

ROYAUME DE BELGIQUE

# BREVET D'INVENTION



NUMERO DE PUBLICATION : 1000696A5

NUMERO DE DEPOT : 8800383

Classif. Internat.: A61K A61L

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Date de délivrance : 14 Mars 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 01 Avril 1988 à 14h00  
à l' Office de la Propriété Industrielle

## ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : CIBA-GEIGY AG  
Klybeckstrasse 141, 4002 BALE(SUISSE)

représenté(e)s par : KEUTERICKX Joseph, OFFICE PARETTE (Fred. Maes),  
Avenue d' Auderghem 33 Bte 4 - 1040 - BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : SYSTEME THERAPEUTIQUE TRANSDERMIQUE POUR COMBINAISONS DE SUBSTANCES ACTIVES, PROCEDES POUR SA PREPARATION ET UTILISATION D' OESTROGENES DANS LA PREPARATION D' UN TEL SYSTEME.

Priorité(s) 02.04.87 CH CHA 125987

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 14 Mars 1989  
PAR DELEGATION SPECIALE :

  
WUYTS L.  
Directeur.

-1-

"Système thérapeutique transdermique pour combinaisons de substances actives, procédés pour sa préparation et utilisation d'oestrogènes dans la préparation d'un tel système".

-----  
La présente invention concerne un système thérapeutique pour l'application transdermique combinée d'oestrogènes et de gestagènes, des procédés pour la préparation de ce système et l'utilisation d'oestrogènes et de gestagènes dans des systèmes thérapeutiques transdermiques pour le traitement du syndrome climatérique.

Le syndrome climatérique est l'ensemble des phénomènes de déficience apparaissant après la ménopause et dus à un manque d'oestrogènes. L'administration d'oestrogènes en remplacement, connue depuis longtemps, présente un intérêt prophylactique et thérapeutique. On constate une influence favorable sur les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et la dysphorie.

Un autre effet important réside dans la diminution de la morbidité et de la mortalité résultant de fractures provoquées par ostéoporose et des maladies coronaires et cérébrovasculaires : cf. à cet égard P.J. Keller, Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 75, n° 12 (1986), page 328.

A l'administration orale d'oestrogènes, par exemple du 17bêta-oestradiol, la résorption est insuffisante en raison de la faible solubilité dans l'eau de ces composés. La métabolisation rapide du 17bêta-oestradiol par le foie exige de fortes doses qui conduisent fréquemment à des effets secondaires indésirables, entre autres des nausées, la thrombo-embolie, etc. : cf. à cet égard Pharm. Chemie, E. Schröder et collaborateurs, G. Thieme, Stuttgart 1982, page 571.

D'autre part, lors d'un traitement de longue durée par des oestrogènes non combinés à des gestagènes, il peut apparaître une hyperplasie de l'endomètre conduisant à de plus forts risques de tumeurs.

De nombreuses études faites aux Etats-Unis ont conduit à envisager une incidence de 3,3 à 6 fois

plus forte des carcinomes de l'endomètre après traitement par des oestrogènes conjugués, de l'oestradiol ou du valérate d'oestradiol. On suppose également qu'il existe une relation entre une concentration accrue  
5 d'oestrogènes et l'apparition de carcinomes mammaires.

Pour éviter ces risques, en particulier les risques de carcinomes de l'endomètre et du sein, ainsi que les complications thrombo-emboliques, P.J. Keller (loc. cit.) propose le traitement transdermique par  
10 des oestrogènes tels que le 17bêta-oestradiol, en particulier l'utilisation de systèmes thérapeutiques transdermiques contenant cette substance active et une complémentation de ce traitement par des gestagènes.  
15 Pour de telles administrations combinées, on ne disposait jusqu'à maintenant que de compositions combinées orales. Il existe donc un besoin en compositions transdermiques combinées contenant des oestrogènes et des  
20 gestagènes, et en particulier en systèmes thérapeutiques transdermiques contenant une telle combinaison de substances actives.

Dans le brevet de la RFA n° 3 205 258, on décrit des systèmes thérapeutiques sous la forme d'emplâtres permettant l'application transdermique d'oestradiol par utilisation d'un agent renforçant l'absorption percutanée, par exemple l'éthanol. L'avantage  
25 d'un tel système réside dans le dosage plus faible de l'oestradiol, évitant l'effet de "first-pass" dans le foie, de sorte qu'avec ce mode d'application, on évite la métabolisation de grandes quantités de substance  
30 active.

Pour l'application de gestagènes naturels et synthétiques, on ne connaissait jusqu'à maintenant aucun système thérapeutique transdermique approprié. Ainsi, la quantité du gestagène naturel, la progestérone, qui  
35 passe au travers de la peau, même lorsqu'on utilise le

véhicule décrit dans le brevet de la RFA n° 3 205 258, par exemple de l'éthanol gélifié, ne suffit pas pour parvenir à un effet thérapeutique approprié par utilisation de systèmes thérapeutiques transdermiques de dimensions acceptables.

5 On a maintenant trouvé avec surprise que la quantité de gestagènes synthétiques tels que l'acétate de noréthistérone passant au travers de la peau lorsqu'on utilise un véhicule approprié suffisait pour un effet thérapeutique avec des systèmes transdermiques de dimensions habituelles (environ 5 à 25 cm<sup>2</sup>) de sorte que l'on peut appliquer par voie transdermique les quantités minimales nécessaires de gestagène pour un effet thérapeutique.

