a camada contendo fármaco, não compreende ou compreende apenas numa quantidade restrita (inferior a 1%, 0,8%, 0,5%, 0,2% ou

0,1% em massa da camada contendo fármaco) de polivinilpirrolidona, metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e/ou dimetil-isossorbida.

Entender-se-á que as composições da invenção são transparentes ou, pelo menos, em formas de realização muito interessantes são transparentes, o que significa que a pele pode ser visualmente inspeccionada através do sistema de administração de fármaco. Isto quer dizer que a camada contendo fármaco é um sistema monofásico no qual o fármaco (aqui, a progestina) está completamente dissolvido na camada contendo fármaco. A propriedade de ser um sistema monofásico pode ser identificada por estiramento mecânico da camada contendo fármaco utilizando um método de ensaio como descrito abaixo.

A camada contendo fármaco caracteriza-se ainda por ser homogénea. O termo "homogénea" é utilizado para descrever um sistema monofásico, em que a matriz é constituída por uma fase polimérica. Estes sistemas distinguem-se dos sistemas multifásicos, os quais são constituídos por pelo menos duas fases poliméricas. Na maioria dos casos os sistemas multifásicos podem ser detectados visualmente pela sua aparência opaca. A aparência opaca é provocada pela difracção da luz devido a diferenças no índice de difracção das fases poliméricas. Outros métodos para detectar sistemas monofásicos são métodos microscópicos ou reológicos ou estirando mecanicamente películas finas de polímero. Durante o estiramento mecânico a película fina de polímero constituída por sistemas multifásicos fica opaca, como determinado visualmente.

Assim, em resumo entender-se-á que as formas de realização de acordo com a reivindicação 1 da invenção incluem:

uma camada contendo fármaco que compreende:

- i) Gestodeno ou um seu éster; e
- ii) um polímero seleccionado do grupo consistindo de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloco de estireno isopreno estireno, polímeros de bloco de estireno butadieno estireno e misturas destes, e
- iii) A camada contendo fármaco compreende o Gestodeno ou um seu éster numa quantidade de 0,5-3% em massa da camada contendo fármaco; e
- iv) A camada contendo fármaco compreende o Gestodeno ou um seu éster numa quantidade de 0,5-3% em massa da camada contendo fármaco; Em formas de realização mais interessantes desta, a camada contendo fármaco é caracterizada pelos seguintes parâmetros, os quais podem estar presentes como um único parâmetro ou como uma mistura de parâmetros;

- A camada contendo fármaco exclui dimetilisossorbida ou contém uma quantidade de dimetilisossorbida inferior a 0,5% em massa da camada;
- A camada contendo fármaco exclui polivinilpirrolidona, metilcelulose, etilcelulose e/ou hidroxipropilcelulose ou contém uma quantidade inferior a 2% de polivinilpirrolidona, metilcelulose, etilcelulose e/ou hidroxipropilcelulose em massa da camada;

- A camada contendo fármaco contém a progestina (Gestodeno ou um seu éster) completamente dissolvida na camada;
- A camada contendo fármaco é transparente;
- A camada contendo fármaco é homogénea;
- A camada contendo fármaco é monofásica;
- A camada contendo fármaco exclui um intensificador de penetração cutânea ou contém uma quantidade inferior a 2% em massa da camada;
- A camada contendo fármaco compreende o referido polímero numa quantidade de cerca de 15 até 99 % em massa da camada;
- A camada contendo fármaco compreende um agente de adesividade, tal como um éster de colofónia, numa quantidade até 85% em massa da camada contendo fármaco;

Como mencionado acima, as composições da invenção caracterizam-se por administrar uma quantidade contraceptiva eficaz de gestodeno ou um seu éster, opcionalmente em associação com um estrogénio. A composição pode ser caracterizada por proporcionar uma taxa de permeação in-vitro de Gestodeno ou um seu éster na pele de ratinho glabro de pelo menos $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{h}$. Noutros termos, a composição pode ser caracterizada por ter uma camada contendo fármaco que administra Gestodeno ou um seu éster numa quantidade de cerca de 40 até 70 μg por dia.

Não só o Gestodeno ou um seu éster pode ser utilizado como um fármaco na composição da invenção. Na camada contendo fármaco podem ser incluídas outras progestinas em conjunto com Gestodeno, tais como dienogest, drospirenona,

levornorgestrel, acetato de ciproterona, tetra-hidrodienogest, noretisterona, acetato de noretisterona, desogestrel, 3-ceto-desorgestrel, norgestimato, linestrenol, acetato de medroxi-progesterona, norgestrel, enantato de noretisterona, trimegestona ou ligandos do receptor de alfa e beta-progesterona.

Como mencionado, a composição é eficaz na inibição da ovulação. Nalguns casos, a composição compreende ainda um estrogénio. O estrogénio pode ser incorporado em conjunto com a progestina na mesma camada contendo fármaco ou ser incorporado numa camada separada contendo fármaco isento de progestina.

