

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713257-3 A2**

(22) Data de Depósito: 10/10/2007
(43) Data da Publicação: 03/04/2012
(RPI 2152)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/70
A61K 31/57

(54) Título: SISTEMA TERAPÊUTICO
TRANSDÉRMICO CONTENDO NORELGESTROMINA
PARA A CONTRACEPÇÃO E REPOSIÇÃO
HORMONAL

(30) Prioridade Unionista: 26/10/2006 DE 10 2006 050 558,1

(73) Titular(es): LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

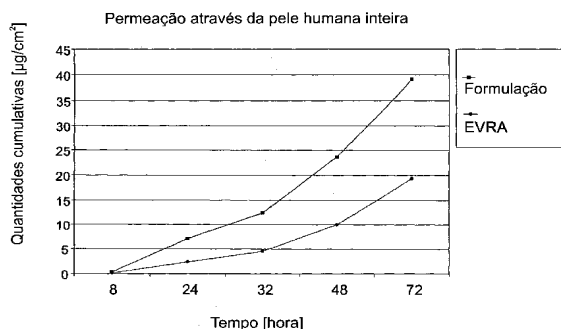
(72) Inventor(es): Frank Theobald, René Eifler

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007008797 de
10/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/049516de
02/05/2008

(57) Resumo: SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO
CONTENDO NORELGESTROMINA PARA A CONTRACEPÇÃO E
REPOSIÇÃO HORMONAL. A presente invenção refere-se a um
sistema terapêutico transdérmico para a aplicação da substância ativa
norelgestromina à pele, opcionalmente em combinação com
estrogênios. Além disso, ela se refere ao uso de tais sistemas para a
contracepção hormonal, bem como para a terapia de reposição
hormonal.





PI0713257-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO CONTENDO NORELGESTROMINA PARA A CONTRACEPÇÃO E REPOSIÇÃO HORMONAL".

A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdérmico para a aplicação da substância ativa norelgestromina à pele, opcionalmente em combinação com estrogênios. Além disso, a invenção se refere ao uso de tais sistemas para a contracepção hormonal, bem como para a terapia de reposição hormonal.

A substância ativa norelgestromina (oxima 17-deacilnorgestimat; 13-etil-17-hidróxi-18,19-dinor-17-alfa-pregn-4-en-20-in-3-ona) pertence, como hormônio sexual, à classe dos gestagênios. Norelgestromina inibe a liberação do hormônio luteinizante (LH) e dessa maneira, age inibindo a ovulação. A vantagem da norelgestromina é seu menor efeito andrógeno em comparação com o pró-fármaco norgestimat ou seus outros metabólitos, tal como 3-cetonorgestimat e levonorgestrel. Os estrogênios inibem a secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH) e dessa maneira, provocam uma inibição da ovulação. Nos estrogênios incluem-se, por exemplo, 17-beta-estradiol e etinilestradiol. Preparações com norelgestromina, como também 20 preparações de combinação com norelgestromina e etinilestradiol são utilizadas para a contracepção, bem como para a terapia de reposição hormonal em mulheres.

A contracepção não representa nenhuma doença no sentido clássico, visto que ela não serve para o tratamento de um estado patológico ameaçador à vida ou que necessite de tratamento. Por isso, muitas mulheres desejam uma forma de medicamento que possibilite uma forma discreta 25 de aplicação e, se possível, evite a aplicação diária, tal como é necessário nos contraceptivos orais. Dessa maneira, no âmbito da contracepção são encontrados implantes, anéis vaginais, mas também sistemas transdérmicos, que possibilitam uma aplicação amplamente discreta.

30 A desvantagem de muitas formas de aplicação modernas, tais como, por exemplo, implantes, anéis vaginais e outras, é que muitas vezes a consumidora tem pouca confiança nessas formas de medicamentos, pois, ao

contrário de comprimidos, não se pode ter a certeza de ter aplicado a forma de medicamento de maneira correta. Esse sentimento de segurança é muito importante para a consumidora, especialmente na terapia da contracepção e influência significativamente a complacência.

5 Sistemas transdérmicos permitem uma aplicação muito discreta e, além disso, um controle visual da aplicação correta no período da aplicação. O êxito do Ortho Evra® TCS (transdermal contraceptive system, norelgestromina/etinilestradiol) mostra, que mulheres aceitam bem essa forma de aplicação.