15 Cette découverte surprenante peut être exploitée pour résoudre le problème posé dans l'invention, à savoir la préparation d'un système thérapeutique transdermique approprié contenant un oestrogène comme le 17bêta-oestradiol en combinaison avec un gestagène.

20 La présente invention concerne des systèmes thérapeutiques à plusieurs couches pour l'application transdermique d'oestrogènes et de gestagènes, qui consistent en :

(1) une couche de couverture fermée et imperméable pour les constituants de la composition de substances actives,

(2) un réservoir contenant les composants essentiels de la composition de substances actives et, le cas échéant, une membrane,

30 (3) une couche adhésive, et

(4) une couche de protection éliminable sur la couche adhésive, ces systèmes se caractérisant en ce que la composition de substances actives contient un oestrogène en combinaison avec un gestagène synthétique et un agent améliorant l'absorption percutanée (améliorant la pénétration).

35

Le système thérapeutique selon l'invention pour l'application transdermique d'oestrogènes et de gestagènes synthétiques a de préférence la forme d'un emplâtre avec une surface de base au moins aussi grande que la surface de la peau prévue pour l'application et suffisante pour assurer un maintien en position correct pendant toute la durée du traitement. La surface de base doit être choisie suffisamment grande pour que la peau puisse absorber des quantités suffisantes des composants actifs de la composition de substances actives (les substances actives et l'agent améliorant l'absorption percutanée, appelé ci-après améliorant de pénétration). Bien qu'en théorie, on dispose de très grandes surfaces de la peau pour recevoir l'emplâtre, la surface de base maximale de l'emplâtre, pour des raisons de confort, doit être d'environ 200 cm<sup>2</sup>.

La forme géométrique de l'emplâtre est quelconque et il peut être, par exemple, ovale, elliptique, circulaire, rectangulaire éventuellement avec des angles arrondis, oblong ou rectangulaire avec une ou deux pattes arrondies. Mais d'autres formes sont possibles.

La couche de couverture (1) consiste en une matière ou une combinaison de matières qui doit être imperméable pour les composants de la composition contenue dans le réservoir (2). Elle sert de couche de protection et de soutien. Pour la préparation de la couche de couverture, on peut utiliser des polymères haute ou basse pression comme le polyéthylène, le polypropylène, le chlorure de polyvinyle, le téréphtalate de polyéthylène ou encore l'acétate de cellulose ou des copolymères acétate de vinyle/chlorure de vinyle et des combinaisons de ces polymères, en particulier sous forme de feuilles composites. On préfère une couche de couverture flexible imperméable pouvant s'adapter à la forme des parties du corps sur lesquelles l'emplâtre sera appliqué.

Le réservoir (2) se trouve entre la couche de couverture (1) et la couche adhésive (3) et contient les composants essentiels de la composition de substances actives, par exemple les substances actives et l'améliorant de pénétration, ou bien uniquement l'améliorant de pénétration. En outre, le réservoir peut contenir des matières polymères pour la formation d'une membrane poreuse ou perméable.

Le réservoir (2) peut contenir une composition de substances actives liquide, semi-solide ou solide en contact étroit par exemple avec la peau. Une telle disposition est connue en soi et décrite par exemple dans le brevet britannique n° 2 021 950. Dans cette forme, la couche de couverture (1) a une surface supérieure à celle occupée par le réservoir (2) et dépasse donc sur celui-ci, la partie dépassante de la couche de couverture (1) portant la couche adhésive (3) et adhérant donc sur la peau. La couche de protection éliminable (4) est placée au-dessus de la couche adhésive (3) et du réservoir (2).

Le réservoir (2) peut également être en contact étroit avec la couche adhésive (3). Dans ce cas, la combinaison de substances actives peut être contenue dans le réservoir ou dans la couche adhésive (3). Une telle disposition est décrite dans le brevet des Etats-Unis n° 4 597 961. La couche de couverture (1) a également une surface plus grande que celle qui est occupée par le réservoir (2) et dépasse donc celui-ci. La couche de couverture (3) recouvre à la fois le réservoir (2) et la partie dépassante de la couche de couverture (1). La couche de protection éliminable (4) est placée au-dessus de la couche adhésive.

Le réservoir (2) peut également contenir une matière polymère liquide dans laquelle la composition de substances actives ou des composants de cette

composition sont en répartition homogène. Parmi les matières polymères convenant à cet effet, on citera par exemple du caoutchouc de silicone (silicones), entre autres des organosiloxanes linéaires dans lesquels chaque atome de silicium de la chaîne de siloxanne porte deux substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes alkyle, par exemple méthyle ou éthyle, les groupes aryle, par exemple phényle, les groupes alcényle, par exemple vinyle ou allyle, les groupes alkylaryle, par exemple toyle ou xyle, ou les groupes aralkyle, par exemple benzyle, et chaque atome de silicium terminal porte trois de ces substituants organiques. La préparation de ces silicones est décrite dans les brevets des Etats-Unis n° 2 541 137, 2 723 966, 2 863 846, 2 890 188, 2 927 907, 3 002 951 et 3 035 016.

Outre la matière polymère liquide et la composition de substances actives, le réservoir (2) peut encore contenir d'autres liquides tels que la glycérine ou du propylène-glycol ou encore de l'eau et il peut libérer ses constituants comme décrit dans le brevet des Etats-Unis n° 4 291 015.

De préférence, le contenu du réservoir (2) consiste exclusivement en la composition de substances actives elle-même, qui contient l'améliorant de pénétration, en particulier de l'éthanol, la combinaison de substances actives consistant en un oestrogène et un gestagène synthétique et, le cas échéant, d'autres produits auxiliaires, par exemple des agents gélifiants.

