



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

(21) **PI0609601-8 A2**

(22) Data de Depósito: 15/03/2006

(43) Data da Publicação: 20/04/2010
(RPI 2050)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/00 (2010.01)

A61K 31/56 (2010.01)

A61K 31/568 (2010.01)

A61P 5/24 (2010.01)

A61P 5/26 (2010.01)

A61P 5/30 (2010.01)

A61P 5/44 (2010.01)

(54) Título: **SISTEMA DE APLICAÇÃO EM FORMA DE FILME PARA A ADMINISTRAÇÃO TRANSMUCOSAL DE UM HORMÔNIO ESTERÓIDE, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO E USO DE UM HORMÔNIO ESTERÓIDE**

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2005 DE 10 2005 015 128.0

(73) Titular(es): BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESSELLSCHAFT, LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG

(72) Inventor(es): ALBERT RADLMAIER, KEITH JENSEN,
MARKUS KRUMME, MICHAEL DITTGEN, SASCHA GENERAL

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006002358 de 15/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/102990 de 05/10/2006

(57) Resumo: SISTEMA DE APLICAÇÃO EM FORMA DE FILME PARA A ADMINISTRAÇÃO TRANSMUCOSAL DE UM HORMÔNIO ESTERÓIDE, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO E USO DE UM HORMÔNIO ESTERÓIDE. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica na forma de um sistema em forma de filme para a administração transmucosa de hormônios esteróides. É publicado um sistema de aplicação que se dissolve na cavidade bucal para hormônios esteróides, que libera com uma alta biodisponibilidade. O sistema de aplicação em forma de filme dissolve-se na cavidade bucal preferentemente em um espaço de tempo de menos de 30 minutos, sendo que o hormônio esteróide que sai do sistema de aplicação por via transmucosa para a circulação sanguínea leva a um rápido aumento da concentração no sangue. Com isso, pode ser obtido um máximo da concentração desse hormônio esteróide no sangue em um espaço de tempo de menos de 60 minutos após a aplicação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"WAFER
CONTENDO HORMÔNIOS ESTERÓIDES"**.

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica na forma de um sistema em forma de filme para a administração transmuco-
5 sal de hormônios esteróides.

Diversas formas de administração foram descritas para hormônios esteróides. Além da aplicação oral usual, também estão à disposição implantes, emplastos e géis. Essas formas de aplicação apontam para uma distribuição contínua de hormônios esteróides, efetuada de modo mais uni-
10 forme possível durante um espaço de tempo mais longo. No entanto, para diferentes aplicações seria desejável uma administração, que leve a um rápido aumento da concentração do hormônio esteróide no sangue. Por exemplo, para restabelecer o estado fisiológico no caso de uma deficiência de testosterona no homem, deveria ser obtido um pico de concentração matutino. A hipótese para isso, seria uma rápida absorção do hormônio e uma alta biodisponibilidade, para obter em pouco tempo uma alta concentração de sangue.

Uma rápida liberação de substâncias ativas pode ser obtida através de uma aplicação transmucosal. Para isso, são conhecidas formas de
20 administração, que se decompõem em meio aquoso, por exemplo, na cavidade bucal. São conhecidos sistemas de aplicação bucais, tais como emplastos, comprimidos mastigáveis, goma de mascar, filmes e comprimidos fundentes.

Particularmente, mencionam-se aqui sistemas em forma de filme, os chamados wafer (US 5.948.430). Após a aplicação de um wafer na cavidade bucal, a substância ativa é liberada no meio ambiente. Para obter um rápido aumento da concentração da substância ativa no sangue, depende particularmente da rápida reabsorção da substância ativa pela mucosa bucal. Uma má solubilidade ou reabsorção não pode ser eventualmente
30 compensada por um aumento do wafer, pois o tamanho do wafer é limitado pelo tamanho da cavidade bucal e wafer grossos só se decompõem muito lentamente.

As substâncias ativas medicamentosas contidas nos wafer são absorvidas pela mucosa bucal, dependendo do ponto de absorção, ou por via bucal ou sublingual. Esses tipos de administração destacam-se por inúmeras vantagens em relação à dosagem *per oral*, tais como por exemplo, 5 pela exclusão do efeito first-pass, início de efeito mais rápido bem como impedimento do metabolismo gastrointestinal.

No desenvolvimento de um sistema de aplicação bucal ou sublingual, a adesão do muco tem um papel-chave. Materiais, que ligam membranas biológicas à camada de mucina, são usualmente designadas como 10 "mucoadesivas". Polímeros mucoadesivos foram utilizados várias vezes em inúmeras formas de aplicação, para tornar determinadas substâncias ativas sistemicamente biodisponíveis por meio da administração através de diversas mucosas. Comprimidos, emplastros, tiras, filmes, semi-sólidos e pós são incluídos nessas formas medicamentosas. Os polímeros têm que possuir 15 determinadas características físico-químicas, para serem mucoadesivas. Desse modo, tais polímeros têm que ser principalmente anionicamente hidrófilos através de inúmeros grupos formadores de pontes de hidrogênio, para apresentar um poder umedecedor satisfatório sobre a superfície do tecido mucoso, bem como uma flexibilidade satisfatória, para penetrar através 20 da mucosa ou fissura do tecido.

No entanto, um problema principal no desenvolvimento de sistemas de aplicação bucais e sublinguais é a baixa vazão da substância ativa através do tecido epitelial mucoso, a qual leva a uma baixa biodisponibilidade da substância ativa.

25 A capacidade de uma substância medicamentosa, de penetrar na mucosa oral humana, depende entre outros, da solubilidade graxa da substância medicamentosa, que é expressa pelo coeficiente de distribuição óleo/água. Essa relação foi mostrada por exemplo, para ácidos carboxílicos, ácidos alquil-fenil-acéticos, ácidos graxos, anfetaminas e fenfluraminas, acetanilidas e esteróides. 30

Para esteróides foi mostrado, que sua absorção bucal em uma função biexponencial depende dos coeficientes de distribuição óleo/água.

Para a absorção sublingual consideram-se como sendo favoráveis valores log P entre 1,6 e 3,3. Para uma série de derivados de progesterona pôde ser demonstrado, que com log P decrescentes (hidrofilia crescente) a constante de velocidade para a absorção diminui através da mucosa.