10 No estado da técnica já se conhece um sem-número de sistemas terapêuticos transdérmicos (TTS) para a administração dessas substâncias ativas. Tais TTS apresentam tipicamente uma formação de uma camada de suporte permeável ao fármaco, uma camada de reservatório contendo o fármaco, bem como uma camada auto-adesiva para a fixação na
15 pele, sendo que a última pode ser idêntica com a camada de reservatório contendo o fármaco. A camada contendo o fármaco pode conter ainda outros componentes, por exemplo, plastificantes, comunicadores de aderência, promotores de solução, estabilizadores, materiais de enchimento, excipientes e aceleradores de permeação. As substâncias farmaceuticamente inó-
20 cuas tomadas em consideração para esse fim, são fundamentalmente conhecidas pelo técnico.

 Mesmo quando sistemas terapêuticos transdérmicos são fundamentalmente conhecidos como formas de administração, a formulação de uma substância ativa conhecida, por exemplo, norelgestromina como TTS,
25 representa um desafio. Podem ocorrer diversos problemas. Dessa maneira, um TTS, para que possa ser utilizado terapeuticamente, deve possibilitar um fluxo de substância ativa suficientemente elevado através da pele. Além disso, deve apresentar uma boa estabilidade e não pode estar sujeito a quaisquer modificações especialmente durante a armazenagem. A seleção de
30 polímeros adequados para o reservatório de substância ativa pode provar-se como difícil, pois esses polímeros devem ser compatíveis com a respectiva substância ativa. Uma outra exigência ao TTS de acordo com a invenção, é

que a invenção possa ser produzida a baixos custos.

Um tal sistema é descrito, por exemplo, na Patente US 6.071.531. A formulação ali descrita consiste em um polímero que não é à base de acrilato, um aumentador e em um solvente, sendo que o aumenta-
5 dor consiste no grupo dos ésteres de lactato com estrutura básica C_{12} - C_{18} dos álcoois alifáticos, monolaurato de propilenoglicol e combinações dessas substâncias. O Ortho Evra[®] TCS obtível comercialmente em muitos países do mundo utiliza, por exemplo, o ensinamento dessa patente.

O WO 2005/120470 A1 publica um sistema terapêutico trans-
10 dérmico controlado pela matriz com norelgestromina sozinha ou em combinação com um estrogênio, especialmente etinilestradiol. Para a matriz utiliza-se um adesivo de fusão, especialmente um copolímero por blocos de estireno.

A desvantagem do sistema encontrado no mercado (Ortho Evra[®]
15 TCS) é sua área de aplicação relativamente grande de 20 cm², que dificulta a aplicação.

O objetivo da presente invenção foi, por isso, evitar as desvantagens mencionadas no estado da técnica e pôr um sistema terapêutico transdérmico à disposição para a administração de norelgestromina, opcio-
20 nalmente em combinação com estrogênio que, através de uma elevada taxa de distribuição da/das substância(s) ativa(s), seja mais adequado para a contracepção ou para a terapia de reposição hormonal. Nesse caso, através de um método de aplicação mais simples e seguro, deve ser obtida uma melhor complacência das pacientes. Além disso, a aplicação deveria ser a mais
25 discreta possível.

De acordo com a invenção, esse objeto é resolvido por um sistema terapêutico transdérmico (TTS) de acordo com a reivindicação 1, o qual apresenta um reservatório de substância ativa de pelo menos uma camada à base de polímeros de silicone, contendo norelgestromina. Surpreen-
30 dentemente, foi demonstrado que especialmente a combinação de norelgestromina e etinilestradiol com uma substância ou uma combinação de substâncias, tais como éter dietilenoglicolmonoetílico, butanodiol ou 1,2-

propilenoglicol, permite obter uma permeação essencialmente maior através da pele, do que em comparação com o Ortho Evra® TCS encontrado no mercado. A formulação de acordo com a invenção, mostra valores de permeação nitidamente maiores através da epiderme da pele humana durante um período predeterminado de 72 horas. As formulações de TTS apresentam, nesse caso, diferentes teores de norelgestromina e etinilestradiol.