O termo "estrogénio" inclui tanto o 17β -estradiol natural como os derivados semi-sintéticos de estrogénio tais como os ésteres de estrogénio natural e estrogénios 17-alquilados. Os ésteres semi-sintéticos de estrogénio natural incluem por exemplo estradiol-17-p-enantato, estradiol-17- β -valerato, estradiol-17- β -benzoato, estradiol-17- β -undecanoato, estradiol-16,17-hemissuccinato ou estradiol-17- β -cipionato. Exemplos de estrogénios 17-alquilados são os Etinilestradiol, Etinilestradiol-3-isopropilsulfonato, quinestrol, mestranol ou metilestradiol. O termo "estrogénio" também pode incluir um composto não esteróide possuindo actividade de estrogénio, tal como dietilestilbestrol, dienestrol, clomifeno, clorotrianeseno ou ciclofenil.

Numa forma de realização preferida, o estrogénio é Etinilestradiol.

Para se alcançar a quantidade terapeuticamente eficaz de hormona no sangue pode ajustar-se a concentração efectiva de fármaco na camada contendo fármaco. Duma maneira geral, a camada contendo fármaco deveria conter alguma hormona em excesso relativamente à quantidade de hormona a ser absorvida para se alcançar a quantidade terapeuticamente eficaz da hormona. Normalmente, este excesso é pequeno, tal como a quantidade de hormona é inferior a 10 vezes a quantidade de hormona desejada/requerida, preferencialmente inferior a 5 vezes, tal como inferior a 2 vezes. Por exemplo, também se considera importante limitar a quantidade de hormona de modo a reduzir a exposição global do utilizador à hormona. As concentrações apropriadas de Gestodeno ou um seu éster na camada contendo fármaco é, por conseguinte, de 0,5 até 3% em massa da camada contendo fármaco. Como mencionado, a concentração total de hormona, como Gestodeno pode resultar em camadas contendo fármaco compreendendo a hormona em níveis saturados ou sub-saturados. Numa forma de realização muito interessante, a concentração de uma hormona esteróide, tal como ou um seu derivado, na camada contendo fármaco é de cerca de 1 até 3%, como 1 até 2%.

Do mesmo modo, nalgumas formas de realização da invenção que compreendem ainda um estrogénio, o estrogénio está presente na camada contendo fármaco numa quantidade de cerca de 0,5 até 10% em massa da camada adesiva, preferencialmente de cerca de 0,75 até 5%, mais preferencialmente de cerca de 1 até 3%, tal como 1 até 2%.

Além disso, a referida progestina, tal como Gestodeno ou um seu éster, está numa proporção em massa relativamente ao

referido estrogénio na gama de cerca de 4 até 0,5, preferencialmente 2 até 0,5 tal como 1:1.

Constatou-se surpreendentemente que podem ser mantidos níveis de Gestodeno no plasma relativamente elevados durante um período de tempo prolongado administrando Gestodeno ou um seu éster formulado numa composição da invenção. Também surpreendentemente, constata-se que o perfil no plasma e os níveis de Gestodeno no plasma, resultantes da administração de Gestodeno ou um seu éster e opcionalmente um estrogénio, são eficazes na inibição da ovulação numa mulher.

Portanto, é ainda descrita a utilização de uma composição da invenção, opcionalmente em associação com um estrogénio, para a inibição de ovulação num ser do género feminino, tal como uma mulher. Quando o medicamento é administrado isoladamente, é então obtida uma curva concentração no plasma-tempo de Gestodeno caracterizada por ter níveis de Gestodeno no plasma numa concentração de pelo menos 1,0 ng/mL, como determinado em condições de estado estacionário. Como se segue, é descrito um método para inibir a ovulação num ser do género feminino, tal como uma mulher, compreendendo administrar topicamente na pele ou mucosa uma quantidade eficaz de Gestodeno ou um seu éster opcionalmente em associação com um estrogénio, pelo que ao administrar isoladamente o referido gestodeno é então obtida uma curva concentração no plasma-tempo de Gestodeno caracterizada por ter níveis de Gestodeno no plasma numa concentração de pelo menos 1,0 ng/mL, como determinado em condições de estado estacionário.

Alternativamente, as utilizações e métodos são para o tratamento de outros sintomas, distúrbios ou sintomas que são normalmente tratados administrando uma progestina, tal como Gestodeno ou um seu éster ou uma combinação de uma progestina e um estrogénio.

Portanto, em geral, deveria entender-se que as utilizações e métodos são para o tratamento de endometriose, síndrome pré-menstrual, distúrbios da menopausa, regulação do ciclo menstrual e/ou estabilização do ciclo menstrual.

