



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

(11) PI 0014979-9 B1

(22) Data do Depósito: 24/10/2000

(45) Data de Concessão: 02/08/2016



* B R F I O 1 4 9 7 9 B 1 *

(54) Título: COMPOSIÇÃO HORMONAL E SUA UTILIZAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/57; A61P 5/30

(30) Prioridade Unionista: 25/10/1999 FR PCT/FR99/02588

(73) Titular(es): LABORATOIRE THERAMEX

(72) Inventor(es): JACQUES PARIS, JEAN-LOUIS THOMAS

"COMPOSIÇÃO HORMONAL E SUA UTILIZAÇÃO"

A presente invenção se refere ao campo da química terapêutica e, mais particularmente, ao campo da técnica farmacêutica.

5 Tem mais precisamente por objeto composições farmacêuticas formadas por uma associação estroprogestativa com vistas à correção de carências estrogênicas em mulheres, quaisquer que sejam suas origens, e, mais particularmente, em mulheres na menopausa.

10 Tem por objeto, em particular, uma associação estroprogestativa, caracterizada pelo fato de ser constituída por unidades de dosagem incluindo uma combinação de um progestativo e um estrogênio, os dois componentes estando simultaneamente presentes em cada dosagem medicamentosa.

15 Tem por objeto, especificamente, composições farmacêuticas destinadas ao tratamento hormonal substitutivo da menopausa, incluindo como princípio ativo um agente progestativo escolhido no nomegestrol e seus ésteres e um agente estrogênico escolhido no estradiol e seus ésteres e os es-
20 trogênios conjugados eqüinos.

Essa associação se destina à administração por via oral, de maneira contínua ou descontínua.

Como se sabe, a expectativa de vida das mulheres passou, em menos de um século, de 50 para 80 anos, ao passo
25 que a idade média do início da menopausa permaneceu inalterada. Assim, as mulheres passam quase um terço de sua vida em estado de carência estrogênica, que dá origem a um aumento do risco de osteoporose e de doenças cardiovasculares. O

tratamento substitutivo da menopausa tornou-se, portanto, muito comum. É administrado por via oral ou, pelo menos para seu componente estrogênico, por via percutânea. Todavia, sua observância parece melhor quando o tratamento é administrado
5 por via oral (Ettinger et al., 1998).

O tratamento substitutivo seqüencial da menopausa cura a sintomatologia climatérica. Previne a osteoporose e o surgimento de doenças cardiovasculares. Cria ciclos artificiais que são seguidos por uma hemorragia de privação. Esse
10 esquema terapêutico é particularmente conveniente para mulheres cuja menopausa é recente, mas nem sempre é bem aceito a longo prazo, o que explica em parte a observância medíocre do tratamento (Drapier Faure E.; Gynécologie, 1992, 43: 271 - 280).

15 Para aliviar esse inconveniente, foram aperfeiçoadas associações combinadas, em que os dois componentes são tomados simultaneamente, de maneira contínua ou descontínua, o progestativo apresentando o efeito de se opor permanentemente à ação proliferativa do estrogênio sobre o endométrio,
20 provocando uma atrofia do endométrio e, conseqüentemente, a ausência de hemorragia de privação (Hargrove J. T., Maxson W. S., Wentz A. C., Burnett L. S. Obstet. Gynecol., 1989, 73: 606 - 612). De fato, nessas condições, é grande a atrofia endometrial (Wolfe et Plunkett, 1994; Piegsa et al.,
25 1997; Affinito et al., 1998), não é hiperplasia endometrial (Stadberg et al., 1996) e a freqüência de sangramentos é pequena e diminui com o tempo (Piegsa et al., 1997; Carranza-Lira, 1998; Ettinger et al., 1998). Com esse tipo de trata-

mento, a observância, de maneira geral, é boa (Eiken et Kulthoff, 1995; Doren et al., 1996) e melhor do que com um tratamento seqüencial (Eiken et al., 1996). A qualidade de vida também parece melhorar (Ulrich et al., 1997). Também se sabe
5 que esse tipo de tratamento protege a massa óssea (Eiken et al., 1996; Eiken et al., 1997; Hart et al., 1998; Recker et al., 1999).

Esse esquema "sem regras" é mais particularmente conveniente para mulheres cuja menopausa já seja antiga. Po-
10 de ser prescrito como substituto às associações seqüenciais, para melhorar a observância a longo prazo do tratamento hormonal substitutivo da menopausa.

Durante os tratamento seqüenciais, a dose de progestativo escolhida é aquela que gera a longo prazo menos de
15 1% de hiperplasia endometrial quando o progestativo é administrado de maneira descontínua, mais de 10 dias por ciclo, em mulheres na menopausa sob estrogênio-terapia substitutiva (Whitehead et coll., J. Reprod. Med., 1982, 27: 539 - 548, Paterson et coll., Br. Med. J., 1980, 22 de março: 822 -
20 824).

A dose de progestativo a ser utilizada em um tratamento substitutivo combinado é em geral deduzida da que é habitualmente prescrita nos esquemas seqüenciais. É o exemplo da progesterona micronizada, da diidrogesterona (Fox H.,
25 Baak J., Van de Weijer P., Al-azzawi E., Paterson M., Johnson A., Michell G., Barlow D., Francis R., 7º Congresso Internacial Sobre Menopausa, Estocolmo, 20 - 24 de junho de 1993, abstr. 119) e do acetato de medroxiprogesterona (Boca-

nera R., Bem J., Cofone M., Guinle I., Mailand D., Sosa M., Poudes G., Roberti A., Biso T., Ezpeleta D., Puche R., Tozzini R., 7° Congresso Internacial Sobre Menopausa, Estocolmo, 20 - 24 de junho de 1993, abstr. 40), que foram respectivamente utilizados a uma posologia de 100, 10 e 5 mg/dia, com resultados encorajadores nos planos clínico e endometrial.