Le réservoir (2) peut en outre être équipé d'une couche perméable qui possède la perméabilité voulue pour la combinaison de substances actives et l'améliorant de pénétration. Cette couche règle les vitesses de libération de l'améliorant de pénétration et, le cas échéant, de la combinaison de substances

actives hors du système, sur la peau : on dit qu'il s'agit d'une membrane de contrôle ou de réglage.

5 Les matériaux utilisables pour la préparation de la couche perméable des systèmes thérapeutiques selon l'invention sont connus en soi. Ces matériaux de membranes peuvent être homogènes (membranes diffusantes) ou macrostructurés (membranes poreuses). Ces dernières peuvent avoir la forme d'objets spongieux à structure alvéolaire en matière polymère dans laquelle  
10 il y a des espaces intermédiaires et des pores reliés entre eux. Les matières de membranes permettant d'agir sur la vitesse de libération peuvent consister en matières isotropes à structure homogène ou en matières anisotropes à structure non homogène. De telles matières  
15 existent dans le commerce et peuvent être préparées par des moyens variés : cf. par exemple R.E. Kesting, Synthetic Polymer Membranes, MacGraw Hill, chapitres 4 et 5, 1971, J.D. Ferry, Ultrafiltration Membranes, Chemical Review, volume 18, page 373, 1984.

20 Les matières de membranes contenant de 5 à 95% en volume d'espaces vides avec une dimension de pore effective d'environ  $1,0 \times 10^{-9}$  m à  $1,0 \times 10^{-4}$  m conviennent spécialement. Les matières de membranes à des dimensions de pores inférieures à environ  $5,0 \times 10^{-9}$  m  
25 et à diffusion moléculaire sont celles qui conviennent le mieux. Pour parvenir aux meilleurs résultats, on pourra se reporter à l'état de la technique antérieure et aux modes de réalisation connus, utilisant des matières de membranes connues sous des formes connues, et  
30 assurant la vitesse de libération optimale pour la combinaison de substances actives. La matière de membrane doit en particulier résister chimiquement à la combinaison de substances actives et à l'améliorant de pénétration.

35



On donne ci-après une énumération de matières de membranes appropriées, énumération qui ne doit pas être considérée comme exhaustive :

- 5 des polycarbonates, par exemple des polyesters linéaires de dérivés de l'acide carbonique contenant des groupes carbonate dans la chaîne polymère et qu'on peut préparer par exemple en faisant réagir des composés aromatiques dihydroxylés avec le phosgène. De telles matières existent dans le commerce sous la marque Lexan de la firme General Electric ;
- 10 des chlorures de polyvinyle, par exemple le PVC, qu'on peut trouver dans le commerce sous la marque Geon 121 de la firme Goodrich ;
- 15 des polyamides du type polyhexaneméthylène-adipamide ou les polyamides connus sous la marque générale de "Nylon". Une matière particulièrement appropriée existe dans le commerce sous la marque Nomex de la firme DuPont ;
- 20 des copolymères de l'acide acrylique, par exemple ceux qu'on trouve dans le commerce sous la marque Dynel et qui consistent pour environ 60% en chlorure de polyvinyle et pour 40% en acrylonitrile, ainsi que des copolymères styrène/acide acrylique et des copolymères analogues ;
- 25 des polysulfones contenant des groupes diphénylsulfone dans la chaîne linéaire. De tels polymères sont vendus sous la marque P-17000 par la firme Union Carbide ;
- 30 des polymères halogénés tels que les fluorures de polyvinylidène qu'on trouve par exemple dans le commerce sous la marque Kynar de la firme Pennwalt ;
- des fluorures de polyvinyle qu'on peut trouver sous la marque Tedlar de la firme DuPont ainsi que des polyfluorohalogénocarbures qu'on trouve sous la marque Aclar de la firme Allied Chemical ;
- 35

des polyéthers chlorés qu'on trouve sous la  
marque Penton de la firme Hercules et d'autres polymères  
thermoplastiques analogues ;

5 des polymères d'acétals tels que les polymères  
de polyformaldéhyde qu'on trouve sous la marque Delrin  
de la firme DuPont et des polymères analogues ;

des résines acryliques telles que le polyméthacrylate de méthyle, le polyméthacrylate de n-butyle et  
des polymères analogues ;

10 le polyéthylène et les copolymères de l'éthylène avec, par exemple, l'acétate de vinyle ou des acrylates.

On peut également utiliser d'autres polymères  
tels que des polyuréthanes, des polyimides, des polybenzimidazoles, de l'acétate de polyvinyle, des polyéthers aromatiques et aliphatiques, des esters cellulosiques, par exemple du triacétate de cellulose, la  
cellulose elle-même, le produit de commerce Colledion  
(nitrate de cellulose à 11% d'azote), des résines  
20 époxydiques, des polyoléfines, par exemple un copolymère  
polyéthylène-polypropylène, des caoutchoucs poreux, de  
la polyvinylpyrrolidone, de l'alcool polyvinylique  
réticulé, des copolymères de la vinylpyrrolidone et  
d'alcool vinylique, des structures de polyélectrolytes  
25 consistant en deux polymères en association ionique  
telles que décrites dans les brevets des Etats-Unis  
n° 3 549 016 et 3 546 142, des dérivés du polystyrène  
tels que du polystyrène-sulfonate de sodium ou des  
chlorures de polyvinylbenzyltriméthylammonium, des  
30 polyacrylates d'hydroxyéthyle et de méthyle, des éthers  
polyisobutylvinyliques et des polymères analogues.  
D'autres copolymères obtenus par copolymérisation de  
quantités variées des monomères à la base des polymères  
ci-dessus conviennent également pour la préparation de  
35 la matière de membrane prévue pour le réglage de la

vitesse de libération de l'améliorant de pénétration.