Por exemplo, a administração de uma progestina sem terapêutica simultânea com um estrogénio pode tratar o sangramento irregular e sangramento anormal. Como aqui utilizado, o termo "sangramento irregular" caracteriza qualquer sangramento uterino, fora dos períodos menstruais mensais regulares de uma mulher não grávida. Os sangramentos uterinos são irregulares se os ciclos menstruais ou períodos menstruais são demasiado curtos, demasiado longos, demasiado frequentes, demasiado raros ou ocorrem em intervalos irregulares que caem fora do ciclo menstrual regular de 26-30 dias. O período menstrual é classificado como demasiado longo quando está atrasado 15 a 50 dias ou mais relativamente ao aparecimento esperado do referido sangramento. O termo "sangramento anormal" caracteriza sangramento abundante encharcando tipicamente suficientes produtos de protecção higiénica para requerer mudança mais do que a cada uma ou duas horas, com um período que dura mais de sete dias. O sangramento anormal não inclui sangramento numa mulher que já atingiu a menopausa, o sangramento uterino anormal devido a efeitos secundários da terapêutica de substituição de estrogénio, o sangramento anormal como um sintoma de cancro uterino, como

resultado de uma consequência de coagulação anormal de sangue, um distúrbio de sangramento hereditário ou devido a uma doença médica que afecta os níveis de plaquetas no sangue.

A progestina é administrada em associação com um estrogénio, administrando um medicamento da invenção compreendendo a associação de Gestodeno ou um seu éster, e um estrogénio para o tratamento de distúrbios da menopausa, tais como sintomas e doenças associadas a menopausa, tais como ondas de calor, ataques de suor, palpitações, distúrbios do sono, alterações de humor, nervosismo, ansiedade, memória fraca, perda de confiança, perda de libido, má concentração, menos energia, menos vontade, irritabilidade, atrofia urogenital, atrofia das mamas, doença cardiovascular, alterações na distribuição do cabelo, espessura do cabelo, alterações do estado da pele e/ou osteoporose. De modo muito particular, o tratamento é dirigido para ondas de calor, ataques de suor, palpitações, distúrbios do sono, alterações de humor, nervosismo, ansiedade, atrofia urogenital, atrofia das mamas ou para a prevenção ou gestão da osteoporose.

No que se refere ao tratamento de distúrbios da menopausa, o estrogénio pode ser seleccionado de estrogénios naturais, tal como estradiol e seus ésteres, tais como valerato de estradiol, benzoato de estradiol. Além disso, os estrogénios naturais incluem estrona, estriol, succinato de estriol e estrogénios conjugados, incluindo estrogénios equídeos conjugados tais como sulfato de estrona, sulfato de 17β -estradiol, sulfato de 17α -estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17β -di-hidroequilina, sulfato de 17α -di-hidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17β -di-

hidroequilenina e sulfato de 17 α -di-hidroequilenina ou misturas destes.

A curva concentração no plasma-tempo de Gestodeno em condições de estado estacionário caracteriza-se por ter níveis de Gestodeno no plasma numa concentração de pelo menos 1,5 ng/mL, tal como pelo menos 2,0 ng/mL ou pelo menos 2,5 ng/mL. Noutras formas de realização interessantes, a curva concentração no plasma-tempo de Gestodeno em condições de estado estacionário caracteriza-se por ter níveis de Gestodeno no plasma na gama de 1 até 8 ng/mL, preferencialmente na gama de 1,5 até 6 ng/mL depois dos primeiros 6 dias após administração única de uma composição de Gestodeno ou um seu derivado, preferencialmente na forma de uma composição da invenção.

A curva concentração no plasma-tempo de Gestodeno em condições de estado estacionário caracteriza-se por ter níveis máximos de gestodeno no plasma no período de 18 até 60 horas após administração única do medicamento e/ou ter níveis de Gestodeno no plasma em condições de estado estacionário no período de 5 até 7 dias após administração única do medicamento da ordem de pelo menos 50% dos níveis máximos de gestodeno no plasma obtidos durante as primeiras 18 até 60 horas após administração.

O gestodeno é preferencialmente administrado repetidamente em ciclos de 28 dias de modo a que em cada ciclo de 28 dias, o gestodeno/composição seja administrado com um intervalo de 7 dias num período de 21 dias (3 semanas) seguido de um período sem administração de Gestodeno ou de um seu derivado durante 7 dias (uma semana). Quer isto dizer que o gestodeno/composição é administrado no dia 1, 8

e 15 em cada ciclo de 28 dias. Preferencialmente, o referido dia 1 pode ser o dia do início da menstruação, ou qualquer outro dia adequado, tal como o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto ou sexto dia após o dia de início da menstruação. Noutra forma de realização, o gestodeno, opcionalmente em associação com um estrogénio, é administrado repetidamente em ciclos de 12 semanas para que em cada ciclo de 12 semanas, o gestodeno/composição seja administrado com um intervalo de 7 dias num período contínuo de 11 semanas seguido de um período sem administração de Gestodeno ou de um seu derivado durante 7 dias (uma semana).