O tratamento combinado é o mais freqüentemente utilizado de maneira contínua, isto é, sem interrupção. Alguns, todavia, são partidários da utilização de maneira intermitente, por exemplo, 25 dias por mês (Birkauser M. et al.; Substitution hormonale: une indication bien posée et des schémas de traitement individuels sont déterminants pour le succès du traitement, Méd. et Hyg., 1995, 53: 1770 - 1773). A interrupção terapêutica tem por finalidade fazer desaparecer a inibição exercida pelo progestativo sobre a síntese de receptores de estradiol e da progesterona e evitar, portanto, a diminuição da receptividade dos tecidos hormônio-dependentes.

O progestativo utilizado de acordo com a presente invenção é o nomegestrol ou um de seus ésteres, particularmente o acetato de nomegestrol. O acetato de nomegestrol é um progestativo poderoso, ativo por via oral e que tem um perfil farmacológico original:

- inversamente aos derivados de 19-nortestosterona, o acetato de nomegestrol não manifesta nenhuma atividade androgênica e estrogênica residual;

- como os derivados da 17-alfa-hidroxiprogesterona, apresenta um perfil farmacológico puro,

mas, inversamente a estes, tem um potente efeito antigona-
drotrópico.

Pertence à categoria dos progestativos qualifica-
dos de híbridos (Oettel et al., 1999), que não apresentam
5 efeitos metabólicos prejudiciais devido à ausência de função
17-alfa-etinil, e que combinam as vantagens dos derivados da
progesterona com as dos derivados mais modernos da 19-
nortestosterona.

Sua utilização em administração seqüencial durante
10 a menopausa a uma dose de 5 mg/dia, 12 dias por ciclo, em
associação com diferentes tipos de estrogênios, permite pre-
venir a hiperplasia endometrial, conforme demonstra um estu-
do multicêntrico com 150 mulheres durante 1 ano (Thomas J.
L., Bernard A. M., Denis C., 7° Congresso Internacial Sobre
15 Menopausa, Estocolmo, 20 - 24 de junho de 1993, abstr. 372).

A ausência de hiperplasia foi confirmada em um es-
tado em que o acetato de nomegestrol foi administrado à mes-
ma dose, 14 dias por ciclo, a mulheres tratadas com estra-
diol percutâneo (Bernard A. M. et al., Comparative evaluati-
20 on of two percutaneous estradiol gels in combination with
nomegestrol acetate in hormone replacement therapy. XIV Con-
gresso Mundial de Ginecologia e Obstetrícia, FIGO, Montréal,
24 - 30 de setembro de 1994). Essa utilização, objeto da pa-
tente francesa n.º 2.737.411, em nome da Sociedade Requeren-
25 te, reivindica uma faixa de doses entre 1,5 e 6 mg, de pre-
ferência entre 2,5 e 5 mg.

O estrogênio utilizado é o estradiol, livre ou es-
terificado, e particularmente o valerato de estradiol, ou

estrogênios conjugados eqüinos, que se apresenta como uma formulação ativa por via oral. Demonstrou-se que uma dose de estradiol compreendida entre 1 e 2 mg/dia permitia combater a hipoestrogenemia presente em mulheres na menopausa.

5 O acetato de nomegestrol e o estradiol livre ou esterificado, ou os estrogênios conjugados eqüinos, são administrados sob uma das formas que permitam a administração por via oral: células, cápsulas, pílulas, saches de pó, comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e outras.

10 A presente invenção se caracteriza pelo fato de constituir uma nova associação estroprogestativa, ativa por via oral, administrada de maneira combinada. A presente invenção também tem por objeto a utilização de composições de acordo com a invenção na correção das carências estrogênicas, na prevenção da osteoporose e de doenças cardiovasculares em mulheres na menopausa.

A presente invenção também é definida pelo:

a) fato de tratar-se de uma associação estroprogestativa diferente das anteriormente descritas para o mesmo tipo de indicações.

Algumas patentes reivindicam a utilização de combinações estroprogestativas de maneira contínua para o tratamento substitutivo da menopausa. É o caso, por exemplo, das patentes norte-americana n.º 5.108.995 ou européia n.º 309.263. Entretanto, de maneira evidente, essas patentes reivindicam tratamentos multi-seqüenciais com alterações das doses dos princípios ativos. Este também é o caso das patentes depositadas nos Estados Unidos (US 4820831 A) e na Euro-

pa (EP 136 011) em nome de Plunkett. Essas patentes reivindicam o uso de vários estrogênios e vários progestativos no tratamento substitutivo da menopausa. Parece, entretanto, que essas reivindicações não cobrem o uso de todos os progestativos, por um lado, por razões científicas e, por outro lado, por razões científicas e jurídicas relacionadas à formulação das reivindicações dessas duas patentes:

1) a utilização de vários progestativos se baseia em equivalências com um deles, no caso o levonorgestrel. Essa abordagem não parece ser aceita, pois os diferentes progestativos se caracterizam por perfis farmacológicos muito diferentes, e não é possível deduzir as doses a serem utilizadas por um sistema de equivalência simples e único. Essa impossibilidade se torna evidente se se consideram as faixas de doses ativas de diferentes progestativos propostas em 3 patentes diferentes (tabela 1).