5 Visto que há dois processos paralelos da absorção bucal, foi postulado, que substâncias com solubilidade quase igual em água e óleo são as que permeiam melhor. No entanto, a isso se contrapôs a descoberta, de que nas ordens homólogas a permeação aumenta com crescente hidrofobicidade.

10 Outros parâmetros para a avaliação da absorção de substâncias ativas pela mucosa bucal são características físico-químicas, tais como a solubilidade e a velocidade de solução. A solubilidade de uma substância ativa no meio presente na cavidade bucal determina o gradiente de concentração, que descreve a pressão de difusão. Uma alta solubilidade produz
15 uma alta pressão de difusão. Nesse caso, o volume do líquido presente na cavidade bucal perfaz apenas poucos mililitros.

Os hormônios esteróides aqui descritos mostram uma solubilidade de 30 µg até no máximo 1 mg no volume oferecido. Entretanto, a quantidade necessária para uma aplicação medicinal encontra-se em todas as
20 substâncias nitidamente acima. A US 6.264.981 descreve diversas possibilidades, que aprova esse desafio. No caso de ácidos e bases fracos, isto é, substâncias ionizáveis, a US 6.264.981 descreve uma formulação tamponada. O tamponamento leva a que as substâncias ali mencionadas se apresentem em uma forma salina ionizada e, com isso, mais solúvel. Entretanto, os
25 hormônios esteróides aqui descritos não são transformáveis sem mais nada, em uma forma salina.

Diversas substâncias químicas foram testadas com respeito a sua aplicabilidade como reforçadores de penetração e absorção na aplicação transmucosal, sendo que a tolerabilidade e segurança têm um papel
30 importante. Na concentração necessária para o aumento da absorção mucosal, o uso de muitos reforçadores de permeação, no entanto, levou potencialmente a irritação e/ou lesão da membrana mucosal.

Visto que reforçadores de permeação lesionam "por definição" a mucosa, incluem-se nas graves desvantagens do reforço de permeação com tais reforçadores de permeação, a destruição da mucosa bucal, por exemplo, pela perda das camadas celulares superiores e a diminuição do número de desmossomas, bem como a irritação do epitélio bucal através de sais, laurilsulfato de sódio ou ácidos galênicos.

Hormônios esteróides são substâncias lipofílicas, que são apenas muito pouco solúveis. Em vista da liberação de testosterona (C. Wang, D. H. Catlin, B. Starcevic, A. Leung, E. DiStefano, G. Lucas, *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 89, 2936-2941, 2004) e dos dados farmacocinéticos para o comprimido de testosterona aplicados por via oral pelo homem, calcula-se para o comprimido de testosterona adesivo bucal um valor para a biodisponibilidade na ordem de grandeza de 25% (K. J. Baisley, M. J. Boyce, S. Bukofzer, R. Pradhan, S. J. Warrington, *J. Endocrin.*, 175, 813-819, 2002).

Visto que os sistemas de aplicação em forma de filme para uma aplicação bucal são limitados tanto na superfície, quanto também na espessura, uma biodisponibilidade de 25% não é suficiente para alguns esteróides. A superfície do wafer é limitada pela superfície bucal livre, que perfaz cerca de 7 cm² para cada lado. Caso o wafer seja maior, a aplicação uniforme e segura é menos confiável. Também não é possível, sem mais nada, obter uma maior concentração de substância ativa dissolvida no ponto de reabsorção (mucosa bucal) através do aumento da carga do wafer ou por um "espessamento" excessivo do wafer, pois por este meio, aumenta o risco de uma deglutição involuntária da substância ativa através da saliva recentemente formada.

Para uma reabsorção muito rápida e elevada, há conseqüentemente a limitação aos filmes, que dissolvem tanto o excipiente, quanto também a substância ativa em período muito curto (preferentemente dentro de menos de 15 minutos) e com isso, são postos à disposição para a reabsorção através da mucosa bucal. Para um rápido início de efeito também não é conveniente, aplicar uma série de filmes aplicados por via oral com baixas disponibilidades. O restabelecimento das condições na cavidade bucal tal

como antes da aplicação do primeiro filme dentro de uma tal série, exigiria a troca completa da saliva presente. Além disso, tem que ser garantida uma reabsorção completa ou remoção do wafer anterior, para assegurar uma reabsorção constante e, com isso, reproduzível. Essas vantagens teriam como
5 consequência um espaço temporal entre as aplicações de dois wafer de pelo menos 30 minutos.

A solubilidade de hormônios esteróides, que não são ionizáveis em faixas de pH fisiológicas e que não são suficientemente solúveis com um valor log P de 1,0 - 4,3, também não pode ser aperfeiçoada com a mesma
10 reabsorção pelas outras medidas descritas na US 6.264.981 (ciclodextrinas, compostos de inclusão).

A velocidade de solução de excipiente e substância ativa tem grande significado especialmente para a aplicação na cavidade bucal, pois ali forma-se continuamente cerca de 0,5 - 3 ml/min de saliva fresca. Em se-
15 guida, esta é transportada pelo consumidor de modo não controlável, através de deglutição, para o trato gastrointestinal. Ali a substância ativa está sujeita, tal como na administração oral, às desvantagens de uma lenta absorção e ao efeito metabólico first-pass.

O objeto da presente invenção residiu, conseqüentemente, em
20 disponibilizar um sistema de aplicação que se dissolve na cavidade bucal para hormônios esteróides não ionizáveis com valores de pH fisiológicos, com um valor log P de 1,0 - 4,3, preferentemente sem reforçador de permeação adicional, que libera os hormônios esteróides contidos no mesmo com uma alta biodisponibilidade, preferentemente maior do que 50%, sendo que
25 o nível sanguíneo máximo (= concentração máxima) do hormônio esteróide contido no mesmo é alcançado dentro de 60 minutos.

O objeto que serve de base à presente invenção, foi resolvido pela preparação de um sistema de aplicação que se dissolve na cavidade bucal, que contém 0,01 até 50% em peso preferentemente 2 - 15% em peso
30 de pelo menos um hormônio esteróide e 50 - 99,99% em peso preferentemente 80 - 98% em peso de um excipiente. Como excipiente tomam-se em consideração especialmente celulose e seus derivados, tais como metilcelu-

lose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), bem como poli-N-vinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila, amido, derivados de amido, gelatina, derivados de gelatina e suas combinações.