Lorsqu'on utilise une membrane perméable, plusieurs dispositions sont possibles : la composition de substances actives se trouve entre la couche de couverture (1) et la couche de membrane. Dans cette disposition, la couche de couverture et la membrane forment un volume qui peut, le cas échéant, être subdivisé en plusieurs chambres. Dans certains modes de réalisation, la couche de couverture (1) et la couche de membrane sont soudées entre elles ou collées sur les bords. Dans ce mode de réalisation, la combinaison de substances actives et l'améliorant de pénétration sont contenus dans le même réservoir. Ces modes de réalisation sont préférés lorsque la composition de substances actives est liquide ou semi-solide.

On peut également, conformément au mode de réalisation décrit dans la demande de brevet de la RFA DOS 3 205 258, garnir le volume formé par la couche de couverture (1) et la membrane uniquement par l'améliorant de pénétration, par exemple l'éthanol, qu'on gélifie, le cas échéant, à l'aide d'un agent tel que la gélatine, et appliquer la combinaison de substances actives sur l'autre face de la membrane. Dans un tel cas, la membrane n'agit que sur la vitesse de diffusion de l'améliorant de pénétration. La combinaison de substances actives peut être présente dans une couche séparée entre la membrane et la couche adhésive (4) et, le cas échéant, en partie ou exclusivement dans la couche adhésive (4).

En outre, le réservoir (2) peut être subdivisé en plusieurs chambres. Cette subdivision convient pour les compositions de substances actives liquides et évite que, lors d'une formation d'espaces creux ou de plis résultant d'une position non plane de l'emplâtre, la composition de substances actives liquide tombe et

s'accumule au point le plus bas du système. La subdivision est particulièrement avantageuse lorsque la couche du réservoir a une surface supérieure à 30 cm<sup>2</sup>.

La subdivision en chambres peut être faite de manière quelconque. Ainsi par exemple, on peut envisager une disposition radiale des nervures à partir du centre de l'emplâtre, des limitations verticales, horizontales, des lignes inclinées etc.

La subdivision en chambres, en particulier par des nervures ou des joints de soudure, peut être effectuée par soudage à chaud. Dans ce cas, la matière de la couche de couverture (1) est soudée avec la matière de la couche de membrane.

Les matières adhésives convenant pour la couche adhésive (3) sont celles qu'on peut utiliser en dermatologie. On citera par exemple des compositions collantes de résine acryliques ou méthacryliques, par exemple des polymères de l'acide acrylique ou de l'acide méthacrylique estérifiés par des alcools tels que le n-butanol, le n-pentanol, l'isopentanol, le 2-méthylbutanol, le 1-méthylbutanol, le 1-, le 2- ou le 3-méthylpentanol, le 2-éthylbutanol, l'isooctanol, le n-décanol ou le n-dodécanol ou des copolymères de ces esters acryliques ou méthacryliques avec des monomères contenant des groupes éthylène comme l'acide acrylique lui-même, l'acide méthacrylique, l'acrylamide, le méthacrylamide, les N-alcoxyméthacrylamides, les N-alcoxyméthylméthacrylamides, le N-tert-butylamide, l'acide itaconique, l'acétate de vinyle, des amides alkylmaléiques ramifiés à l'azote dans lesquels le groupe alkyle ramifié est en C 10-C 24, des diacrylates de glycols ou leurs mélanges, des caoutchoucs naturels ou synthétiques comme le caoutchouc de styrène-butadiène, le caoutchouc Butyl, le néoprène, le polyisobutylène, le polybutadiène et le polyisoprène, l'acétate de polyvinyle, des résines

urée-formaldéhyde, des résines résorcinol-formaldéhyde, des dérivés cellulosiques tels que l'éthylcellulose, la méthylcellulose, la nitrocellulose, l'acétobutyrate de cellulose et la carboxyméthylcellulose, ainsi que des colles naturelles telles que la gomme guar, la gomme de caroube, la pectine, l'amidon, la dextrine, l'albumine, la gélatine, la caséine, etc. Ces substances adhésives peuvent encore être additionnées d'agents épaississants et de stabilisants.

La couche adhésive (3) peut être appliquée en totalité ou en partie sur la membrane. Lors d'un recouvrement total de la membrane par la couche adhésive (3), celle-ci peut exercer, outre sa fonction propre d'agent adhésif sur la peau, un effet de membrane perméable. Les propriétés voulues pour la membrane, par exemple un réglage de la vitesse de diffusion de l'améliorant de pénétration, peuvent être obtenues par variation de l'épaisseur et de la composition de la couche adhésive. La couche adhésive (3) peut en outre contenir la totalité ou, de préférence, une partie de la combinaison de substances actives consistant en oestrogène et gestagène. En effet, la quantité de substances actives contenue dans la couche adhésive permet en particulier un apport initial de choc, avant le déclenchement de l'apport continu, contrôlé par le système thérapeutique, au niveau thérapeutique voulu.

La membrane peut en outre être recouverte en partie et/ou en discontinu par la couche adhésive (3). On peut envisager une couverture sur les bords, par exemple une couverture en forme d'anneau. On peut également envisager une couverture de la membrane selon un modèle particulier, par exemple en forme de losanges.

La couche de protection (4) est éliminée avant l'application. Elle consiste en matières imperméables pour les constituants de la couche de réservoir (2).

