

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 85.305

NOME: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, norte-americana,
industrial, com sede em 685 Third Avenue, New York,
N.Y. 10017, Estados Unidos da América do Norte

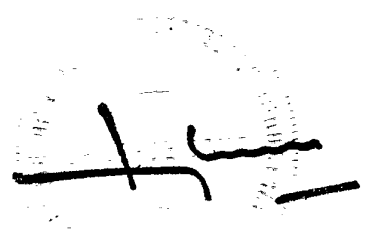
EPIGRAFE: MÉTODO PARA FORNECER TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO
HORMONAL E CONTRACEPÇÃO A UMA MULHER NA PRE-MENO
PAUSA, UTILIZANDO UMA FORMA DE DOSAGEM DE COMBI-
NAÇÃO DE UM ESTROGÊNIO E UM PROGESTOGÊNIO

INVENTORES: Gertrude Virginia Upton

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.**

Estados Unidos da América do Norte, sob o Nº 885971 em
15 de Julho de 1986

85.305



MEMORIA DESCRITIVA

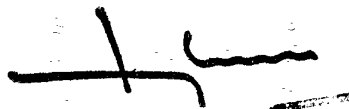
Resumo

Descreve-se um método para fornecer uma terapia de substituição hormonal e contracepção a mulher na pré-menopausa, que compreende a administração a uma mulher na pré-menopausa, necessitada de terapia, duma forma de dosa-

=====

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

"METODO PARA FORNECER TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO HORMONAL E CONTRACEPÇÃO A UMA MULHER NA PRE-MENOPAUSA UTILIZANDO UMA FORMA DE DOSAGEM DE COMBINAÇÃO DE UM ESTROGENIO E UM PROGESTOGENIO"



gem de combinação dum estrogénio seleccionado a partir de:

0,5-2,0 mg de 17β -estradiol,

0,008-0,030 mg de etinil-estradiol, e

0,015-0,060 mg de mestranol;

e dum progestogénio seleccionado a partir de:

0,025-0,100 mg de levonorgestrel

0,010-0,070 mg de gestodeno,

0,025-0,100 mg de desogestrel,

0,025-0,100 mg de 3-cetodesogestrel, e

0,085-0,35 mg de noretindrona,

sendo a referida forma de dosagem de combinação administrada durante 23-25 dias, começando no dia um do ciclo menstrual seguido por 2-5 dias sem administração da pilula ou com administração de pilulas "em branco" durante um total de 28 dias no ciclo menstrual. A forma de dosagem preferida do invento é uma combinação de 1 mg de 17β -estradiol e 0,050 ou 0,075mg de levonorgestrel. O ciclo de administração preferido do invento é a administração da forma de dosagem de combinação durante os primeiros 24 dias do ciclo menstrual e nenhuma forma de dosagem durante os últimos 4 dias do ciclo menstrual.

O assunto do invento relaciona-se com uma terapia de substituição hormonal e protecção contraceptiva para mulheres na pré-menopausa necessitadas disso. Essa terapia e protecção contraceptiva é fornecida por uma forma de dosagem de combinação do invento, que compreende uma dose pequena dum estrogénio combinado com uma dose muito pequena dum progestogénio. Uma forma de dosagem de combinação preferida do invento compreende 0,5-2,0 mg de 17 β -estradiol e 0,025-0,100 mg de levonorgestrel. A forma de dosagem de combinação do invento é administrada durante os primeiros 23-26 dias do ciclo menstrual, seguido por 2-5 dias livres de pílulas ou dias de pílulas em branco, num total de 28 dias de ciclo de administração. O ciclo de administração preferido é de 24 dias de administração de forma de dosagem de combinação e 4 dias sem nenhuma forma de dosagem.

A pré-menopausa é definida como o período à volta dos 40 anos de idade, quando se poder razoavelmente dizer que a mulher está-se a aproximar da menopausa (o último período menstrual) ou o tempo quando a mulher sente a aproximação por experimentar irregularidades de pré-menopausa do ciclo menstrual ou outros sintomas hipo-estrogénicos.

A mulher depois dos quarentas está num período transitório, no qual o seu nível hormonal está decaindo, ela ainda óvula e ainda experimenta muitos dos sintomas duma mulher hipo-estrogénica, insónia, fluxos quentes, irritabilidade, etc. O facto de que estas mulheres ainda estão a menstruar tem levado à atitude uniforme de que as suas queixas são psicossomáticas de origem.