Constata-se que o limite inferior para os diferentes progestativos varia em uma razão de 2,4 para 50, ao passo que a dose superior varia em uma razão de 1 para 50. Portanto, para indicações do mesmo tipo, as faixas de doses variam de uma patente para outra de maneira considerável, o que mostra que o sistema de equivalência não confere credibilidade às relações que poderiam ser estabelecidas entre progestativos.

2) Além disso, pode-se legitimamente pensar que as doses reivindicadas deveriam estar baseadas em dados de farmacologia clínica e/ou de clínica previamente publicados e comumente admitidos. Ora, se se consideram as doses defini-

das nas patentes de Plunkett, observa-se facilmente que, na maior parte dos casos, as doses ativas já publicadas há muito tempo, isto é, antes que essas patentes fossem depositadas (Neumann, 1977) ou em data mais recente (Kuhl, 1996),
 5 são muito coerentes, mas raramente estão compreendidas nas faixas de doses reivindicadas nas patentes em nome de Plunkett (tabela 2).

Essa constatação também é válida se se leva em conta, em vez das doses ativas anteriores, a razão entre as
 10 doses ativas tomando-se como referência (= 1) o norgestrel (tabela 3).

TABELA n.º 1

Doses ($\mu\text{g}/\text{d}$) dos diferentes progestativos reivindicados de acordo com as patentes

PROGESTATIVO	PATENTE	DOSE ($\mu\text{g}/\text{d}$)	
		Min	Max
Levonorgestrel	WO 95/17194	60	125
Levonorgestrel	EP 025607 A1	25	100
Levonorgestrel	Plunkett	25	75
Gestodene	WO 95/17194	50	75
Gestodene	EP 025607 A1	10	70
Desogestrel	WO 95/17194	60	150
Desogestrel	EP 025607 A1	25	100
3 cetodesogestrel	WO 95/17194	60	150
3 cetodesogestrel	EP 025607 A1	25	100
Norestisterona	WO 95/17194	350	750
Norestisterona	EP 025607 A1	85	350

Norestisterona	Plunkett	150	1.000
Acetato de noretisterona	Plunkett	100	1.000
Norgestimato	WO 95/17194	200	300
Norgestrel	Plunkett	50	150
Diacetato de etinodiol	Plunkett	100	1.000
Diidrogesterona	Plunkett	5.000	30.000
MPA	Plunkett	1.000	15.000
Noretinodrel	Plunkett	200	5.000
Alilestrenol	Plunkett	1.000	10.000
Linestrenol	Plunkett	100	2.000
Acetato de quingestanol	Plunkett	50	1.000
Medrogestona	Plunkett	1.000	10.000
Norgestrienona	Plunkett	20	200
Dimetisterona	Plunkett	500	15.000
Etisterona	Plunkett	1.000	25.000
Acetato de ciproterona	Plunkett	100	10.000
Acetato de ciproterona	WO 95/17194	100	200

TABELA n.º 2

Doses de cada progestativo de acordo com as diferentes fontes bibliográficas

	Patente US 4826831		PUBLICAÇÃO DE NEUMANN				KUHLE	
	Min	Max	Endo (1)	Mestrua - ção (2)	Ovul. (3)	Contra - cep. (4)	Endo (1)	Ovul. (3)
Levonorgestrel	25	75					400	60
Norgestrel	50	150	1200	2000	100	250		
Noretisterona	150	1000	12500	5000	800	1000	10000	400
Acetato de noretisterona	100	1000	4500		800	1000		
Diacetato de etinodiol	100	1000						
Didrogesterona	5000	30000						
MPA	1000	15000	5500					
Noretinodrel	200	5000	1000					
Alllestrenol	1000	10000	1750					
Linestrenol	100	2000	5000					
Acetato de quingestanol	50	1000						
Medrogestona	1000	10000						
Norgestrienona	20	200						
Dimetisterona	500	15000						
Eflisterona	1000	25000						
Acetato de CIP	100	10000	1000		1000	2000	2000	

Os casos com sombreado cinza correspondem a doses ativas fora da faixa de doses reivindicadas nas patentes "Plunkett". Dose necessária (µg/d) para se obter a transformação do endométrio 1, para se obter um atraso do aparecimento de regras adequado 2, para inibir a ovulação 3, para ter um efeito contraceptivo 4.

TABELA n.º 3: Razões de doses de cada progestativo de acordo com as diferentes fontes bibliográficas

O progestativo de referência é o norgestrel (= 1)

	Razão da Patente US 4826831		NEUMANN			
	Min	Max	Endométrio (1)	Ovulação (3)	Menstruação (2)	Contracep. (4)
Levonorgestrel	0,5	0,5				
Norgestrel	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Norelgestrona	3,0	6,7	10,4	8,0	2,5	4,0
Acetato de noretisterona	2,0	6,7	3,8	8,0		4,0
Diacetato de etinodiol	2,0	6,7				
Didrogesterona	100,0	200,0				
MPA	20,0	100,0	4,6		12,5	20,0
Noretinodrel	4,0	33,3	8,3	60,0	3,8	10,0
Allestrenol	20,0	66,7	1,5			
Linestrenol	2,0	13,3	4,2			10,0
Acetato de quingestanol	1,0	6,7				
Medrogestona	20,0	66,7				
Norgestrienona	0,4	1,3				
Dimetisterona	10,0	100,0				
Etisterona	20,0	166,7				
Acetato de CTP	2,0	66,7	0,8	10,0		8,0

Os casos com sombreado cinza correspondem a doses ativas fora da faixa de razões reivindicadas nas patentes norte-americana e europeia em nome de Plunkett acima citadas. (1), (2), (3), (4): ver tabela 2.