Após a aplicação na pele, o TTS, de acordo com a invenção, pode permanecer por um período mais longo, por exemplo, de até 7 dias e durante este período, distribuir a(s) substância(s) ativa(s) na pele de maneira controlada. Dessa maneira, evita-se a necessidade de uma aplicação diária, tal como é o caso dos contraceptivos orais. Caso seja necessário, o tratamento pode ser interrompido de maneira simples removendo o TTS da pele.

Uma vantagem particular é que dessa maneira os TTS podem ser utilizados com áreas de aplicação nitidamente menores, comparadas com áreas de aplicação de Ortho Evra® TCS, com mesmas taxas de permeação em torno de 17%, preferivelmente em torno de 36%, de modo particularmente preferido, em torno de 48%. Um manuseio mais fácil e melhor conforto de uso estão associados com estes.

A adição das substâncias mencionadas acima causa, que entre a matriz de silicone e a substância ativa é produzida uma promoção de solução. Prefere-se utilizar o éter dietilenoglicolmonoetílico. Foi verificado como sendo particularmente vantajoso, que a proporção das substâncias, em relação ao peso da matriz, seja de 1 a 80% em peso, preferivelmente entre 5 e 40% em peso.

Como polímeros de silicone adequados aplicam-se silicones, polissiloxanos ou silicones, que por si mesmos podem ser auto-adesivos. Como auto-adesivos de silicone entendem-se auto-adesivos, por exemplo, à base de uma estrutura de polidimetilsiloxano ou de uma estrutura de polidimetildifenilsiloxano. Auto-adesivos de silicone especiais, obteníveis comercialmente, tais como, por exemplo, BIO-PSA da Dow Corning Corporation, são adequados. Preferivelmente, utiliza-se o BIO-PSA Q7-4302.

Normalmente, um TTS compreende uma camada posterior im-

permeável à substância ativa, uma ou várias camadas de matriz contendo a substância ativa, opcionalmente uma membrana que controla a liberação da substância ativa e uma camada protetora removível, sendo que a camada da matriz pode ser munida de auto-adesivo ou provida adicionalmente de uma
5 camada auto-adesiva lateral à pele.

O reservatório de substância ativa é preferivelmente formado de uma matriz de polímero de pelo menos uma camada, que contém a substância ativa norelgestromina e opcionalmente outras substâncias ativas, tais como, por exemplo, estradiol, etinilestradiol ou estriol. De maneira vantajosa,
10 podem estar contidas ainda substâncias ativas com efeito agonista no receptor estradiol. O sistema terapêutico transdérmico pode consistir também em várias camadas de matriz contendo substância ativa, que podem diferenciar-se em sua composição e/ou no teor de substância ativa.

Além dos polímeros e substâncias ativas mencionados, a matriz
15 de substância ativa pode conter adicionalmente ainda outros coadjuvantes, tais como plastificantes, comunicadores de aderência, promotores de solução, estabilizadores, materiais de enchimento, excipientes, aceleradores de permeação, que são fundamentalmente conhecidos pelo técnico.

Em outras formas de concretização preferidas são mencionados,
20 por exemplo, ainda um ou mais sais de ácido graxo na matriz de substância ativa, preferivelmente laurato de sódio ou outros polímeros, tais como, por exemplo, etil-, metilcelulose, polivinilpirrolidona, traganto, bentonita, lactose, dióxido de silício altamente disperso. As quantidades encontram-se de 1 a 50% em peso, preferivelmente entre 2 e 15% em peso.

Outros coadjuvantes preferidos da presente invenção são, por
25 exemplo, óleo de silicone, éster de glicerina de ácidos resínicos hidratados, éster de colofônio do álcool hidroxiabietínico, éster de colofônio de ácido hidroxiabiético, éster metílico hydrogenado de resinas terpentina, ésteres de resinas de terpentina parcialmente hydrogenadas, ésteres de resinas de ter-
30 pentina.

Alternativamente, é possível utilizar adicionalmente ainda antioxidantes, tais como tocoferóis, butil-hidroxianisol (BHA), éster de ácido gáli-

co, butil-hidroxitolueno (BHT), palmitato, estearato de ascorbila, para estabilizar ou minimizar a degradação da substância ativa durante a armazenagem.