- 5 Prefere-se um sistema de aplicação, que contém 2 - 15% em peso de modo particularmente preferido, 3 - 8% em peso de um hormônio esteróide - especialmente de um androgênio - e 80 - 98% em peso de um excipiente - especialmente um derivado de celulose.

- Particularmente, é preferido um sistema de aplicação, que contém 5% em peso de um hormônio esteróide do grupo formado de testosterona, 7 α -metil-19-nortestosterona e 7 α -metil-11 β -flúor-19-nortestosterona e 95% em peso de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).

- De acordo com a invenção, os sistemas de aplicação que se dissolvem na cavidade bucal são preferentemente em forma de filme. Esses sistemas de aplicação em forma de filme também são designados como "wafer". Os sistemas de aplicação em forma de filme de acordo com a invenção, podem ser dotados, em uma forma de realização particular, de mucoadesivo. Por este, entende-se a característica, de aderir sobre uma mucosa e na verdade, de maneira tal, que após a aplicação é impossível remover em seguida o sistema de aplicação da mucosa.

- Os sistemas de aplicação em forma de filme da presente invenção, possuem uma superfície entre 1 e 10 cm², preferentemente entre 5 e 8 cm² e de modo particularmente preferido, de 7 cm². Nesse caso, eles possuem um peso superficial entre 50 e 250 g/m², preferentemente entre 100 e 150 g/m². O último correlaciona-se aproximadamente com uma espessura entre 40 e 130 μ m, preferentemente entre 50 e 100 μ m.

- O sistema de aplicação em forma de filme dissolve-se na cavidade bucal preferivelmente em um espaço de tempo de menos de 30 minutos, de modo particularmente preferido, em um espaço de tempo de menos de 15 minutos. O hormônio esteróide do sistema de aplicação que penetra por via transmucosal na circulação sangüínea, leva a um rápido aumento da concentração desse hormônio esteróide no sangue. Neste caso, um máximo

da concentração desse hormônio esteróide no sangue é obtido preferentemente em um espaço de tempo de menos de 60 minutos - de modo particularmente preferido, em um espaço de tempo entre 15 e 30 minutos - após a aplicação.

5 Para o sistema de aplicação de acordo com a invenção, é característica a alta biodisponibilidade do hormônio esteróide e a capacidade, de obter um decurso pulsiforme da concentração de hormônio no sangue com uma nítida diminuição. Desse modo, o sistema de aplicação possibilita terapia hormonal pulsátil, circadiana ou similar, adaptada ao ritmo natural.

10 Com o sistema de aplicação pode ser obtida uma biodisponibilidade dos hormônios esteróides de pelo menos 25%, preferentemente de pelo menos 50%. Em uma forma de realização particularmente preferida, o hormônio esteróide é liberado com uma biodisponibilidade entre 70 e 75%.

15 Além do excipiente e do hormônio esteróide, o sistema de aplicação em forma de filme pode conter outras substâncias, por exemplo, flavorizantes, corantes, reforçadores de penetração, adoçantes, materiais de enchimento, coadjuvantes líquidos - preferentemente lipofílicos -, que são capazes, de dissolver o hormônio esteróide e formar uma segunda fase no excipiente - preferentemente hidrófilo -, promotores de dissolução, estabilizadores de pH, agentes de distensão. Em uma forma de realização preferida, o
20 sistema de aplicação é livre de reforçadores de penetração, reforçadores de absorção e/ou reforçadores de permeação.

25 Preferivelmente, o sistema de aplicação é utilizado para o tratamento pulsátil no ritmo circadiano. Em geral, uma liberação pulsátil do medicamento possibilita um tratamento melhor (cronofarmacêutico) de doenças com um ritmo oscilatório em sua patogênese, tal como asma, artrite, câncer de duodeno e outras doenças de câncer, diabetes, doenças da circulação cardíaca, doenças da bilis e doenças neurológicas.

30 De modo particularmente preferido, o sistema de aplicação é utilizado no âmbito de uma terapia, na qual, por meio de uma administração diária única obtém-se em pouco tempo, preferivelmente, em um espaço de tempo de menos de 60 minutos, uma alta concentração de um hormônio es-

teróide no sangue. O sistema de aplicação pode ser administrado uma vez pela manhã especialmente no âmbito de uma terapia androgênica, para obter em pouco tempo uma alta concentração de sangue do androgênio administrado.

- 5 Hormônios esteróides de acordo com a presente invenção, podem ser estrogênios, progesteronas, androgênios, bem como corticosteróides com um valor log P de 1,0 - 4,3.

O estrogênio preferido é etinilestradiol. As progesteronas preferidas são drospirenona, dienogest, gestoden, levonorgestrel, acetato de ciproterona.

Corticosteróides apropriados no sentido da presente invenção, são hidrocortisona, acetato de hidrocortisona-21, metilprednisolonaceponato, prednisolona, deflazacort, álcool deflazacórtico, fluocortolona ou hidrato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona-21.

- 15 Androgênios apropriados no sentido da presente invenção, são testosterona, dihidrotestosterona, 7 α -metil-19-nortestosterona (MENT), acetato de MENT-17, 7 α -metil-11 β -flúor-19-nortestosterona (eF-MENT), mestenolona, metenolona, nandrolona, oxandrolona, androstendiona.

Todos os exemplos caem na faixa log P de 1,0 - 4,3

- 20 De acordo com a invenção, são preferidos sistemas de aplicação contendo o androgênio MENT ou eF-MENT.

De modo particular, são preferidos sistemas de aplicação, que contêm 95% de HPMC e 5% de MENT ou eF-MENT.

- Os seguintes exemplos elucidam a produção de sistemas de aplicação apropriados ("wafer"). Na tabela 1 são reproduzidas composições dos wafer secados.