Razões relacionadas às reivindicações

1) Na patente norte-americana citada, as reivindicações 1 e 2 se referem ao tratamento contínuo; os únicos progestativos reivindicados são o dl-norgestrel e o levonorgestrel. As reivindicações seguintes se refere ao tratamento descontínuo pluri-sequencial, isto é, a um esquema terapêutico diferente do proposto no presente pedido de patente. Para esse último tipo de regime terapêutico, os progestativos reivindicados são mais numerosos, mas sua relação é precisa e limitada, conforme se depreende da redação do tipo Markush das reivindicações, e não inclui o nomegestrol e seus ésteres.

2) A patente européia reivindica apenas o tratamento combinado contínuo; os estrogênios e os progestativos reivindicados são relacionados em tabelas presentes no corpo do texto e referidas nas reivindicações. Aqui o nomegestrol e seus ésteres também não figuram na relação de progestativos que podem ser utilizados. Ora, o acetato de nomegestrol se caracteriza por um efeito progestativo potente, uma ausência de efeitos androgênicos e estrogênicos residuais, assim como por uma potente capacidade antiestrogênica, que se traduz no nível do endométrio por uma forte atividade anti-mitótica e, em consequência, um forte efeito atrofiante. Devido a isso, não pode ser assimilado aos outros progestativos, e conceber uma correspondência de doses com relação a outro progestativo tomado como referência só pode ser errônea. Além disso, o acetato de nomegestrol se caracteriza por uma tolerância muito boa; não há nenhuma ação sobre o perfil

dos lipídios, a tolerância aos glicídios, a pressão arterial e os fatores de coagulação, mesmo quando é utilizado a doses mais altas que as descritas no presente pedido de patente e para tratamentos de longa duração (Basdevant et al., 1997).
5 Esse aspecto é muito importante, pois o objetivo que consiste em utilizar o tratamento substitutivo menos tóxico possível empregando as doses mais baixas possíveis é comum a todos os terapeutas. Além disso, o acetato de nomegestrol se distingue de vários derivados de 19-nortestosterona citados
10 nas patentes de Plunkett, que são progestativos que apresentam efeitos androgênicos e estrogênicos que podem ter consequências no nível do endométrio e que também têm efeitos metabólicos prejudiciais.

Pelas mesmas razões acima apresentadas, nenhuma
15 das várias publicações relativas ao tratamento combinado contínuo da menopausa pode afetar a presente invenção, pois nenhuma dessas publicações trata de uma associação de acetato de nomegestrol com um estrogênio. É, por exemplo, o caso de associações de estradiol e acetato de noretisterona
20 (Stadberg et al., 1996; Doren et Schneider, 1996; Doren et al., 1997; Eiken et al., 1997; Piegsa et al., 1997; Hart et al., 1998), de estradiol e medrogestona (Affinito et al., 1998), estradiol e norgestrel (Wolfe et Plunkett, 1994), de valerianato de estradiol e acetato de clormadinona (Rauch et
25 Taubert, 1993), de estrogênios conjugados eqüinos com acetato de medroxiprogesterona (Reubinoff et al., 1995; Wolfe et Juff, 1995; Mizunuma et al., 1997) ou medrogestona (Recker et al., 1999).

b) pelo fato de tratar-se de uma associação estro-progestativa que se diferencia da associação anteriormente patenteada pela Sociedade Requerente.

• De fato, a patente francesa n.º 2.754.179, em nome da Sociedade Requerente, reivindicava uma associação de estradiol e acetato de nomegestrol para o tratamento substitutivo combinado da menopausa. A faixa de doses reivindicada com base na experiência anterior do acetato de nomegestrol no tratamento seqüencial ia de 1,5 a 3,75 mg e se situava, de preferência, em 2,5 mg. Os ensaios clínicos em grande escala mostraram que, de maneira inesperada, doses muito inferiores de acetato de nomegestrol, particularmente de 0,325 a 1,25 mg, eram capazes de assegurar a atrofia endometrial e um controle muito bom dos sangramentos. Essa observação é importante, pois permite diminuir muito as doses de acetato de nomegestrol e, portanto, poder utilizá-lo com uma segurança de emprego ainda maior.

As doses de estradiol reivindicadas nessa patente iam de 0,5 a 3 mg. As mesmas doses de estradiol são utilizadas aqui, mas a razão de estrogênio/progestativo se encontra sensivelmente modificada: 1:5, em vez de 6:1.

c) processo de fabricação das formas farmacêuticas adequadas.

A invenção se refere a um processo de fabricação que permite reunir em uma mesma forma farmacêutica os dois princípios ativos.

As composições de acordo com a invenção, à base de acetato de nomegestrol e estradiol livre ou esterificado, ou

de estrogênios conjugados eqüinos, são administradas de maneira contínua ou intermitente (de 21 a 28 dias por mês).

De acordo com um modo de execução particular da invenção, as composições contêm uma quantidade de acetato de nomegestrol que vai de 0,3 a 1,5 mg e uma quantidade de estradiol livre ou esterificado, ou de estrogênios conjugados eqüinos, que vai de 0,3 a 3 mg. De preferência, as formulações ótimas contêm de 0,625 a 1,25 mg de acetato de nomegestrol associado a 0,5 a 1,5 mg de estradiol livre ou 1,5 a 2 mg de éster de estradiol ou 0,312 a 0,625 mg de estrogênios conjugados eqüinos, para dosagem diária.