Para melhorar a eficácia e segurança contraceptivas pode ser simultaneamente administrado um estrogénio com o gestodeno. O estrogénio pode ser seleccionado dos estrogénios mencionados acima.

Como poderá ser compreendido, as utilizações e os métodos da invenção incluem a aplicação de Gestodeno ou um seu éster, o qual pode estar na forma de uma composição como aqui definida. Assim, o termo "medicamento" inclui uma composição como aqui definida. Além do mais, o termo "medicamento" destina-se a incluir um estojo da invenção.

Ainda noutro aspecto, a invenção refere-se a um estojo compreendendo 1 até 11 unidades de dosagem destinadas a um período de tratamento de 12 semanas formuladas numa forma para administração transdérmica de uma progestina, tal como de Gestodeno ou um seu éster, em que as referidas unidades de dosagem compreendem uma camada contendo fármaco compreendendo gestodeno e um ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis e a camada contendo

fármaco tem uma solubilidade em relação ao referido gestodeno não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco. A unidade de dosagem pode compreender uma composição como aqui descrita. Entender-se-á que numa forma de realização desta, são administradas continuamente 11 unidades de dosagem uma vez por semana durante um período de 11 semanas seguidas de uma semana sem administração de uma unidade de dosagem ou com a administração de um placebo.

Noutras formas de realização, o estojo destina-se a um período de tratamento de 12 semanas, mas o estojo compreende 1 até 9 unidades de dosagem. Numa forma de realização, 3 unidades de dosagem são administradas semanalmente durante um período de 3 semanas, seguidas de uma semana sem administração de uma unidade de dosagem ou com administração de um placebo. Quer isto dizer que o estojo se destina a um período de tratamento de 4 semanas e o estojo compreende 1-3 unidades de dosagem.

A dose da progestina, tal como de Gestodeno ou de um seu éster, em cada unidade de dosagem corresponde a uma dose seleccionada de uma dose para 6 dias, dose para 7 dias, dose para 8 dias, dose para 14 dias ou dose para 21 dias. Numa forma de realização desta, cada unidade de dosagem compreende Gestodeno ou um seu derivado numa dose de cerca de 0,5 até 5 mg, preferencialmente 1 até 3 mg, mais preferencialmente 1,5 até 2,5 mg.

Entender-se-á ainda que o estojo pode compreender ainda um estrogénio como mencionado acima. O estrogénio pode ser combinado em conjunto com o Gestodeno ou um seu éster, na mesma unidade de dosagem ou proporcionado em unidades de

dosagem separadas. O estojo pode, por exemplo, compreender ainda 1 até 30 unidades de dosagem compreendendo um estrogénio e sem gestodeno. O estrogénio pode estar numa forma de dosagem formulada para administração transdérmica, administração vaginal ou semelhantes. Alternativamente, o estrogénio pode estar na forma de unidades de dosagem formuladas para administração peroral de um estrogénio, tal como na forma de um comprimido, pílula, cápsula, pó, pasta ou granulado.

As composições da invenção podem ser fabricadas utilizando procedimentos conhecidos na técnica. É aqui incluído um exemplo.

Figuras

Figura 1. Níveis médios de Gestodeno (GSD) no soro durante dois ciclos de tratamento, semana 1 e semana 3, respectivamente. As legendas são como se segue:

- ciclo 1, semana 1
- ciclo 2, semana 1
- ▲ ciclo 1, semana 3
- △ ciclo 2, semana 3

Exemplos

Exemplo 1

Fabrico de um adesivo

Uma composição da invenção é preparada como se segue.

Num primeiro passo 380 g de Gestodeno, e opcionalmente 180 g de Etinilestradiol, é dissolvido num solvente apropriado, tal como 16,8 kg de dioxano. Num segundo passo, pesa-se cerca de 57 kg de uma mistura de poliisobutileno e éster de colofónia em heptano (Arcare® MA 24A). A solução de hormona do primeiro passo é transferida sob agitação para a solução de polímero e a agitação é prosseguida até se obter uma solução homogénea. A solução contendo fármaco assim obtida é revestida num revestimento de libertação (tal como FL 2000 75µm PET 1S; Fa Loparex) e seca sob condições apropriadas. A camada contendo fármaco seca é depois laminada com uma folha/camada de suporte, tal como Cotran®, 9720, 3M. O laminado assim obtido é dividido em adesivos com 10 cm² de tamanho e o adesivo resultante tem a composição seguinte:

Gestodeno:	1,9 mg
Opcionalmente Etinilestradiol:	0,9 mg
Polímero	97,2 mg
(na forma de poliisobutileno em associação com um agente de adesividade, por exemplo MA-24A®)	
Revestimento de libertação:	10 cm ²
Camada de suporte:	10 cm ²

Noutro exemplo, o adesivo resultante é semelhante ao mencionado acima mas a quantidade de Etinilestradiol é 0,6 mg.