On peut utiliser à cet effet les mêmes matières que pour la couche de couverture (1), mais également des feuilles métalliques, par exemple une feuille d'aluminium mince. Les polymères organiques sont rendus sépa-  
5 rables de la couche adhésive (3) par un traitement de surface approprié, par exemple un traitement par des silicones.

La composition de substances actives contenue dans le système thérapeutique transdermique selon l'in-  
10 vention, en particulier dans le réservoir (2), contient en tant que produit auxiliaire un agent renforçant l'absorption percutanée (améliorant de pénétration) qui accroît la vitesse de passage (flux) de la combi-  
15 naison de substances actives consistant en oestrogène et gestagène synthétique au travers de la peau, de sorte que celle-ci absorbe une plus grande quantité de substances actives par rapport à la surface d'application dans l'unité de temps. L'améliorant de pénétration  
20 peut en outre accélérer le passage des substances actives au travers de la couche de membrane perméable dans les systèmes à membrane. En particulier, lorsqu'on utilise un améliorant de pénétration approprié, on entretient l'application au travers de la peau de la dose nécessaire de substances actives par unité de temps pour le maintien  
25 du niveau thérapeutique. Les améliorants de pénétration qui conviennent ont une vitesse de passage au travers de la peau supérieure à celle des substances actives dont l'absorption est renforcée, et ils peuvent être mélangés avec d'autres produits auxiliaires acceptables  
30 pour l'usage pharmaceutique.

Parmi les améliorants de pénétration qui conviennent, on citera de préférence les alcools ali-  
phatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques monovalents, saturés ou insaturés, en C 4-C 12, par exemple le n-  
35 hexanol ou le cyclohexanol, des hydrocarbures alipha-

tiques, cycloaliphatiques ou aromatiques en C 5-C 12, par exemple l'hexane, le cyclohexane, l'isopropylbenzène et d'autres encore, des aldéhydes et cétones cycloaliphatiques ou aromatiques en C 4-C 10 comme la cyclohexanone, l'acétamide, les N,N-di-(alkyle inférieur)-acétamides comme le N,N-diméthyl- ou le N,N-diéthyl-acétamide, les alcanoylamides en C 10-C 20, par exemple le N,N-diméthyllauroylamide, les 1-n-(alkyle en C 1-C 20)-azacycloheptane-2-ones, par exemple la 1-n-dodécylazacycloheptane-2-one (produit du commerce Azone de la firme Nelson) ou le N-2-hydroxyacétylamide, et également des agents de transport et/ou améliorants de pénétration connus tels que des esters aliphatiques, cycloaliphatiques et aromatiques, les N,N-di-(alkyle inférieur)-sulfoxydes, les huiles insaturées, des hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques, halogénés ou nitrés, des salicylates, des silicates de polyalkylène-glycols et des mélanges de ces produits.

Parmi les améliorants de pénétration, on préfère les alcanols en C 2-C 4, par exemple l'isopropanol ou l'isobutanol et surtout l'éthanol.

La quantité de substances actives contenue dans le système thérapeutique et nécessaire pour parvenir à l'effet thérapeutique voulu dépend de nombreux facteurs : entre autres de la dose minimale nécessaire, de la perméabilité de la matière de membrane qui détermine la vitesse de passage et de la couche adhésive et la durée pendant laquelle l'emplâtre est appliqué sur la peau ou sur les muqueuses. Du fait que la libération de substances actives doit se dérouler pendant des durées supérieures à une journée, il n'y a en réalité pas de limites supérieures à la quantité de substances actives contenue dans l'emplâtre. La quantité minimale de substances actives est déterminée par le fait que l'emplâtre doit en contenir des quantités suffisantes

pour pouvoir entretenir la vitesse de libération voulue pendant la durée prévue.

5 Le système thérapeutique selon l'invention contient une combinaison de substances actives consistant en oestrogène et gestagène synthétique.

10 L'expression "oestrogène" s'applique aussi bien au 17bêta-oestradiol naturel qu'à des oestrogènes semi-synthétiques comme les esters de l'oestrogène naturel, par exemple le 17-oenanthate d'estradiol, le 17-valérate d'estradiol, le 3-benzoate d'estradiol, le 17-undécylate d'estradiol, le 16,17-dihémisuccinate d'estradiol ou le 17-cypionate d'estradiol, les oestrogènes alkylés en 17, par exemple l'éthynylestradiol, le 3-isopropylsulfonate d'éthynylestradiol, le quines-  
15 trol, le mestranol ou le méthylestradiol, ainsi qu'à des composés non stéroïdiques ayant une activité d'oestrogène, par exemple le diéthylstilbestrol, le dienestrol, le Clomifen, le Chlorotrianisen ou le Cyclofenil.

20 L'expression "gestagène synthétique" s'applique à des dérivés de la progestérone, de la dihydroprogestérone ou de la médrogestérone naturelles, par exemple à des dérivés de la 17alpha-hydroxyprogestérone, comme l'acétate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de médroxy-  
25 progestérone, l'acétate de mégestrol, l'acétate de chloromadinone, le 16,17-acétophénonure de la dihydroprogestérone ou l'acétate de cyprotérone, à des dérivés de la 17alpha-hydroxy-19-progestérone, par exemple le caproate de gestonorone, et en particulier à des dérivés  
30 de la 19-nortestostérone, par exemple la noréthistérone, le 17-oenanthate de noréthistérone, le 17-acétate de noréthistérone, le Norfethynodrel, le 3,17-diacétate d'éthynodiol, le Lynestrénol, le 17-acétate de quingestanol, la norgestriénone, le Norgestrel, le Levonorgestrel, le caproate d'hydroxyprogestérone, l'allylestrénol  
35 ou la méthylestrénolone.