Esse modo de administração combinada é indicado para mulheres na menopausa, natural ou cirúrgica; a combinação estroprogestativa se destina a compensar os problemas funcionais acarretados pela hipoestrogenemia da menopausa, mantendo uma atrofia do endométrio e evitando, na maioria delas, o aparecimento de hemorragia de privação.

A presente invenção também tem por objeto um processo de obtenção de novas composições farmacêuticas, que consiste em misturar os princípios ativos acetato de nomegestrol e estradiol livre ou esterificado, ou estrogênios conjugados eqüinos, com um ou mais excipientes ou veículos inertes, não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis.

Entre os excipientes, podem-se citar os agentes aglutinantes e solubilizantes, os agentes de compressão, os agentes de desintegração e os agentes de deslizamento.

Pode-se submeter essa mistura a uma compressão direta ou em várias etapas, para formar comprimidos, que podem

ter sua superfície protegida, caso desejado, por formação de película, revestimento ou formação de drágea. A produção de comprimidos por compressão direta permite reduzir ao máxima a proporção de agentes de diluição, de agentes aglutinantes, de agentes de desintegração e de agentes de deslizamento.

A produção de células pode ser feita misturando-se os princípios ativos a um diluente inerte e a um agente de deslizamento.

Os comprimidos incluem, em particular, agentes de diluição de massa, como lactose, sorbitol para compressão direta, comercializado sob a denominação NEOSORB 60, Palatinate, que é a marca registrada para designar uma mistura equimolar de isômero de [D]-glicopiranosido-1,6-manitol e [D]-glicopiranosido-1,6-glucitol cristalizada com dois moles de água, manitol, sorbitol ou a mistura de lactose/PVP vendida sob a denominação Ludipress.

Os agentes aglutinantes de compressão são, em geral, celulosas microcristalinas, com as vendidas sob a denominação AVICEL PH 101 ou AVICEL PH 102.

A polivinilpirrolidona também desempenha uma importante função e facilita a aglomeração dos pós e a compressibilidade da massa. Utilizam-se, com essa finalidade, polivinilpirrolidonas de pesos moleculares compreendidos entre 10.000 e 30.000, como a Povidone, Kollidon de qualidade compreendida entre 12 e 30.

A mistura também contém agentes de deslizamento ou antieletrostáticos, que evitam que o pó se aglomere nas tremonhas de alimentação. Podem-se citar, com relação a isso,

as sílicas coloidais vendidas sob a denominação AEROSIL 100 ou AEROSIL 200.

A mistura também contém agentes de desintegração que permitem uma desintegração ou um descamação de acordo com as normas farmacêuticas. Podem-se citar como agentes de desintegração utilizáveis os polímeros de vinilpirrolidonas reticulados, como os vendidos sob as denominações Polyplandone ou Polyclar AT, os carboximetilamidos, como os vendidos sob as denominações Amijel ou Explotab, as carboximetilceluloses reticuladas, como o composto vendido sob a denominação AC-DI-SOL.

Além disso, a preparação contém agentes de lubrificação que facilitam a compressão e a ejeção do comprimido das máquinas de comprimir. Podem-se citar como agentes de lubrificação o palmitoestearato de glicerol vendido sob a denominação Précirol, o estearato de magnésio, o ácido esteárico ou o talco.

Após a compressão, os comprimidos podem ser revestidos para assegurar sua conservação ou facilitar sua deglutição.

Os agentes de revestimento são celulósicos, como o ftalato de celulose (Sepifilm, Pharmacoat), polivinílicos do tipo OPADRY PVA ou Sepifilm ECL, ou sacarósicos, como o açúcar para formação de drágeas do tipo Sepisperse DR, AS, AP, ou K (coloridos).

Os comprimidos revestidos ou não podem, além disso, ter sua superfície ou sua massa colorida, por corantes

minerais, vegetais ou sintéticos (por exemplo, verniz de amarelo de quinoleína, ou E 104 ou óxidos de ferro).

As proporções dos diferentes constituintes variam de acordo com a natureza do comprimido a ser preparado.

5 Os agentes de diluição variam de 20 a 75% da massa total, os agentes de deslizamento, de 0,1 a 2% da massa total, os agentes aglutinantes de compressão variam de 2 a 20%, a polivinilpirrolidona, de 0,5 a 15%, os agentes de desintegração variam de 2 a 5,5% para a polivinilpirrolidona
10 reticulada ou para o carboximetilamido, de 2,0 a 3,0% para a croscarmelose.

As quantidades de agentes de lubrificação variam em função da natureza do agente de 0,1 a 3,0%.

As composições de acordo com a invenção se destinam a administração uma vez ao dia. Entretanto, em função de
15 necessidades terapêuticas, a administração pode ser dividida (duas vezes ao dia) ou, ao contrário, renovada (dois comprimidos por dia).

Os exemplos a seguir ilustram a invenção. Não devem limitá-la de maneira alguma.
20

EXEMPLO II: exemplos de formulações

A associação de acetato de nomegestrol e estradiol é apresentada sob forma de comprimidos nus ou com películas.

Pode-se submeter a mistura de ingredientes a uma
25 compressão direta, ou realizar previamente uma pré-mistura de estradiol, depois incorporar o acetato de nomegestrol e o restante dos excipientes sob forma seca. A pré-mistura de estradiol é fabricada por dissolução do estradiol em uma so-

lução alcoólica de celulose microcristalina, PVP e lactose, depois secagem, trituração e calibragem. Esse processo é vantajoso, pois os comprimidos fabricados a partir de uma pré-mistura de estradiol apresentam um perfil de dissolução do estradiol sensivelmente melhor com relação aos fabricados por compressão direta.