Ainda noutro exemplo, o adesivo resultante é semelhante ao mencionado acima mas o adesivo é Duro-tak®, 10711, o qual é constituído por um polímero de hidrocarboneto.

Exemplo 2

Taxas de penetração cutânea de composições com vários polímeros.

Foram fabricadas seis composições (A-F) com polímeros de acrilato-acetato de vinilo como o polímero na camada contendo fármaco. Além disso, a composição G foi preparada utilizando poliisobutileno como o polímero na camada contendo fármaco. A fabricação foi realizada segundo o processo como descrito no Exemplo 1. Nenhuma das composições compreende um intensificador de penetração cutânea.

Cada uma das composições foi testada no ensaio de permeação em pele de rato in-vitro. O ensaio é realizado utilizando preparações de pele de ratos glabros (HsdCpb: NMRI-nu) disponíveis de Harlan Bioservice for Science GmbH, Walsrode, Alemanha. A formulação de ensaio é fixada na parte de fora de um espécimen de pele. Ambas são colocadas na célula de permeação com o lado de dentro em contacto com o meio receptor. Utiliza-se solução aquosa tamponada com HEPES como meio receptor. Adiciona-se azida de sódio para prevenir o crescimento microbiano. A solução receptora é mantida a 32°C. São recolhidas amostras da solução receptora em intervalos de tempo definidos e as concentrações de Gestodeno (GSD) e Etinilestradiol (EE) no meio receptor foram analisadas por HPLC. A taxa de fluxo foi depois calculada como a quantidade de fármaco libertada por área e unidade de tempo [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{h}$] utilizando as quantidades calculadas de substâncias activas.

Resultados da taxa de penetração cutânea in vitro:

Quadro 1.

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

Os resultados indicam que a taxa de permeação de Gestodeno bem como de Etinilestradiol da composição G (poliisobutileno) é superior em relação às das composições A-F.

Exemplo 3

Efeito contraceptivo e perfil farmacocinético

O efeito na inibição da ovulação, nas concentrações de fármaco no soro e na segurança de um adesivo da invenção foi investigado numa população seleccionada de mulheres. A concepção do estudo baseou-se nos requisitos da directriz da EMEA para estudos clínicos com esteróides contraceptivos (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/EWP 519/98).

Concepção do estudo

O estudo tem três fases; uma fase de pré-tratamento incluindo dois ciclos de lavagem e um ciclo adicional para garantir que as mulheres seleccionadas eram ovulatórias. Finalmente, a segunda fase é uma fase de tratamento de dois ciclos, a qual foi seguida por uma terceira fase consistindo de uma fase pós-tratamento de um ciclo.

Exigiu-se que as mulheres inscritas no estudo fossem voluntárias do género feminino saudáveis, não grávidas, não fumadoras, não lactante com idades entre os 18 e 35 anos, com um índice de massa corporal normal de 18-26 kg/m² e um período de ciclo menstrual normal tal como 28 dias ± 4 dias. Foram incluídas apenas mulheres com pele clara de modo a que os sítios de aplicação pudessem ser fácil e uniformemente avaliados.

O adesivo de ensaio é um adesivo compreendendo uma camada contendo fármaco de 0,9 mg de Etinilestradiol e 1,0 mg de Gestodeno e Arcare MA-24A[®], a camada contendo fármaco tinha um tamanho de 10 cm². Arcare MA-24A[®] é um adesivo à base de poliisobutileno da Adhesive Research.

Durante o estudo recolheu-se sangue para determinação de hormonas endógenas, tais como estradiol, progesterona, hormona estimulante de folículos, proteína de ligação à hormona sexual, Etinilestradiol, Gestodeno. Foram realizados exames transvaginais por ultra-sons para avaliar o desenvolvimento de estruturas do tipo folículo ovariano. Foram avaliadas a adesão do adesivo, as reacções cutâneas no local de aplicação e o estado físico geral da mulher. Também se avaliou o sangramento vaginal.

Durante o pré-tratamento estabeleceu-se o ciclo normal e a ovulação espontânea por avaliação dos valores de progesterona no sangue pelo que foram admitidas para a fase de tratamento apenas as mulheres com um pré-ciclo ovulatório e níveis de progesterona no soro superiores a 5 nmol/L.

A fase de tratamento inclui um período de dois ciclos menstruais. O primeiro tratamento no primeiro ciclo começou um dia depois de os voluntários iniciarem a menstruação neste ciclo por aplicação de um adesivo. Foi aplicado um total de três adesivos de ensaio em intervalos de 7 dias entre eles, tal como aplicação nos dias 1, 8 e 15 do primeiro ciclo - cada um em locais de aplicação diferentes - durante cada ciclo de tratamento. Cada adesivo foi usado durante 7 dias, em seguida substituído por um novo adesivo para completar um total de 21 dias de utilização contínua. Isto foi seguido de um intervalo de 7 dias sem tratamento antes de se iniciar o período de tratamento seguinte com um total de três adesivos aplicados, cada um aplicado com um intervalo de 7 dias. Se os adesivos fossem perdidos ou se mais de 40% ficasse desprendido, aplicava-se um novo adesivo.