Exemplo 1:

- 5 g de MENT são acrescentados a 700 ml de uma solução de etanol/água (50:50) e agitados até a completa dissolução. Eventualmente, a dissolução é auxiliada pela aplicação de ultra-som. Em seguida, acrescentam-se 95 g de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e agitado até a completa dissolução. A mistura é desgaseificada, aplicada com o instrumento "Strei-

chkastens" e secada. Forma-se um filme transparente, fino, que tem uma espessura entre 50 e 100 μm . Recortando amostras de tamanho correspondente, obtêm-se wafer transparentes com um teor de 1,5 mg de MENT.

Exemplo 2:

5 3 g de mentol e 2 g de timol são acrescentados a 26 g de
ATMOS 300 (= uma mistura de mono- e diglicerídeos do ácido oléico) e 4 g
de Tween 80 (= um éster de polioxietileno-sorbitanoleato). Agita-se, até os
sólidos se dissolverem. Em seguida, colocam-se 5 g de MENT a essa mistu-
ra e agita-se até a completa dissolução da substância ativa. 60 g de HPMC
10 são acrescentados a 600 g de uma mistura de etanol-água de 50:50 e é agi-
tado até a completa dissolução. Agora, a fase orgânica é lentamente acres-
centada e com rápida agitação à fase aquosa, sendo que se forma uma
massa cremosa, espessa. Após a desgaseificação da mistura e aplicação,
esta é secada. Forma-se um filme transparente fino, que tem uma espessura
15 entre 50 e 100 μm . Recortando amostras de tamanho correspondente, ob-
têm-se wafer transparentes com um teor de 1,5 mg de MENT.

Exemplo 3:

5 g de MENT são acrescentados a uma mistura de 20 g de
ATMOS 300, 10 g de octanol e 5 g de lecitina. Agita-se, até os sólidos se
20 dissolverem. 60 g de HPMC são acrescentados a 600 g de água e agitados
até a dissolução. Com rápida agitação a fase orgânica é acrescentada à fase
aquosa, formando-se uma massa cremosa, espessa. Após desgaseificação
da mistura e aplicação, seca-se. Forma-se um filme transparente fino, que
tem uma espessura entre 50 e 100 μm . Através da separação de amostras
25 de tamanho correspondente, obtêm-se wafer transparentes com um teor de
1,5 mg de MENT.

Tabela 1: Composições de wafer de MENT secos

Exem- plo	MENT (%)	HPMC (%)	ATMOS 300 (%)	Tweem 80 (%)	Octanol (%)	Lecitina (%)	Mentol (%)	Timol (%)
1	5	95	-	-	-	-	-	-
2	5	60	26	4	-	-	3	2
3	5	60	20	-	10	5	-	-

Observa-se, que os sistemas secos de acordo com o exemplo 1 contêm o hormônio esteróide disperso monomolecularmente dissolvido no excipiente, enquanto que nos exemplos 2 e 3 o hormônio esteróide se apresenta como solução em uma fase oleosa, que está novamente contida no excipiente como fase separada. Através do uso de coadjuvantes líquidos, preferentemente lipofílicos, que são capazes, de dissolver o hormônio esteróide e formar uma segunda fase no excipiente (preferentemente hidrófilo), é possível produzir, dessa maneira, sistemas de aplicação em forma de filme com hormônios esteróides como "sistemas bifásicos".

10 Dados experimentais

Em um estudo piloto clínico foi testado em homens saudáveis, se um wafer MENT é, em princípio, apropriado para o uso clínico. Aspectos essenciais do teste referiram-se ao nível de substância ativa no sangue obtível pelo wafer e seu decurso temporal, bem como a tolerabilidade geral. Foram examinadas três diferentes dosagens do wafer. Cada voluntário recebeu em um planejamento cross-over todas as três dosagens respectivamente em dose única. Entre as doses únicas havia uma fase wash-out de pelo menos 48 horas.

As três dosagens foram determinadas de maneira tal, que havia uma possibilidade realística, de poder medir ainda o nível de sangue MENT com o método de medição presente também com biodisponibilidade muito baixa, pelo menos, no estágio de dosagem elevado e por outro lado, com biodisponibilidade muito elevada, valores de pico teoricamente imagináveis que se encontram ainda dentro da faixa de segurança justificada com os dados clínicos ou pré-clínicos.

Os grupos de dosagem eram 0,5 mg, 1,5 mg e 3,0 mg. A altura da dosagem foi determinada com o tamanho do wafer. O wafer utilizado continha 0,225 mg de MENT/1 cm². A dose única foi efetuada na dose de 0,5 mg com um wafer da área de 2,22 cm² (formulação a), de 1,5 mg com um wafer da área de 6,67 cm² (formulação b) e de 3,0 mg com dois wafer de 6,67 cm² cada. Os wafer foram aplicados pelo médico investigador na mucosa bucal. A dose baixa foi introduzida sempre do lado direito, a média sem-

pre do lado esquerdo e para a dose elevada utilizou-se um wafer em cada lado.

Ao todo, os 11 homens com idade entre 23 e 42 anos receberam os wafer, sem a observação de efeitos colaterais relevantes. A tolerabilidade local era muito boa. Uma inspeção visual do local de aplicação não resultou em indícios para reações locais indesejáveis. Os voluntários interpretaram sua impressão subjetiva para a tolerabilidade local com o uso de uma escala análoga visual. Aqui também não resultou nenhuma referência a efeitos relevantes indesejáveis.

Na maioria das aplicações, o wafer estava dissolvido dentro de 15 minutos. Em alguns casos, isso durou mais tempo; a duração máxima em um caso foi de 33 minutos. Os dados disponíveis apoiaram a suposição, de que no caso de um período nitidamente prolongado até a dissolução do wafer, a biodisponibilidade é baixa.

O wafer MENT mostrou uma biodisponibilidade surpreendentemente boa de cerca de 70 - 75% (tabela 2).

Tabela 2: Biodisponibilidade do wafer MENT

Tratamento	Formulação	Dose (mg)	AUC (0-tlast) geomean [ng x h/ml]	AUC (0-tlast) dose normalizada de geomean [ng x h/ml]	AUC (0-tlast) dose normalizada de geomean [ng x h/ml]	Biodisponibilidade [%]
A	a	0,50	3,78	3,78	4,98 (após dose intravenosa de 0,5 mg de MENT)	75,9
B	b	1,50	11,00	3,67		73,6
C	b	3,00	21,10	3,52		70,6

A variação interindividual da exposição total é classificada com menos 20% como baixa.