A mistura final pode conter de 1,5 a 5% de estradiol na povidona (5 a 25%), celulose microcristalina (5 a 15%) e lactose (q.s.p. 100%). Pode ser vantajoso introduzir um agente antioxidante, por exemplo, alfa-tocoferol ou ácido ascórbico, durante a fabricação da pré-mistura.

Pode-se citar como exemplo de pré-mistura:

FORMULAÇÕES	em mg/1 comprimido	em %
Estradiol	1,50	1,82
PVP K25	13,50	16,36
Lactose 8195	60,00	72,73
Celulose microcristalina	7,50	9,09
Total seco	82,50	100,00

Essa pré-mistura é introduzida na mistura final, para se obter um comprimido por compressão direta.

Os comprimidos acabados, nus, apresentam, em geral, de 60 a 200 mg e têm a seguinte fórmula global:

FORMULAÇÕES DE COMPRIMIDOS NUS

Composição

em mg/comprimido

- Estradiol (pré-mistura q.s.p.) 0,3 a 3,0
- Acetato de nomegestrol 0,300 a 1,500

- Sílica coloidal	0,400 a 2,000
- Crospovidona	2,500 a 4,000
- Lactose	60,000 a 80,000
- Celulose	10,000 a 25,000
- Ácido esteárico	0,900 a 3,00
- Talco	0,450 a 1,500

A título de exemplo, podem-se citar comprimidos pesando 185 mg, com a seguinte fórmula:

Exemplo de formulações (FU = formulação unitária)
de comprimidos de 185 mg

FORMULAÇÕES	FU mg/1 cp 185 mg	FU %
Estradiol	1,500	0,811
Acetato de nomegestrol	0,625	0,338
Lactose	131,790	71,238
Celulose (Avicel PH 101)	27,810	15,032
Povidona (K25)	13,500	7,297
Precirol AT05	2,780	1,503
Sílica coloidal (Aerosil 200)	1,000	0,540
Crospovidona (Polyplasdone XL) ²	6,000	3,243
TOTAL	185,00	100,00

5 Exemplo de formulações (FU = formulação unitária)
de comprimidos de 185 mg

FORMULAÇÕES	FU mg/1 cp 185 mg	FU %
Estradiol	0,500	0,270
Acetato de nomegestrol	0,625	0,339
Lactose	136,787	73,934

Celulose (Avicel PH 101)	32,813	17,736
Povidona (K25)	4,500	2,432
Precirol AT05	2,775	1,500
Sílica coloidal (Aerosil 200)	1,000	0,540
Crospovidona (Polyplasdone XL)	6,000	3,243
TOTAL	185,00	100,00

Exemplo de formulações (FU = formulação unitária)

de comprimidos de 120 mg

FORMULAÇÕES	FU mg/1 cp 120 mg	FU %
Estradiol	1,500	1,250
Acetato de nomegestrol	1,250	1,042
Lactose	84,000	70,000
Celulose (Avicel PH 101)	11,250	9,375
Povidona (K25)	13,500	11,250
Sílica coloidal (Aerosil 200)	1,000	0,833
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	2,500
Estearato de magnésio	1,000	0,833
Talco	1,000	0,833
Ácido esteárico AC/50VG	2,500	2,083
TOTAL	120,00	100,00

Exemplo de formulações (FU = formulação unitária)

de comprimidos de 120 mg

FORMULAÇÕES	FU mg/1 cp 120 mg	FU %
Estradiol	0,500	0,417
Acetato de nomegestrol	0,625	0,521
Lactose	89,000	74,167

Celulose (Avicel PH 101)	16,875	14,062
Povidona (K25)	4,500	3,750
Sílica coloidal (Aerosil 200)	1,000	0,833
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	2,500
Estearato de magnésio (vegetal)	1,000	0,833
Talco	1,000	0,833
Ácido esteárico AC/50VG (vegetal)	2,500	2,083
TOTAL	120,00	100,00

Exemplo de formulações (FU = formulação unitária)

de comprimidos de 80 mg

FORMULAÇÕES	FU mg/1 cp 80 mg	FU %
Estradiol	0,500	0,625
Acetato de nomegestrol	0,625	0,781
Kollidon 25	4,500	5,625
Lactose M	59,735	74,669
Celulose (Avicel PH 101)	12,000	15,000
Crospovidona (Polyplasdone XL)	0,800	1,000
Talco	0,700	0,875
Sílica coloidal (Aerosil 200)	0,440	0,550
Estearato de magnésio (vegetal)	0,700	0,875
TOTAL	80,00	100,00

Exemplo de formulações (FU = formulação unitária)

de comprimidos de 80 mg

FORMULAÇÕES	FU mg/1 cp 80 mg	FU %
Estradiol	1,000	1,250
Acetato de nomegestrol	1,250	1,563

Kollidon 25	9,000	11,250
Lactose M	54,110	67,637
Celulose (Avicel PH 101)	12,000	15,000
Crospovidona (Polyplasdona XL)	0,800	1,000
Talco	0,700	0,875
Sílica coloidal (Aerosil 200)	0,440	0,550
Estearato de magnésio (vegetal)	0,700	0,875
TOTAL	80,00	100,00

Esses comprimidos podem receber películas com, por exemplo:

- agentes de formação de película à base de álcool polivinílico do tipo OPADRY PVA "barreira de umidade" (álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco purificado, lecitina, goma xantano, pigmentos, vernizes), ou

- agentes de formação de película à base de celulose do tipo SEPIFILM L.P. [H.P.M.C. (hidroxipropilmetilcelulose)], celulose microcristalina, ácido esteárico, pigmentos, vernizes).