Os adesivos foram aplicados na pele limpa, seca, intacta e preferencialmente sem pêlos do abdómen inferior, abaixo do umbigo, começando do lado direito no primeiro ciclo de tratamento, alternando em seguida os lados.

Determinação de variáveis farmacodinâmicas

A variável farmacodinâmica primária é a proporção de mulheres com ovulação inibida. Segundo o chamado método de

Hoogland, a ovulação requer crescimento folicular superior a 13 mm e ruptura ovariana subsequente, com uma concentração de progesterona no soro $> 5\text{nmol/L}$ que ocorre com a ruptura do folículo. Daí, diz-se que a ovulação é inibida quando o folículo é menor do que 13 mm e a concentração de progesterona no soro é inferior a 5nmol/L na altura da ruptura do folículo.

Determinação de variáveis farmacocinéticas

Parâmetros farmacocinéticos tais como a área sob a curva da concentração de fármaco-tempo durante o período de uso do adesivo $AUC_{(0-168h)}$, C_{max} , t_{max} , e factores de acumulação dentro de cada ciclo, tais como determinados pela $AUC_{(0-168h)}$ do 3º adesivo/ $AUC_{(0-168h)}$ do 1º adesivo no ciclo 1 ou 2, ou factores de acumulação entre dois ciclos, tais como $AUC_{(0-168h)}$ do 3º adesivo no ciclo 2/ $AUC_{(0-168h)}$ do 3º adesivo no ciclo 1. A AUC foi calculada segundo a regra trapezoidal linear.

As concentrações de estrogénio e progestina no soro, incluindo Etinilestradiol e Gestodeno, foram determinadas ao longo do estudo para avaliar as características farmacocinéticas do adesivo. Os pontos de amostragem foram no dia 18 do último ciclo pré-tratamento e nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 do ciclo 1 bem como os dias 1 (antes da aplicação do novo adesivo), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 do ciclo 2.

As concentrações de Etinilestradiol e Gestodeno foram determinadas por métodos convencionais conhecidos na técnica. Especificamente, a concentração de Etinilestradiol

foi determinada por cromatografia em fase gasosa utilizando espectrometria de massa no modo de ionização química como o método de detecção após extracção do Ethinilestradiol do soro acidificado e derivatização consecutiva. As concentrações de Gestodeno foram determinadas por radioimunoensaio utilizando um anti-soro de coelho e Gestodeno marcado com ^3H . Após incubação e centrifugação, o precipitado resultante foi redissolvido com NaOH. O ensaio tem um limite inferior de quantificação de aprox. 250 pg/mL.

Resultados

A variável farmacodinâmica primária foi a proporção de mulheres com inibição da ovulação.

A actividade foi suprimida eficazmente, isto é;

Sem Actividade Ovariana: ciclo 1: 78%, ciclo 2: 56%.

Actividade Potencial I: ciclo 1: 15%, ciclo 2: 22%.

FLS não activo: ciclo 1: 4%, ciclo 2: nenhum;

FLS activo: ciclo 1: 4%, ciclo 2: 22%

Não foram encontrados casos de ovulação ao longo do estudo. A inibição da ovulação, definida como uma pontuação de Hoogland inferior a 6 (ovulação), foi suficiente para todos os voluntários no conjunto de dados por protocolo ao longo do estudo.

As concentrações de progesterona foram adequadamente suprimidas abaixo de 2,5 nmol/L em cada um dos ciclos de tratamento. Os níveis médios de estradiol no sangue foram inferiores a 20 pg/mL em todos os dias em que foi aplicado um adesivo.

Resultados farmacocinéticos

Em todas as amostras pré-dose, as concentrações de Etinilestradiol (EE) e Gestodeno (GSD) no soro estavam abaixo do limite de quantificação (LOQ: 10pg/mL para o EE, 250pg/mL para o GSD). Depois de administrar a medicação do estudo, as concentrações de EE e GSD eram quantificáveis durante pelo menos 168 horas em todos os indivíduos. Ver resultados nos Quadros 2 e 3 bem como na figura 1.

Quadro 2. Parâmetros farmacocinéticos médios de etinil-estradiol (EE)

Parâmetro farmacocinético	Unidade	Ciclo 1		Ciclo 2	
		Semana 1	Semana 3	Semana 1	Semana 3
Cmax	pg/mL	45,6	50,4	45,2	48,0
Tmax	h	48	24	48	48
AUC(0-168h)	ng × h /mL	5,3	6,1	5,1	5,8

Quadro 3. Parâmetros farmacocinéticos médios de gestodeno (GSD)

Parâmetro farmacocinético	Unidade	Ciclo 1		Ciclo 2	
		Semana 1	Semana 3	Semana 1	Semana 3
Cmax	pg/mL	1564	3896	2219	4416
Tmax	h	144	48	96	48
AUC(0-168h)	ng × h /mL	194	524	302	598

Exemplo 4

Comparação de adesivo de poliisobutileno e formulação acrílica em humanos.