La combinaison de substances actives consistant en oestrogène et gestagène synthétique contient de préférence en tant que composant oestrogène le 17bêta-oestradiol ou un produit de conjugaison d'oestrogène, par exemple le 17bêta-oestradiol et le 17-valérate d'estradiol et, de préférence, en tant que composant gestagène synthétique, un dérivé de la nortestostérone, par exemple le Norgestrel ou le 17-acétate de noréthistérone.

10 La combinaison de substances actives consiste en premier lieu en 17bêta-oestradiol et 17-acétate de noréthistérone.

15 La combinaison de substances actives contenue dans le système thérapeutique selon l'invention présente l'avantage de permettre l'application dermique combinée d'oestrogènes et de gestagènes. Cette forme d'application présente en particulier des avantages tels que la simplification du mode d'application comparativement à la combinaison d'une application transdermique et d'une application orale ; elle évite l'effet de "premier passage" dans le foie, de sorte que l'on peut utiliser des doses plus faibles que dans les administrations perorales usuelles auparavant.

25 Le système thérapeutique selon l'invention contient par exemple environ 0,2 à 20 mg de 17bêta-oestradiol et environ 0,5 à 60 mg de 17-acétate de noréthistérone. Dans les formes de présentation préférées, on trouve environ 2,0 à 5,0 mg de 17bêta-oestradiol et environ 5,0 à 30 mg de 17-acétate de noréthistérone.

30 Ces quantités suffisent, même lorsque l'emplâtre est porté pendant plusieurs jours, à assurer la libération et l'absorption de quantités thérapeutiques quotidiennes minimales d'environ 0,1 mg de 17bêta-oestradiol et d'environ 0,2 mg de 17-acétate de noréthistérone.

35

A la combinaison de substances actives, on peut ajouter des produits auxiliaires. Les produits auxiliaires qui conviennent sont par exemple l'eau, du sérum physiologique isotonique, du dextrose dans l'eau ou une solution de chlorure de sodium, des tri-  
5 esters glycéryliques liquides d'acides gras à bas poids moléculaire, des alcanols inférieurs, des huiles naturelles telles que l'huile de maïs, l'huile d'arachide, l'huile de sésame, l'huile de ricin et leurs produits  
10 de condensation avec l'oxyde d'éthylène et les produits analogues, des hydrocarbures tels que l'huile minérale de qualité pharmaceutique, des silicones, des agents émulsionnants tels que les mono- ou di-glycérides  
15 d'acides gras, des phosphatides tels que la lécithine ou la céphaline, des polyalkylène-glycols comme le polyéthylène-glycol, des phases aqueuses additionnées d'un agent gonflant tel que la carboxyméthylcellulose sodique, l'alginate de sodium, la polyvinylpyrrolidone, etc.,  
et auxquelles on peut encore ajouter des agents disper-  
20 sants ou des agents émulsionnants tels que la lécithine, les polyoxyéthylènes et les additifs analogues. Les produits auxiliaires peuvent en outre contenir des additifs tels que des conservateurs, des stabilisants, des agents mouillants, des agents émulsionnants, etc.

25           Lorsqu'on utilise en tant qu'améliorants de pénétration des alcanols en C 2-C 4 comme l'éthanol, on ajoute de préférence à la composition de substances actives, en tant que produits auxiliaires, des agents gélifiants tels que la gélatine ou des agents gonflants  
30 tels que des éthers cellulosiques, par exemple l'hydroxypropylcellulose.

L'invention concerne de préférence des systèmes thérapeutiques à plusieurs couches pour l'administration transdermique d'oestrogènes et de gestagènes, qui con-  
35 sistent en :

(1) une couche de couverture fermée et imperméable pour les composants de la composition de substances actives,

5 (2) un réservoir contenant les composants essentiels de la composition de substances actives et, le cas échéant, une membrane,

(3) une couche de couverture, et

10 (4) une couche de protection éliminable sur la couche adhésive, et qui se caractérisent en ce que la composition de substances actives contient un oestrogène en combinaison avec un gestagène synthétique et de l'éthanol en tant qu'agent améliorant l'absorption percutanée.

15 L'invention concerne en particulier des systèmes thérapeutiques à plusieurs couches sous forme d'emplâtres pour l'application transdermique d'oestrogènes et de gestagènes, qui consistent en :

20 (1) une couche de couverture fermée et imperméable pour les constituants de la composition de substances actives,

(2) un réservoir contenant les composants essentiels de la composition de substances actives et une couche de membrane perméable,

(3) une couche adhésive, et

25 (4) une couche de protection éliminable sur la couche adhésive, et qui se caractérisent en ce que la composition de substances actives contient du 17bêta-oestradiol en combinaison avec du 17-acétate de noréthistérone et  
30 de l'éthanol en tant qu'agent améliorant l'absorption percutanée.

35 Les systèmes thérapeutiques transdermiques selon l'invention sont préparés de manière connue en soi, par exemple en appliquant la couche adhésive (3) sur une couche de support (couche de protection élimi-

nable (4)), par exemple une feuille ou une pellicule.  
On peut également appliquer sur la couche de support  
les constituants du réservoir de substances actives,  
par exemple la couche de membrane et la composition de  
5 substances actives, puis coucher par dessus la couche  
de couverture imperméable. On découpe ensuite l'emplâtre  
au modèle. Le cas échéant, on fixe le réservoir à la  
couche de couverture à l'aide de compléments d'adhésif.  
On peut également souder le réservoir avec la couche  
10 de membrane ou avec la couche adhésive à chaud. Dans  
le cas de systèmes garnis de liquide, la couche de mem-  
brane est appliquée sur la couche adhésive (4), et on  
applique la composition de substances actives sur la  
membrane.