Tanto C-max, quanto também a exposição total mostram uma nítida linearidade da dose. As concentrações mais elevadas são medidas dentro de 15 a 30 minutos, em seguida, caem rapidamente; depois de mais de 4 horas são mensuráveis apenas concentrações insignificantes.

Para a determinação do nível de soro do MENT foi utilizado um método GC-MS (acoplamento de cromatografia gasosa-espectrometria de

massa) (especialmente desenvolvido e validado para essa finalidade). O método utiliza o processo da ionização química negativa (NCI = negative chemical ionisation) e com isso, alcança uma alta sensibilidade, que permite medir concentrações até um limite inferior de aproximadamente 60 pg/ml (lower limit of quantification).

Para medições com sensibilidade mais baixa também há um método GC-MS à disposição, que ao invés da NCI, utiliza o processo da ionização de elétrons EI = electron ionisation).

Em princípio, a concentração de MENT também pode ser determinada com outros processos, que ademais, podem ser tomados em consideração para a determinação de hormônios esteróides. Como exemplos apropriados sem direito a integridade, mencionam-se ensaios radioimunes, técnicas de LC-MS ou processos de HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

Tabela 3: Quadro sinótico dos dados característicos farmacocinéticos das dosagens do wafer MENT testadas

Tratamento	Formulação	Dose (mg)	Cmax geomean (CV) [ng/ml]	Tmax median (âmbito) [h]	AUC (0-tlast) geomean (CV) [ng x h/ml]
A	a	0,50	3,29 (67,8%)	0,25 (0,25-2,00)	3,78 (44,5%)
B	b	1,50	8,98 (39,4%)	0,50 (0,25-0,75)	11,0 (17,8%)
C	c	3,00	18,2 (31,2%)	0,50 (0,25-0,75)	21,1 (16,2%)

CV = coeficiente de variação.

Os presentes resultados clínicos com MENT apontam para o fato, de que para evitar eficazmente queixas hipogonadais em homens, são necessárias concentrações de soro de pelo menos 0,3 ng/ml (cerca de 1 nmol/l). Estas são cerca de 10 vezes menores do que a concentração mínima de testosterona.

O sistema de wafer MENT alcança esse nível de soro sem problemas. Com a farmacocinética previamente desenvolvida, o wafer MENT chega perto de uma dose intravenosa. Devido ao curto tempo de semivalor, o wafer deve ser utilizado convenientemente, onde se deseja uma inundação de androgênio temporária, mas muito efetiva. Como "temporária" nesta indi-

cação, considera-se um espaço de tempo de menos de 60 minutos, preferentemente entre 15 e 30 minutos.

Uma vantagem da aplicação, que se limita ao caso de necessidade aguda, é observado no fato de que o efeito inibidor sobre a função dos testículos é apenas muito baixo e não se pode contar com nenhum dano essencial das funções fisiológicas correspondentes. Ao contrário dos produtos androgênicos com eficácia prolongada, por conseguinte, ao utilizar o sistema de aplicação de acordo com a invenção, com um androgênio como substância ativa, não se deve contar nem com um dano da síntese de testosterona gonadal presente, nem com a inibição da espermatogênese.

Conseqüentemente, como faixa de emprego para o sistema de aplicação de acordo com a invenção, da área dos androgênios, utiliza-se a aplicação única diária para restabelecer o ritmo androgênico circadiano em homens mais idosos. A diminuição da concentração de testosterona endógena que ocorre nos homens com o decorrer da idade, é principalmente caracterizada pelo fato, de se perder o ritmo circadiano. O aumento do nível de testosterona a ser observado nas primeiras horas da manhã é amplamente anulado. Por esse meio, detecta-se a maior diferença nos níveis de testosterona entre homens jovens e idosos nas coletas de sangue matutinas, ao contrário do que, na coleta vespertina há apenas pequenas diferenças. Com auxílio do sistema de aplicação de acordo com a invenção, a deficiência de androgênio relativa condicionada pela idade pode ser tratada de modo correspondente ao ritmo de androgênio, sendo que a produção de testosterona existente própria do corpo praticamente não é prejudicada. Nesse caso, o tratamento pode ser realizado de maneira favorável pelo próprio paciente de modo simples e confortável.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal de um hormônio esteróide, abrangendo 0,01 - 50% em peso de um hormônio esteróide e 50 - 99,99% em peso de um excipiente.
- 5 2. Sistema de aplicação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o excipiente é selecionado do grupo formado de celulose, derivados de celulose, poli-N-vinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila, amido, derivados de amido, gelatina, derivados de gelatina e suas combinações.
- 10 3. Sistema de aplicação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o excipiente é metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou uma combinação destes.
- 15 4. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o excipiente é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).
- 20 5. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que este contém adicionalmente coadjuvantes líquidos, que são capazes, de dissolver o hormônio esteróide e formar uma segunda fase no excipiente.
6. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide se apresenta dissolvido no excipiente e/ou no coadjuvante líquido.
- 25 7. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de conter entre 2 e 15% em peso preferentemente entre 3 e 8% em peso e de modo particularmente preferido, 5% em peso de um hormônio esteróide.
- 30 8. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de possuir uma área entre 1 e 10 cm², preferentemente uma área entre 5 e 8 cm² e de modo particularmente preferido, uma área de 7 cm².
9. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações precedentes, caracterizado pelo fato de possuir um peso superficial entre 50 e 250 g/m², preferentemente entre 100 e 150 g/m².

10. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de possuir uma espessura entre 40 e 130 µm, preferentemente entre 50 e 100 µm.

11. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser mucoadesivo.

12. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de se dissolver em um espaço de tempo de menos de 30 minutos, preferentemente em um espaço de tempo de menos de 15 minutos na cavidade bucal.

13. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é um estrogênio, preferentemente etinilestradiol, uma progesterona, preferentemente drospirenona, dienogest, gestoden, levonorgestrel ou acetato de ciproterona, um androgênio, preferentemente testosterona, dihidrotestosterona, 7α-metil-19-nortestosterona (MENT), acetato de MENT-17, 7α-metil-11β-flúor-19-nortestosterona (eF-MENT), mesterolona, metenolona, nandrolona, oxandrolona a ou androstendiona, um corticosteróide, preferentemente hidrocortisona, acetato de hidrocortisona-21, metilprednisolonaceponato, prednisolona, deflazacort, álcool deflazacórtico, fluocortolona, hidrato de fluocortolona ou pivalato de fluocortolona-21 ou uma mistura desses hormônios esteróides.

14. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide possui um valor log P na faixa de 1,0 - 4,3.

15. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é testosterona, 7α-metil-19-nortestosterona (MENT) ou 7α-metil-11β-flúor-19-nortestosterona (eF-MENT).

16. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de conter adicionalmente

pelo menos um coadjuvante do grupos dos flavorizantes, corantes, reforçadores de penetração, adoçantes, materiais de enchimento, plastificantes, promotores de dissolução, estabilizadores de pH, agentes de distensão.

5 17. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de liberar o hormônio esteróide contido no mesmo, em aplicação bucal, com uma biodisponibilidade de pelo menos 25%, preferentemente de pelo menos 50%.

10 18. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de liberar o hormônio esteróide contido no mesmo, em aplicação bucal, com uma biodisponibilidade entre 70 e 75%.

19. Uso de um hormônio esteróide para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças e/ou distúrbios funcionais, que são atribuídos a uma deficiência de hormônio esteróide.

15 20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o medicamento é um sistema de aplicação em forma de filme.

21. Uso de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é administrado por via transmucosal.

20 22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 até 21, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide trata-se de um estrogênio, de uma progesterona, de um androgênio, de um corticosteróide ou de uma mistura desses hormônios esteróides.

25 23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 até 22, caracterizado pelo fato de que a doença e/ou o distúrbio funcional atribuído a uma deficiência de androgênio, trata-se de uma deficiência de androgênio, especialmente de uma deficiência de testosterona.

30 24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 até 23, caracterizado pelo fato de que em um espaço de tempo de menos de 60 minutos após a aplicação do medicamento, o hormônio esteróide alcança um máximo de concentração no sangue.

25. Uso de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que em um espaço de tempo de menos de 30 minutos após a aplica-

ção do medicamento, o hormônio esteróide alcança um máximo de concentração no sangue.

26. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 até 25, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é administrado com uma biodisponibilidade de pelo menos 25%, preferentemente de pelo menos 50%.

27. Método para a produção de um sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal de um hormônio esteróide, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide na forma de uma solução é misturado em um solvente farmacologicamente inofensivo com uma mistura aquosa de um excipiente, a mistura formada nesse caso é aplicada como uma camada fina e secada mediante remoção do solvente e com formação de um filme.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o filme formado é dividido por perfuração, corte transversal e/ou corte longitudinal em sistemas de aplicação individuais.

29. Processo para o tratamento de doenças e/ou distúrbios funcionais, que são atribuídos a uma deficiência de hormônio esteróide, caracterizado pelo fato de que em um primeiro estágio um sistema de aplicação em forma de filme, que contém pelo menos um hormônio esteróide, é aplicado na mucosa da cavidade bucal e em segundo estágio, que pelo menos um hormônio esteróide penetre por via transmucosal na circulação sanguínea.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide em um espaço de tempo de menos de 30 minutos após a aplicação do sistema de aplicação, penetra na mucosa da cavidade bucal, preferentemente em menos de 15 minutos, na circulação sanguínea.

RESUMO

Patente de Invenção: "**WAFER CONTENDO HORMÔNIOS ESTERÓIDES**".

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica na forma de um sistema em forma de filme para a administração transmuco-
5 sal de hormônios esteróides. É publicado um sistema de aplicação que se dissolve na cavidade bucal para hormônios esteróides, que libera com uma alta biodisponibilidade. O sistema de aplicação em forma de filme dissolve-se na cavidade bucal preferentemente em um espaço de tempo de menos de 30 minutos, sendo que o hormônio esteróide que sai do sistema de apli-
10 cação por via transmucosal para a circulação sangüínea leva a um rápido aumento da concentração no sangue. Com isso, pode ser obtido um máximo da concentração desse hormônio esteróide no sangue em um espaço de tempo de menos de 60 minutos após a aplicação.

Novo quadro reivindicatório (total de 28 reivindicações), incorporando as emendas às reivindicações conforme Relatório de Exame Preliminar.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal de um hormônio esteróide, compreendendo 0,01 a 50% em peso de um hormônio esteróide e 50 a 99,99% em peso de um excipiente,
5 caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide se apresenta dissolvido no excipiente.
2. Sistema de aplicação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o excipiente é selecionado do grupo consistindo em
10 celulose, derivados de celulose, poli-N-vinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila, amido, derivados de amido, gelatina, derivados de gelatina e combinações dos mesmos.
3. Sistema de aplicação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o excipiente é metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou
15 uma combinação dos mesmos.
4. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o excipiente é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).
5. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que contém adicionalmente
20 coadjuvantes líquidos, que são capazes, de dissolver o hormônio esteróide e formar uma segunda fase no excipiente.
6. Sistema de aplicação de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide se apresenta dissolvido no
25 coadjuvante líquido.
7. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que contém entre 2 e 15% em peso preferentemente entre 3 e 8% em peso e de modo particularmente preferido, 5% em peso de um hormônio esteróide.
8. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que possui uma área entre 1 e 10
30 cm², preferentemente uma área entre 5 e 8 cm² e de modo particularmente

preferido, uma área de 7 cm².

9. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que possui um peso superficial entre 50 e 250 g/m², preferentemente entre 100 e 150 g/m².

5 10. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que possui uma espessura entre 40 e 130 µm, preferentemente entre 50 e 100 µm.

11. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser mucoadesivo.

10 12. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de se dissolver em um espaço de tempo de menos de 30 minutos, preferentemente em um espaço de tempo de menos de 15 minutos na cavidade bucal.