Foi realizado um estudo aleatório cruzado para determinar a administração diária média de Etinilestradiol (EE) e gestodeno (GSD) de três formulações diferentes de adesivo transdérmico (A-C) em voluntários pós-menopáusicos saudáveis após administração única. O objectivo também foi comparar a aplicação transdérmica com a injeção intravenosa.

As formulações de ensaio foram as seguintes:

Formulação A (Poliisobutileno)			
Nº	Nome do ingrediente	Quantidade por 10 cm ² de adesivo	Nota
1	Etinilestradiol	0,95 mg	
2	Gestodeno	1,9 mg	
3	Adesivo de Poliisobutileno	97,15 mg	MA-24A
Formulação B (Poliisobutileno, 70% de Formulação A)			
Nº	Nome do ingrediente	Quantidade por 10 cm ² de adesivo	Nota
1	Etinilestradiol	0,67 mg	
2	Gestodeno	1,33 mg	
3	Adesivo de Poliisobutileno	98,00 mg	MA-24A
Formulação C (Acrilato)			
Nº	Nome do ingrediente	Quantidade por 10 cm ² de adesivo	Nota
1	Etinilestradiol	0,67 mg	
2	Gestodeno	1,33 mg	
3	Adesivo Acrílico	73,5 mg	Gelva® 7883
4	Miristato de isopropilo	5,0 mg	Intensificador de permeabilidade
5	Copovidona	15,0 mg	Inibidor de cristalização (Kollidon VA64, BASF, Alemanha)

O estudo foi realizado de acordo com os seguintes parâmetros:

Os adesivos foram administrados por administração transdérmica única com um período de uso de 7 dias por ensaio. Foi efectuada uma semana de lavagem após remoção do adesivo de cada tratamento de ensaio. Foi administrada uma dose de 60µg de EE e 75µg de GSD uma única vez por via intravenosa.

A recolha de sangue para medições cinéticas foi efectuada 72 horas após administração intravenosa e durante um período de 12 dias após administração transdérmica como descrito no Exemplo 3. A determinação dos níveis de GSD e EE no sangue foi realizada de acordo com o Exemplo 3.

Resultados:

As concentrações máximas de gestodeno são dadas no quadro seguinte indicando a diferença das formulações de poliisobutileno A e B e a formulação acrílica. A figura mostra os níveis médios de gestodeno no soro ao longo do tempo.

Parâmetro	Formulação A	Formulação B	Formulação C
C_{max} [pg/mL]:	2082	1995	1277
t_{max} [h]:	168	144	156
AUC (0-7d): [h*ng/mL]	243	257	155

Os resultados indicam que a administração de fármaco da Formulação C, a qual incluía uma camada contendo fármaco de

um acrilato em associação com um intensificador da penetração, é significativamente menor do que a administração de fármaco das Formulações A e B.

Exemplo 5

São mostradas camadas contendo fármaco (A até M) contendo 1,9 mg de Gestodeno e 0,9 mg de Etinilestradiol e constituídas por diferentes misturas de polímeros.

Polímero Nome comercial	Polímero Nome químico	A	B	C	D	E	F	G
Foral 85E®	Éster de pentaeritritol de colofónia hidrogenada	20,0						
Foral 105E®	Éster de glicerol de colofónia hidrogenada		20,0				30,0	
Oppanol B10N/SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 40.000 Daltons)	57,2	57,2			67,2	55,2	
Oppanol B11 SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 49.000)							62,2
Oppanol B12 SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 55.000 dalton)			62,2	62,2			
Oppanol B30 SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 200.000 dalton)							
Oppanol B100	Poliisobutileno (MM cerca de 1.000.000 Dalton)	20,0	20,0	12,0	12,0	20,0	12,0	15,0
Oppanol B150	Poliisobutileno (MM cerca de 2.600.000 Dalton)							
Indopol H300	Polibuteno Sintético (MM cerca de 1.300 Dalton)					10,0		
Indopol H1900	Polibuteno Sintético (MM cerca de 2.500 Dalton)			23,0				
Indopol H2100	Polibuteno Sintético (MM cerca de 2.500 Dalton)				23,0			
Escorez 5300	Resina de hidrocarboneto de petróleo alifático cíclico							20,0
Staybelite Ester 3E	Éster de Resina Hidrogenada							
Staybelite Ester 5E JQ	Éster de glicerol de colofónia parcialmente hidrogenada							
Kraton D1161NU	Polímero de bloco de estireno-isopreno-estireno							