EXEMPLO II

Dissociação dos efeitos antimitóticos e de diferenciação do acetato de nomegestrol sobre a célula endometrial

Mulheres na menopausa, natural ou cirúrgica, foram submetidas a um tratamento estroprogestativo seqüencial. Receberam de D1 a D12 30 µg de etinil estradiol, depois, do 13° ao 22° dia, a mesma dose de etinil estradiol associada a

diferentes doses de acetato de nomegestrol ou de acetato de clormadinona. As doses foram as seguintes:

Acetato de nomegestrol em mg:	0,1	0,25	0,5	1		2,5	5	e 10
Acetato de clormadinona em mg:	0,1		0,5	1	2		5	e 10

O número de mulheres estava compreendido entre 2 e 11 segundo os grupos.

5 Houve, em seguida, uma pausa terapêutica de 7 dias, seguida por um 2º ciclo de tratamento.

Os parâmetros levados em conta foram:

- o atraso das regras após a interrupção do tratamento após o 1º e o 2º ciclos de tratamento;
- 10 - o aspecto histológico do endométrio recuperado durante uma biópsia realizada entre o 17º e o 20º dias do segundo ciclo.

Os resultados mostram que:

- . o atraso no aparecimento das regras é função da dose e similar para os 2 produtos. A dose necessária para que as regras não apareçam antes do fim do tratamento está compreendida entre 0,2 e 0,3 mg/d para os 2 produtos (tabela 1);

20 . a transformação do endométrio em endométrio secretor é total com os 2 produtos a partir de 1 mg/d; diminui para doses mais elevadas (10 mg/d);

. a atividade de proliferação, expressa pelo número de mitoses nas células glandulares aparece mais fortemen-

te inibida pelo acetato de nomegestrol que pelo acetato de clormadinona. Não há mais mitoses em mulheres tratadas com uma dose igual ou superior a 0,5 mg/d de acetato de nomegestrol, ao passo que as mitoses ainda estão presentes com uma dose cotidiana de 1 mg/d de acetato de clormadinona (tabela 2).

Pode-se, portanto, concluir que, no nível endometrial, o acetato de nomegestrol e o acetato de clormadinona não são comparáveis: a atividade de transformação secretora é comparável, mas o acetato de nomegestrol se caracteriza por uma atividade antimitótica e antiproliferativa muito elevada.

Tabela 1: Atraso no aparecimento das regras (dias) após a interrupção do tratamento

Progestativo	Dose (mg/d)							
	0,1	0,25	0,5	1,0	2,0	2,5	5	10
Acetato de nomegestrol	- 0,5 ± 1,5	- 0,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	2,7 ± 0,2		3,2 ± 0,2	4,3 ± 0,4	3,8 ± 0,8
Acetato de clormadinona	- 2,3 ± 0,5		2,0 ± 0,6	3,0	3,8 ± 0,3		5,5 ± 1,5	5,5 ± 0,5

Tabela 2: Avaliação do número de mitoses (% da seção com presença de mitoses)

		Dose (mg/d)							
		0,1	0,25	0,5	1	2	2,5	5	10
Glân- dulas	Acetato de nomegestrol	50	50	0	0	0	0	0	30
	Acetato de clormadinona	90			50	0		0	0

EXEMPLO III

Conduziu-se um estudo para testar os efeitos sobre o endométrio da associação combinada contínua de uma dose de estradiol oral, equivalente a 1,5 mg, e várias doses de acetato de nomegestrol.

Consiste em tratar durante 6 meses consecutivos 179 mulheres na menopausa há pelo menos 3 anos com 1,5 mg ao dia de estradiol combinados continuamente com 4 doses diferentes de acetato de nomegestrol: 5 mg/dia (n = 47); 2,5 mg/dia (n = 42); 1,25 mg/dia (n = 43) e 0,625 mg/dia (n = 47).

O impacto dessas 4 associações sobre o endométrio foi avaliada recolhendo-se as características dos sangramentos genitais, medindo-se a espessura do endométrio por ecografia endovaginal antes e depois do tratamento e realizando-se uma biópsia do endométrio antes e depois do tratamento.

A porcentagem de mulheres que não apresentaram nenhum sangramento genital durante a totalidade do tratamento

foi respectivamente de 42,5, 58,1, 52,4 e 68,1% com as doses de 0,625, 1,25, 2,5 e 5 mg de acetato de nomegestrol por dia. As porcentagens observadas não são estatisticamente diferentes entre os grupos, mas a relação entre a dose e a incidência de sangramentos é significativa.

As tabelas anexas indicam, para cada dose de acetato de nomegestrol, os resultados do exame ecográfico e da biópsia do endométrio realizados ao término de 6 meses de tratamento.

10 Ao término do tratamento, a espessura média do endométrio não é diferente entre os grupos. O aumento de espessura endometrial sob tratamento é de 0,39 mm em média com a dose mais baixa de acetato de nomegestrol. Esse crescimento aumenta ligeiramente com a dose, até atingir 1,56 mm no grupo das mulheres que receberam 5 mg/dia de progestativo, mas a relação entre a variação da espessura e a variação da dose não atinge o limiar da significação estatística.