15 13. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é um estrogênio, preferentemente etinilestradiol, uma progesterona, preferentemente drospirenona, dienogest, gestoden, levonorgestrel ou acetato de ciproterona, um androgênio, preferentemente testosterona, dihidrotestosterona, 7α-metil-19-nortestosterona (MENT), acetato de MENT-17, 7α-metil-
20 11β-flúor-19-nortestosterona (eF-MENT), mesterolona, metenolona, nandrolona, oxandrolona ou androstendiona, um corticosteróide, preferentemente hidrocortisona, acetato de hidrocortisona-21, metilprednisolonaceponato, prednisolona, deflazacort, álcool deflazacórtico, fluocortolona, hidrato de fluocortolona ou pivalato de fluocortolona-21 ou uma mistura desses hormônios
25 esteróides.

14. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide possui um valor log P na faixa de 1,0 - 4,3.

30 15. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é testosterona, 7α-metil-19-nortestosterona (MENT) ou 7α-metil-11-β-flúor-19-nortestosterona (eF-MENT).

16. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que contém adicionalmente pelo menos um coadjuvante do grupos dos flavorizantes, corantes, reforçadores de penetração, adoçantes, materiais de enchimento, plastificantes, promotores de dissolução, estabilizadores de pH, agentes de distensão.

17. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de liberar o hormônio esteróide contido no mesmo, em aplicação bucal, com uma biodisponibilidade de pelo menos 25%, preferentemente de pelo menos 50%.

18. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de liberar o hormônio esteróide contido no mesmo, em aplicação bucal, com uma biodisponibilidade entre 70 e 75%.

19. Uso de um hormônio esteróide para a fabricação de um medicamento na forma de um sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal para o tratamento de doenças e/ou distúrbios funcionais, que são atribuídos a uma deficiência de hormônio esteróide.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide trata-se de um estrogênio, de uma progesterona, de um androgênio, de um corticosteróide ou de uma mistura desses hormônios esteróides.

21. Uso de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que a doença e/ou o distúrbio funcional atribuído a uma deficiência de androgênio, trata-se de uma deficiência de androgênio, especialmente de uma deficiência de testosterona.

22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que em um espaço de tempo de menos de 60 minutos após a aplicação do medicamento, o hormônio esteróide alcança um máximo de concentração no sangue.

23. Uso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que em um espaço de tempo de menos de 30 minutos após a aplicação do medicamento, o hormônio esteróide alcança um máximo de concen-

tração no sangue.

24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é administrado com uma biodisponibilidade de pelo menos 25%, preferentemente de pelo menos 50%.

25. Processo para a produção de um sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal de um hormônio esteróide, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide na forma de uma solução é misturado em um solvente farmacologicamente inofensivo com uma mistura aquosa de um excipiente, a mistura formada nesse caso é aplicada como uma camada fina e secada mediante remoção do solvente e com formação de um filme.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o filme formado é dividido por perfuração, corte transversal e/ou corte longitudinal em sistemas de aplicação individuais.

27. Método para o tratamento de doenças e/ou distúrbios funcionais, que são atribuídos a uma deficiência de hormônio esteróide, caracterizado pelo fato de que em um primeiro estágio um sistema de aplicação em forma de filme, que contém pelo menos um hormônio esteróide, é aplicado na mucosa da cavidade bucal e em segundo estágio, que pelo menos um hormônio esteróide penetre por via transmucosal na circulação sanguínea.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide em um espaço de tempo de menos de 30 minutos após a aplicação do sistema de aplicação, penetra na mucosa da cavidade bucal, preferentemente em menos de 15 minutos, na circulação sanguínea.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SISTEMA DE APLICAÇÃO EM FORMA DE FILME PARA A ADMINISTRAÇÃO TRANSMUCOSAL DE UM HORMÔNIO ESTERÓIDE, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO E USO DE UM HORMÔNIO ESTERÓIDE".

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica na forma de um sistema em forma de filme para a administração transmucosal de hormônios esteróides.

 Diversas formas de administração foram descritas para hormônios esteróides. Além da aplicação oral usual, também estão à disposição
10 implantes, emplastos e géis. Essas formas de aplicação apontam para uma distribuição contínua de hormônios esteróides, efetuada de modo mais uniforme possível durante um espaço de tempo mais longo. No entanto, para diferentes aplicações seria desejável uma administração, que leve a um rápido aumento da concentração do hormônio esteróide no sangue. Por exemplo,
15 para restabelecer o estado fisiológico no caso de uma deficiência de testosterona no homem, deveria ser obtido um pico de concentração matutino. A hipótese para isso, seria uma rápida absorção do hormônio e uma alta biodisponibilidade, para obter em pouco tempo uma alta concentração de sangue.

 Uma rápida liberação de substâncias ativas pode ser obtida através de uma aplicação transmucosal. Para isso, são conhecidas formas de administração, que se decompõem em meio aquoso, por exemplo, na cavidade bucal. São conhecidos sistemas de aplicação bucais, tais como emplastos, comprimidos mastigáveis, goma de mascar, filmes e comprimidos fundentes.
20

 Particularmente, mencionam-se aqui sistemas em forma de filme, os chamados wafer (US 5.948.430). Após a aplicação de um wafer na cavidade bucal, a substância ativa é liberada no meio ambiente. Para obter um rápido aumento da concentração da substância ativa no sangue, depende particularmente da rápida reabsorção da substância ativa pela mucosa bucal. Uma má solubilidade ou reabsorção não pode ser eventualmente
25 compensada por um aumento do wafer, pois o tamanho do wafer é limitado pelo tamanho da cavidade bucal e wafer grossos só se decompõem muito lentamente.
30

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal de um hormônio esteróide, compreendendo 0,01 a 50% em peso de um hormônio esteróide e 50 a 99,99% em peso de um excipiente selecionado do grupo consistindo em celulose, derivados de celulose, poli-N-vinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila, amido, derivados de amido, gelatina, derivados de gelatina e combinações dos mesmos, em que o hormônio esteróide se apresenta dissolvido e que o dito sistema apresenta uma área entre 1 e 10 cm² e uma espessura entre 40 e 130 μm, caracterizado pelo fato de que libera o hormônio esteróide contido no mesmo, em aplicação bucal, com uma biodisponibilidade de pelo menos 50%.

2. Sistema de aplicação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o excipiente é metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou uma combinação dos mesmos.