Como camada posterior prestam-se especialmente poliésteres, tais como, por exemplo, preferivelmente tereftalato de polietileno (PET) e tereftalato de polibutileno, os quais se destacam por particular resistência. Além disso, prestam-se outros materiais plásticos toleráveis quase desejados, tais como, por exemplo, cloreto de polivinila, acetato de etilenovinila, acetato de vinila, polietileno, polipropileno, derivados de celulose ou combinações de diferentes filmes.

Emplastos de substâncias ativas de acordo com a invenção, que são formados de uma matriz contendo substância ativa e uma camada posterior sobrejacente, em que os TTS resultantes, após a aplicação na pele, são transparentes ou pelo menos, translúcidos (isto é, transparentes), são particularmente preferidos.

Para a estabilização mecânica do TTS pode ser útil encaixar adicionalmente uma camada de sustentação, por exemplo, um velo, sendo que, de maneira vantajosa, a substância ativa dissolvida ou suspensa em um solvente é aplicada sobre o velo. Materiais adequados como substâncias de velo são conhecidos pelo técnico, preferivelmente tereftalato de polietileno, celulose, celulose regenerada, nitrato de celulose ou polietileno.

Os sistemas terapêuticos transdérmicos de acordo com a invenção, são aplicados para a contracepção hormonal, bem como para a terapia de reposição hormonal.

A invenção é detalhadamente ilustrada pelo exemplo abaixo, mas sem com isso, limitar o âmbito da invenção.

Uma formulação foi preparada em escala laboratorial e examinada com respeito a sua permeação na pele humana:

composição em relação à matriz	% em peso
norelgestromina	3,50%
etinilestradiol	0,50%
DL- α -tocoferol	0,40%
BIO PSA Q7-4302	82,60%
colidona 90 F USP	3,00%
laurato de sódio	2,00%
éter dietilenoglicolmonoetílico	8,00%

A permeação através da epiderme da pele humana para norelgestromina é mostrada na figura 1.

A permeação através da pele inteira da pele humana para etinilestradiol é mostrada na figura 2.

- 5 A formulação mostra resultados de permeação aproximadamente duas vezes tão bons em comparação com o Ortho Evra[®] TCS encontrado no mercado.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema terapêutico transdérmico para a aplicação de norelgestromina compreendendo um lado posterior permeável à substância ativa, pelo menos uma camada de matriz contendo substância ativa, opcionalmente uma camada protetora removível, sendo que a camada da matriz contém, pelo menos:
 - a) uma dose terapeuticamente eficaz de norelgestromina,
 - b) um ou mais polímeros de silicone,
 - c) uma ou mais substâncias selecionadas do grupo consistindo em éter dietilenoglicolmonoetílico, butanodiol e 1,2-propanodiol.
2. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente uma substância ativa ou seus derivados selecionados do grupo consistindo em estradiol, etinilestradiol, estriol.
3. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente uma substância ativa com efeito agonista no receptor estradiol.
4. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com uma ou várias das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente um ou mais sais de ácido graxo, preferivelmente laurato de sódio.
5. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com uma ou várias das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente um polímero ou combinações desses polímeros selecionados do grupo compreendendo etil-, metilcelulose, polivinilpirrolidona e lactose.
6. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com uma ou várias das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente uma ou mais substâncias ou suas combinações selecionadas do grupo compreendendo óleo de silicone, ésteres de glicerina de ácidos resínicos hidratados, éster de colofônio de álcool hidroxiabietínico, éster de colofônio de ácido hidroxiabiético, éster metílico hydrogenado de resinas de terpentina, ésteres de resinas de terpentina parcialmente hydrogenadas e

ésteres de resinas de terpentina.

7. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com uma ou várias das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente uma substância ou combinações dessas substâncias selecionadas do grupo compreendendo traganto, bentonita, lactose, dióxido de silício altamente disperso.

8. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com uma ou várias das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente um ou mais antioxidantes.

9. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com uma ou várias das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser transparente ou translúcido.

10. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com uma ou várias das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente um velo como camada de suporte.

11. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a substância ativa dissolvida ou suspensa em um solvente ou uma combinação de substâncias ativas é aplicada sobre o velo.

12. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o velo consiste em tereftalato de polietileno, celulose, celulose regenerada, nitrato de celulose ou polietileno.

13. Sistema terapêutico transdérmico de acordo com uma ou várias das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que este consiste em várias camadas, que se distinguem em sua composição e/ou no teor de substância ativa.