20 As biópsias de endométrio examinadas ao término do estudo não revelaram nenhum aspecto proliferativo ou hiperplásico da mucosa uterina. A maior porcentagem de endométrios secretores foi observada nas mulheres que receberam a maior dose de progestativo; ela diminui de maneira progressiva e estatisticamente significativa com a dose. Ao contrário, a maior porcentagem de endométrios atróficos foi constatada com a dose mais baixa de progestativo e diminui com a dose.

Esses resultados são inesperados na medida em que mostram que baixas doses de acetato de nomegestrol adminis-

tradas de maneira combinada contínua com um estrogênio são capazes de impedir o crescimento da mucosa uterina e de mantê-la em um estado atrófico, ao passo que, contrariamente às doses mais elevadas, elas são insuficientes para gerar uma transformação secretora do endométrio.

Esse estudo também evidencia um desatrelamento surpreendente do efeito antiestrogênico e do efeito progestativo do acetato de nomegestrol, administrado de maneira combinada contínua com os estrogênios.

O efeito antiestrogênico é preponderante, pois é observável quando o progestativo, administrado continuamente com um estrogênio, é dado em baixas doses. Essas doses são insuficientes para acarretar transformações secretoras da mucosa uterina. A doses mais elevadas e com o mesmo esquema terapêutico, predomina o efeito secretor, sem, todavia, permitir uma proliferação excessiva do endométrio.

Tabela 1 - Espessura endometrial após 6 meses de tratamento com várias associações combinadas contínuas à base de estradiol (2 mg de valerato de estradiol) e acetato de nomegestrol (NOMAC) a várias doses

Doses de NOMAC (mg/d)	0,625 (n = 35)	1,25 (n = 33)	2,5 (n = 34)	5 (n = 41)
Espessura média ao término do tratamento (mm)	3,18 ^A (1,65)	4,05 (3,75)	3,93 (2,10)	3,83 (2,72)
Aumento médio da espessura sob tratamento (mm)	0,39 (1,67)	1,12 (3,67)	1,36 (1,54)	1,57 (2,39)

() = desvio padrão

Tabela 2 - Aspecto histológico do endométrio após 6 meses de tratamento com várias associações combinadas contínuas contendo estradiol (2 mg de valerato de estradiol) e acetato de nomegestrol (NOMAC) a várias doses

Doses de NOMAC (mg/d)	0,625 (n = 32)	1,25 (n = 33)	2,5 (n = 34)	5 (n = 40)
Ausência de endométrio	5 (15,6)	10 (30,3)	3 (8,8)	3 (7,5)
Endométrio atrófico	19 (59,4)	10 (30,3)	8 (23,5)	3 (7,5)
Endométrio secretor	8 (25,0)	12 (36,4)	22 (64,7)	43 (85,0)
Pólipo	0	1 (3,0)	1 (2,9)	0

() = porcentagem. Nenhum endométrio proliferativo ou hiperplásico.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma mistura estroprogestativa oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a produção de um medicamento destinado a tratar as carências estrogênicas em
5 mulheres, mais particularmente em mulheres na menopausa, em que a mistura contém estrogênio a uma dose de 0,3 a 3 mg, e um composto progestativo selecionado dentre nomegestrol ou seus ésteres, a uma dose de 0,3 a 1,25 mg, em combinação ou em mistura com um ou mais excipientes não tóxicos, inertes e
10 farmacologicamente aceitáveis.

2. Uso de uma mistura estroprogestativa oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a produção de um medicamento para prevenir a osteoporose e as doenças cardiovasculares em mulheres na menopausa, em que a mistura
15 contém estrogênio a uma dose de 0,3 a 3 mg, e um composto progestativo selecionado dentre nomegestrol ou seus ésteres, a uma dose de 0,3 a 1,25 mg, em combinação ou em mistura com um ou mais excipientes não tóxicos, inertes e farmacologicamente aceitáveis.

20 3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o estrogênio é selecionado dentre 17 β -estradiol livre ou esterificado, e em estrogênios conjugados eqüinos.

25 4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o estrogênio é 17 β -estradiol.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o estrogênio é um éster de estradiol.

5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o estrogênio é valerato de estradiol.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o estrogênio consiste em estrogênios conjugados eqüinos.

10 8. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o estradiol livre está presente em uma dose de 0,5 a 1,5 mg por dosagem unitária.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o éster de estradiol está
15 presente em uma dose de 1,5 a 2 mg por dosagem unitária.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o estrogênio conjugado eqüino está presente em uma dose de 0,312 a 0,625 mg por dosagem unitária.

20 11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto progestativo é o acetato de nomegestrol.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o acetato de nomegestrol está
25 presente em uma dose de 0,625 a 1,25 mg por dosagem unitária.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO HORMONAL E SUA UTILIZAÇÃO"

A presente invenção se refere ao campo da química terapêutica e, mais particularmente, ao campo da técnica
5 farmacêutica.

Tem mais precisamente por objeto novas composições farmacêuticas hormonais formadas por uma associação estroprogestativa constituída por um composto estrogênico e um composto progestativo, em associação ou em mistura com um ou
10 mais excipientes não tóxicos, inertes e farmacêuticamente aceitáveis, destinadas à administração por via oral.

A presente invenção também se refere à utilização da mistura estroprogestativa, em que o componente estrogênico e o componente progestativo são administrados de maneira
15 combinada. A associação combinada pode ser prescrita de maneira contínua ou intermitente, com vistas à realização de uma composição destinada a tratar carências estrogênicas, prevenir osteoporose e doenças cardiovasculares em mulheres na menopausa.

20 A invenção também tem por objeto um processo de preparação dessas novas composições farmacêuticas estroprogestativas.