15 Les procédés de préparation sont décrits dans  
le brevet des Etats-Unis n° 3 797 494 et de préférence  
dans les brevets de la RFA n° 2 604 718 et 3 205 258  
ou les brevets des Etats-Unis n° 4 031 894 et 4 262 003  
ou encore dans la publication de H. Asche dans Schweiz.  
20 Rundschau Med. (Praxis), 74, n° 11, 257-260 (1985),  
étant spécifié que l'application selon l'invention  
n'est pas limitée aux systèmes thérapeutiques trans-  
dermiques décrits dans ces publications. Le système  
thérapeutique transdermique préféré du brevet de la  
25 RFA n° 3 205 258 est un système thérapeutique sous forme  
de couche du type emplâtre qui libère la combinaison  
de substances actives et la fait passer au travers de  
la peau, en évitant les effets secondaires, en quantités  
de 0,3 à 15 µg par h, de sorte que la teneur en substan-  
30 ces actives dans le plasma peut être maintenue à peu  
près constante.

Les systèmes thérapeutiques transdermiques se-  
lon l'invention conviennent à l'application de la combi-  
naison de substances actives consistant en oestrogène  
35 et gestagène synthétique dans le traitement de tous les

états de maladie causés par un manque d'oestradiol, par exemple l'ostéoporose, les migraines, les nausées, les dépressions, les bouffées de chaleur, etc., et en particulier les symptômes qu'on groupe sous le nom de

5 "syndrome climatérique".

Le système thérapeutique transdermique selon l'invention convient en outre pour le traitement cyclique intermittent du syndrome climatérique, dans lequel par exemple on applique pendant 2 ou de préférence 3 semaines

10 des systèmes thérapeutiques transdermiques contenant du 17bêta-oestradiol en tant que substance active, par exemple le système du commerce Estraderm-TTS de la firme Ciba-Geigy, puis ensuite, pendant 2 semaines ou de préférence une semaine, on utilise le système thérapeu-

15 tique transdermique selon l'invention contenant la combinaison de substances actives consistant en 17bêta-oestradiol et 17-acétate de noréthistérone. Ce traitement est ensuite répété de manière cyclique.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois limiter son cadre.

20

#### Exemple 1

On prépare de la manière suivante un système thérapeutique transdermique sous forme d'emplâtre pour administration combinée du 17bêta-oestradiol et de

25 l'acétate de noréthistérone :

on prépare une solution d'oestradiol et d'acétate de noréthistérone dans l'éthanol à 95% en mélangeant 0,0430 partie en poids de 17-acétate de noréthistérone et 0,0134 partie en poids d'oestradiol dans 1000 parties

30 en poids d'éthanol à 95%. On gélifie la solution sous agitation par addition de 0,0188 partie d'hydroxypropyl-cellulose (de poids moléculaire 1 000 000, produit du commerce Klucel).

On prépare ensuite un adhésif de contact en

35 mélangeant du polyisobutylène de poids moléculaire

1 200 000, du polyisobutylène de poids moléculaire 35 000 et une huile minérale légère dans des proportions relatives en poids de 1,0:1,27:2,218. On dissout ce mélange dans l'essence légère de manière à former une solution  
5 à la concentration de 35%, on coule une couche d'environ 50  $\mu\text{m}$  d'épaisseur de cette solution d'adhésif de contact sur une feuille de 75  $\mu\text{m}$  d'épaisseur de téréphtalate de polyéthylène traitée par des silicones pour effet anti-adhérence et on sèche à température ambiante. Sur  
10 la couche d'adhésif de contact de la base à deux couches ainsi formée, on lamine la membrane de réglage, sous forme d'une pellicule de 50  $\mu\text{m}$  d'épaisseur d'un copolymère éthylène/acétate de vinyle ("EVA", à 9% d'acétate de vinyle). Le stratifié obtenu, consistant en trois  
15 couches, est découpé en morceaux de 15 x 11  $\text{cm}^3$ . On applique sur la face de copolymère EVA de chaque pièce, à intervalles réguliers, 4 portions de 400 mg chacune du mélange oestradiol-acétate de noréthistérone-éthanol gélifié et on couche sur les gels une pellicule de  
20 63,5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur qui doit servir de face arrière, en téréphtalate de polyéthylène éventuellement aluminisé, et portant un revêtement soudable à chaud avec l'EVA. La feuille de face arrière est soudée avec le copolymère EVA sur le bord extérieur de chaque pièce à 130°C sous  
25 27 kg. Les emplâtres finis sont découpés à l'emporte-pièce dans le stratifié à un diamètre de 4 cm.