3. Sistema de aplicação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que compreende 80 a 98% em peso do excipiente, particularmente um derivado de celulose.

4. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que contém adicionalmente adjuvantes líquidos, que são capazes de dissolver o hormônio esteróide e de formar uma segunda fase no excipiente.

5. Sistema de aplicação de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide se apresenta dissolvido no adjuvante líquido.

6. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que compreende entre 2 e 15% em peso, preferentemente entre 3 e 8% em peso, e de modo particularmente preferido, 5% em peso de um hormônio esteróide.

7. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que possui uma área entre en-

tre 5 e 8 cm², particularmente, uma área de 7 cm².

8. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que possui um peso superficial entre 50 e 250 g/m², preferentemente entre 100 e 150 g/m².

5 9. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que possui uma espessura entre 50 e 100 µm.

10. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é mucoadesivo.

10 11. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de se dissolver completamente em um espaço de tempo de menos de 30 minutos, preferentemente em um espaço de tempo de menos de 15 minutos, na cavidade bucal.

15 12. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é um estrogênio, preferentemente etinilestradiol, uma progesterona, preferentemente drospirenona, dienogest, gestoden, levonorgestrel ou acetato de ciproterona, um androgênio, preferentemente testosterona, dihidrotestosterona, 7α-metil-19-nortestosterona, 17-acetato de 7α-metil-19-nortestosterona, 7α-metil-11β-flúor-19-nortestosterona, mesterolona, metenolona, 20 nandrolona, oxandrolona ou androstendiona, um corticosteróide, preferentemente hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, metilprednisolonaceponato, prednisolona, deflazacort, álcool de deflazacort, fluocortolona, hidrato de fluocortolona ou 21-pivalato de fluocortolona ou uma mistura desses 25 hormônios esteróides.

13. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide possui um valor log P na faixa de 1,0 - 4,3.

30 14. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende 95% de hidroxipropilmetilcelulose e 5% de 7α-metil-19-nortestosterona ou 7α-metil-11β-flúor-19-nortestosterona.

15. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente pelo menos um flavorizante, corante, potencializador de penetração, adoçantes, materiais de enchimento, plastificantes, promotores de dissolução, estabilizadores de pH, agentes de distensão.

16. Sistema de aplicação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de liberar o hormônio esteróide contido no mesmo, em aplicação bucal, com uma biodisponibilidade entre 70 e 75%.

17. Uso de um hormônio esteróide caracterizado pelo fato de que é no tratamento de doenças ou distúrbios funcionais atribuído a deficiência de hormônios esteróides, em que o hormônio esteróide é formulado na forma de um sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal, o qual compreende 0,01 a 50% em peso de um hormônio esteróide e 50 a 99,99% em peso de um excipiente selecionado do grupo consistindo em celulose, derivados de celulose, poli-N-vinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila, amido, derivados de amido, gelatina, derivados de gelatina e combinações dos mesmos, em que o hormônio esteróide se apresenta dissolvido e que o dito sistema apresenta uma área entre 1 e 10 cm² e uma espessura entre 40 e 130 µm, o qual libera o hormônio esteróide contido no mesmo, em aplicação bucal, com uma biodisponibilidade de pelo menos 50%.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é formulado como um sistema de aplicação mocoadesivo na forma de filme.

19. Uso de acordo com a reivindicação 17 ou 18, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é formulado como um sistema de aplicação para ser administrado uma vez ao dia.

20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide trata-se de um estrogênio, de uma progesterona, de um androgênio, de um corticosteróide ou de uma mistura desses hormônios esteróides.

21. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a

20, caracterizado pelo fato de que a doença e/ou o distúrbio funcional atribuído a uma deficiência de androgênio, trata-se de uma deficiência de androgênio, especialmente de uma deficiência de testosterona.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo
5 fato de que é indicado para o tratamento de desconforto hipogonadal em homens.

23. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que é para restabelecer o ritmo androgênico circadiano em homens idosos.

10 24. Processo para a produção de um sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal de um hormônio esteróide, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide na forma de uma solução é misturado em um solvente farmacologicamente inofensivo com uma
15 mistura aquosa de um excipiente, a mistura formada nesse caso é aplicada como uma camada fina e secada mediante remoção do solvente e com formação de um filme, em que o hormônio esteróide está dissolvido no excipiente.

25. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o filme formado é dividido por perfuração, corte transversal e/ou corte longitudinal em sistemas de aplicação individuais.

20 26. Uso de um hormônio esteróide, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento no tratamento de doenças ou distúrbios funcionais atribuído a deficiência de hormônios esteróides, em que o hormônio esteróide é formulado na forma de um sistema de aplicação em forma de filme para a administração transmucosal, o qual compreende 0,01
25 a 50% em peso de um hormônio esteróide e 50 a 99,99% em peso de um excipiente selecionado do grupo consistindo em celulose, derivados de celulose, poli-N-vinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila, amido, derivados de amido, gelatina, derivados de gelatina e combinações dos mesmos, em que o hormônio esteróide se apresenta dissolvido e que o
30 dito sistema apresenta uma área entre 1 e 10 cm² e uma espessura entre 40 e 130 µm, o qual libera o hormônio esteróide contido no mesmo, em aplicação bucal, com uma biodisponibilidade de pelo menos 50%.

RESUMO

Patente de Invenção: **"SISTEMA DE APLICAÇÃO EM FORMA DE FILME PARA A ADMINISTRAÇÃO TRANSMUCOSAL DE UM HORMÔNIO ESTERÓIDE, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO E USO DE UM HORMÔNIO ESTERÓIDE"**.

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica na forma de um sistema em forma de filme para a administração transmucosal de hormônios esteróides. É publicado um sistema de aplicação que se dissolve na cavidade bucal para hormônios esteróides, que libera com uma alta biodisponibilidade. O sistema de aplicação em forma de filme dissolve-se na cavidade bucal preferentemente em um espaço de tempo de menos de 30 minutos, sendo que o hormônio esteróide que sai do sistema de aplicação por via transmucosal para a circulação sangüínea leva a um rápido aumento da concentração no sangue. Com isso, pode ser obtido um máximo da concentração desse hormônio esteróide no sangue em um espaço de tempo de menos de 60 minutos após a aplicação.