14. Uso de um sistema terapêutico transdérmico como definido em uma ou várias das reivindicações precedentes para a contracepção hormonal.

15. Uso de um sistema terapêutico transdérmico como definido em uma ou várias das reivindicações precedentes para a reposição hormonal.

Fig 1

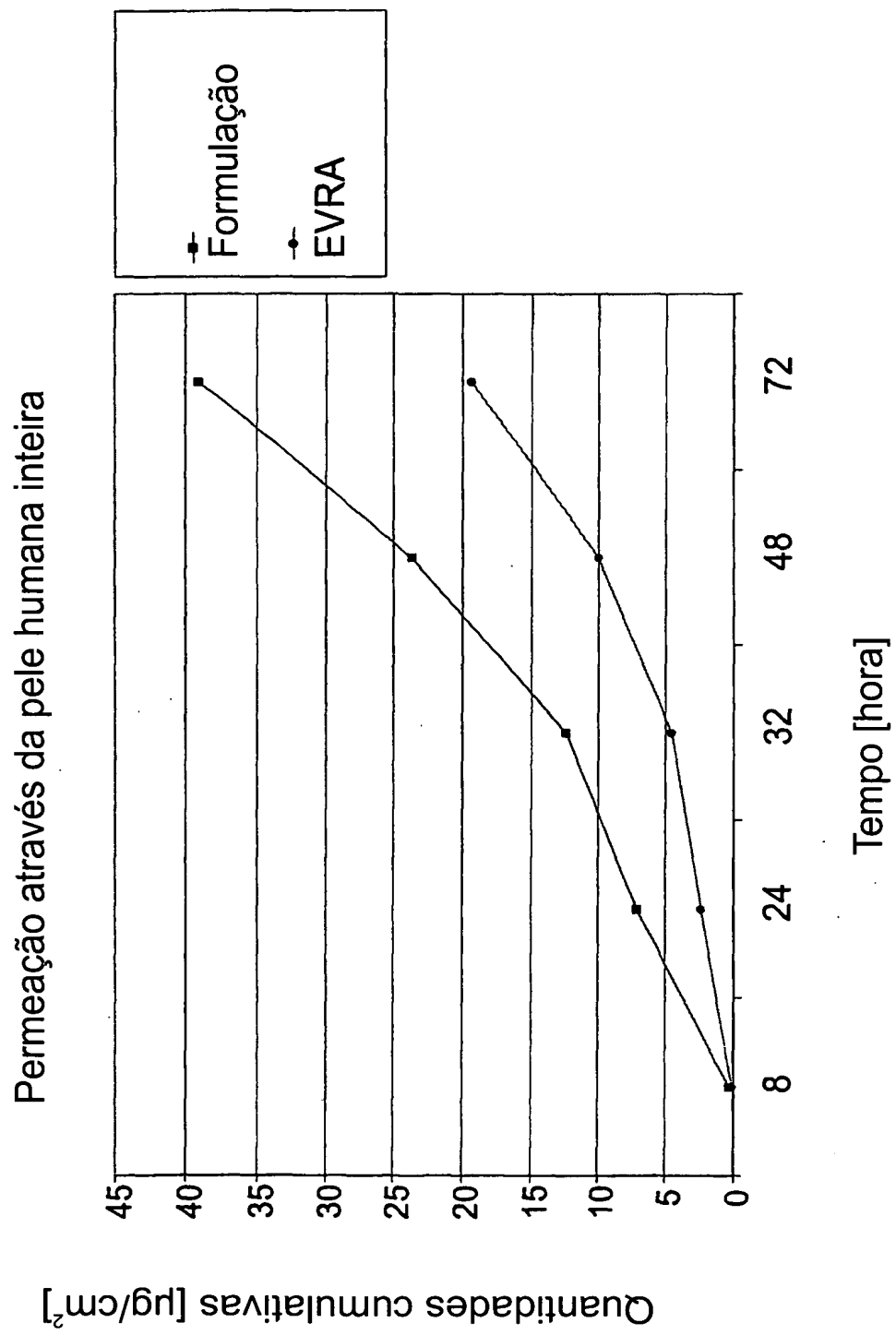
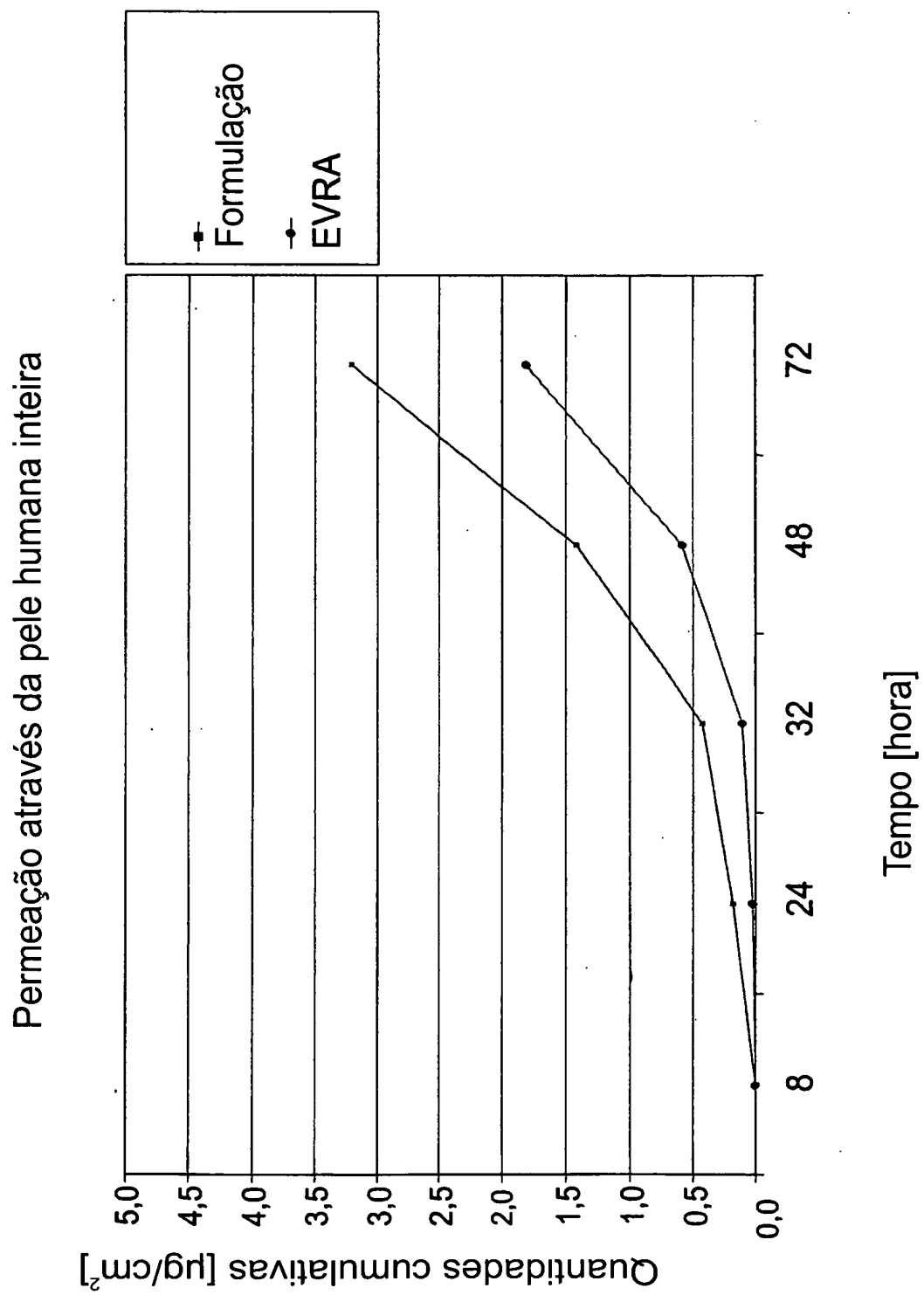


Fig 2



RESUMO

Patente de Invenção: "**SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO CONTENDO NORELGESTROMINA PARA A CONTRACEPÇÃO E REPOSIÇÃO HORMONAL**".

- 5 A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdérmico para a aplicação da substância ativa norelgestromina à pele, opcionalmente em combinação com estrogênios. Além disso, ela se refere ao uso de tais sistemas para a contracepção hormonal, bem como para a terapia de reposição hormonal.