Polímero Nome comercial	Polímero Nome químico	H	I	J	K	L	M
Foral 85E®	Éster de pentaeritritol de colofónia hidrogenada	10,0					
Foral 105E®	Éster de glicerol de colofónia hidrogenada		10,0				65,0
Oppanol B10N/SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 40.000 Daltons)	67,2	67,2		75,7	75,7	
Oppanol B11 SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 49.000)						
Oppanol B12 SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 55.000 dalton)			57,2			
Oppanol B30 SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 200.000 dalton)	10,0	10,0				
Oppanol B100 SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 1.000.000 Dalton)	10,0	10,0	15,0			
Oppanol B150 SFN®	Poliisobutileno (MM cerca de 2.600.000 Dalton)				10,8	10,8	
Indopol H300	Polibuteno Sintético (MM cerca de 1.300 Dalton)						
Indopol H1900	Polibuteno Sintético (MM cerca de 2.500 Dalton)						
Indopol H2100	Polibuteno Sintético (MM cerca de 2.500 Dalton)						
Escorez 5300	Resina de hidrocarboneto de petróleo alifático cíclico						
Staybelite Ester 3E	Éster de Resina Hidrogenada				10,8		
Staybelite Ester 5E JQ	Éster de glicerol de colofónia parcialmente hidrogenada			25,0		10,8	
Kraton D1161NU	Polímero de bloco de estireno-isopreno-estireno						32,2

Lisboa, 7 de Maio de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para administração transdérmica compreendendo uma camada contendo fármaco que compreende Gestodeno ou um seu éster e um veículo seleccionado do grupo consistindo de poliisobutilenos, polibutenos, poliisoprenos, poliestirenos, polímeros de bloco de estireno isopreno estireno, polímeros de bloco de estireno butadieno estireno e misturas destes, em que a camada contendo fármaco tem uma solubilidade para o referido Gestodeno não superior a 3% em massa da camada contendo fármaco, e em que o Gestodeno ou um seu éster está presente numa quantidade que varia entre 0,5 e 3% em massa da camada contendo fármaco.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a camada contendo fármaco compreende ainda um agente de adesividade seleccionado do grupo consistindo de resinas de hidrocarboneto, resinas de colofónia e resinas de terpenos.
3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o agente de adesividade é um éster de colofónia.
4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o Gestodeno ou um seu éster está completamente dissolvido na camada contendo fármaco.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a camada contendo fármaco compreende menos do que 2% em massa de polivinilpirrolidona, metilcelulose, etilcelulose e hidroxipropilcelulose.
6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a camada contendo fármaco compreende menos do que 0,5% em massa de dimetilisossorbida.
7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a camada contendo fármaco é transparente.
8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a camada contendo fármaco compreende menos do que 2% em massa de um intensificador de penetração cutânea ou um intensificador de permeação cutânea.
9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, compreendendo ainda um estrogénio.
10. Composição de acordo com a reivindicação 9, em que o estrogénio está presente na camada contendo fármaco numa quantidade de 0,5% até 10% em massa da camada contendo fármaco.
11. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que o estrogénio está presente na camada contendo fármaco

numa quantidade de 0,75% até 5% em massa da camada contendo fármaco.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 9-11, em que o estrogénio é Etinilestradiol.
13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o Gestodeno ou um seu éster está presente numa quantidade que vai de 1 até 2% em massa da camada contendo fármaco.
14. Sistema terapêutico transdérmico consistindo essencialmente de
 - a) uma camada de suporte;
 - b) pelo menos uma camada contendo fármaco como definida em qualquer uma das reivindicações 1-13;
 - e
 - c) opcionalmente um revestimento de libertação removível ou camada protectora.
15. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 14, em que o Gestodeno ou seu éster está presente numa dose de 1 até 3 mg.
16. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 15, em que o Gestodeno ou seu éster está presente numa dose de 1,5 até 2,5 mg.
17. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações 14-16, compreendendo

ainda um estrogénio, em que a proporção de massa do referido gestodeno ou de um seu éster relativamente ao referido estrogénio está na gama de 4 até 0,5.

18. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com qualquer uma das reivindicações 14-17, em que o Gestodeno ou seu éster é Gestodeno.
19. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 17 ou 18, em que o estrogénio é Etinilestradiol.
20. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 19, o qual contém uma dose de Gestodeno de 1,9 mg, uma dose de Etinilestradiol de 0,9 mg e 97,2 mg de poliisobutileno em associação com um agente de adesividade.
21. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 19, o qual contém uma dose de Gestodeno de 1,9 mg, uma dose de Etinilestradiol de 0,6 mg e 97,2 mg de poliisobutileno em associação com um agente de adesividade.
22. Estojo compreendendo 1 até 11 unidades de dosagem, em que a referida unidade de dosagem compreende uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1-13.

Lisboa, 7 de Maio de 2010