#### Exemple 2

a) On procède à des essais in vitro afin de déterminer les quantités d'oestradiol et d'acétate de  
30 noréthistérone libérées des emplâtres ci-dessus. On exploite à cet effet les modes opératoires fondamentaux de Chandrasekaran et collaborateurs, Am. Inst. Chem. Eng. J., 22, 828 (1976). La concentration en acétate de noréthistérone et en oestradiol dans le liquide ré-  
35 cepteur est déterminée par chromatographie de liquide sous haute pression.

b) Résultats :  
acétate de noréthistérone :

5	Vitesse de libération [ug/cm <sup>2</sup> h]		Quantité totale libérée [ug/cm <sup>2</sup> ]
	0 - 24 h	24 - 48 h	0 - 96 h
2,9	3,7	182	

10 oestradiol :

15	Vitesse de libération [ug/cm <sup>2</sup> h]		Quantité totale libérée [ug/cm <sup>2</sup> ]
	0 - 24 h	24 - 48 h	0 - 96 h
0,17	0,23	12	

#### Exemple 4

20 On mesure in vitro, de la manière suivante,  
les vitesses de passage de la progestérone et de dérivés  
synthétiques de la progestérone :

25 dans une cellule de diffusion selon T.J. Franz,  
J. Invest. Dermatol. 64, 190-195 (1975), dans le compar-  
timent donneur, on met en contact direct avec une peau  
de porc (d'environ 2 cm<sup>2</sup>) tendue entre le compartiment  
30 donneur et le compartiment accepteur, une solution étha-  
nolique saturée du gestagène particulier ou le système  
thérapeutique transdermique de l'exemple 1. Au bout de  
24 h, on prélève dans le compartiment accepteur une  
fraction aliquote de la solution aqueuse d'accepteur  
35 dans laquelle on détermine la teneur du dérivé de pro-  
gestérone, à partir de laquelle on calcule la vitesse  
de passage en ug/cm<sup>2</sup> x h.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le  
tableau ci-après.

Tableau

Composé soumis aux essais	Dose quotidienne thérapeutique active [mg]		Perméation de la peau in vitro solution alcoolique [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ ]	Surface nécessaire pour le système <sup>1)</sup> , [ $\text{cm}^2$ ]
	orale	transdermique <sup>1)</sup>		
progestérone	100-300	2	3,0	1140
noréthistérone	0,5-5	0,2	0,024	> 350
acétate de médroxy-progestérone	2,5-10	2	0,019	> 4380
alpha-Norgestrel	0,07-0,15	0,05	0,028	74
acétate de noréthistérone	0,5-5	2	1,47	21

1) valeurs estimées.



REVENDEICATIONS

1. Système thérapeutique pour l'application transdermique combinée d'oestrogènes et de gestagènes, consistant en :

(1) une couche de couverture fermée et imperméable pour les constituants de la composition de substances actives,

(2) un réservoir contenant les constituants essentiels de la composition de substances actives et, une membrane,

(3) une couche adhésive, et

10 (4) une couche de protection éliminable sur la couche adhésive,

caractérisé en ce que le système thérapeutique contient un oestrogène en combinaison avec un gestagène synthétique et un agent améliorant l'absorption percutanée.

2. Système thérapeutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition de substances actives contient un oestrogène en combinaison avec un gestagène synthétique et de l'éthanol en tant qu'agent améliorant l'absorption percutanée.

3. Système thérapeutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition de substances actives contient le 17bêta-oestradiol en combinaison avec du 17-acétate de noréthistérone et de l'éthanol en tant qu'agent améliorant l'absorption percutanée.

4. Système thérapeutique selon la revendication 1, pour l'utilisation dans le traitement du syndrome climatérique.

5. Procédé de préparation d'un système thérapeutique selon la revendication 1, pour l'application transdermique d'oestrogènes et de gestagènes, caractérisé en ce qu'on l'applique successivement, sur la couche de couverture éliminable (4), les constituants du système thérapeutique et, le cas échéant, on les

08800383

-25-

soude entre eux.

6. utilisation d'un oestrogène avec un gesta-  
gène synthétique pour la préparation d'un système  
thérapeutique transdermique selon la revendication 1.

\* \* \*



Office européen  
des brevets

### RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 8800383  
BO 988

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
X	EP-A-0 196 769 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) * Page 2, colonne 1, ligne 55 - page 4, colonne 5, ligne 34; page 5, colonne 8, ligne 31 - page 6, colonne 9, ligne 29 *	1	A 61 K 31/565 A 61 K 47/00 A 61 L 15/03
Y	---	2-6	
D, Y	GB-A-2 093 694 (ALZA CORP.) * Page 2, ligne 112 - page 4, ligne 6 *	2-6	
Y	US-A-3 968 245 (TAKERU HIGUCHI) * Colonne 5, lignes 6-20; colonne 8, lignes 41-68 *	2-6	
A	EP-A-0 136 011 (PLUNKETT et al.) * Page 12, lignes 9-35; revendications 1-15 *		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K A 61 L
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		12-09-1988	TZSCHOPPE, D. A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8800383  
BO 988

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 23/09/88  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0196769	08-10-86	JP-A- 61246122	01-11-86
		WO-A- 8701291	12-03-87
		AU-A- 6229086	24-03-87
		EP-A- 0235259	09-09-87
GB-A- 2093694	08-09-82	FR-A,B 2499859	20-08-82
		DE-A- 3205258	16-09-82
		JP-A- 57154122	22-09-82
		SE-A- 8200892	18-08-82
		AU-A- 7954582	26-08-82
		US-A- 4379454	12-04-83
		CA-A- 1166961	08-05-84
		US-A- 4460372	17-07-84
		CA-C- 1183085	26-02-85
		AU-B- 547007	03-10-85
		AU-A- 4502085	31-10-85
		CH-B- 657055	15-08-86
		AU-B- 565178	10-09-87
SE-B- 452407	30-11-87		
US-A- 3968245	06-07-76	US-A- 3891757	24-06-75
EP-A- 0136011	03-04-85	AU-A- 3140584	07-02-85
		JP-A- 60100520	04-06-85
		CA-A- 1240927	23-08-88

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82