A idade critica é marcada por muitas variações devido ao processo natural de envelhecimento; todos os quais são modificados pelos estilos de vida individuais. Ambas menopausas natural e cirúrgica parecem estar associadas com variações adversas nos parâmetros metabólicos e nos níveis das hormonas. Por exemplo, a variação metabólica no perfil dos lípidos no sangue na mulher na pós-menopausa

pode levar ao desenvolvimento de aterosclerose, hiper-tensão e doenças de coração coronárias. Ver Notelovitz M, Graig SK, Rappaport V, et al., " Menopausal status associated with increased inhibition of blood coagulation, "Am J Obstet Gynecol 141:149, (1981); Notelovitz M, Greig HBW, "Natural estrogen and anti-thrombin III activity in postmenopausal women, "J Reprod Md 16:87 (1976); Nielsen FH, Honore E, Kristoffersen K, et al, "Changes in serum lipids during treatment with norgestrel, estradiol-valerate and cyclopro-gynon. ^R Acta Obstet Gynecol Scand 56:367 (1977) and Paterson MEL, Sturdee DW Moore B, "The effect ov various regimens of hormone therapy on serum cholesterol and triglyceride concentrations in postmenopausal women, "Br J Obstet Gynecol 87:552 (1980). Variações adversas nos níveis hormonais numa mulher na pós-menopausa estão associados com o cancro no peito ou endométrio e com os terporose. Ver Grambrell RD Jr, Bagnell CA, Greenblatt RB, "Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: Review,"Am J Obstet Gynecol 146-696 (1983); Gambrell RD Jr, "The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogen". Maturitas 1:107 (1978); and Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, et al, "Estrogen replacement therapy: I. A 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis", Obstet Gynecol 53:277, (1979).

Os anos após os 40 testemunham um certo número de crescimento de ciclos não-ovulatórios, levando a mulher ainda a menstruar, mas exposta a períodos variáveis não-opostos ao estrogênio. E impossível predizer quais ciclos serão ovulatórios ou não-ovulatórios, devido à ausência de qualquer padrão consistente. Assim, a mulher na pré-menopausa também necessita de protecção contraceptiva constante. Se considerar a taxa de mortalidade em mulheres de idade devido a nascimentos tardios, esta necessidade de con-

traceptivos torna-se de soberana importância. Por isso, em consideração da terapia de hormona apropriada para mulheres na pré-menopausa, a atenção deve ser dirigida nos efeitos dessa terapia nos parametros metabólicos assim como nos órgãos reprodutivos alvo. Na mulher na pré-menopausa é necessário que essa terapia seja também contraceptiva.

Num primeiro aspecto, este invento fornece um método de fornecer uma terapia de substituição hormonal e contracepção para a mulher na pré-menopausa, que compreende a administração a uma mulher na pré-menopausa em necessidade disso, numa forma de dosagem de combinação dum estrogénio seleccionado a partir de:

0,5-2,0 mg de 17β -estradiol

0,008 -0,030 mg de estradiol de etinilo, e

0,015 -0,060 mg de mestranol;

e um progestogénio seleccionado a partir de:

0,025- 0,100 mg de levonorgestrel,

0,010-0,70 mg de gestodeno,

0,025- 0,100 mg de desogestrel,

0,025-0,100 mg de 3-ceto-desogestrel, e

0,085-0,35 mg de noretindrona,

a referida forma de dosagem de combinação é administrada durante 23-26 dias começando no dia um do ciclo menstrual, seguido por 2-5 dias livres de pílulas ou de pílulas em branco, no total de 28 dias no ciclo de administração.

Num segundo aspecto, este invento fornece uma forma de dosagem de combinação para uma terapia de substituição hormonal e contracepção para uma mulher na pré-menopausa, que compreende uma combinação de um estrogénio seleccionado a partir de:

0,5-2,0 mg de 17 β -estradiol
0,008 -0,030 mg de estradiol de etinilo, e
0,015 -0,060 mg de mestranol

e um progestogénio seleccionado a partir de:

0,025-0,100 mg de levonorgestrel,
0,010-0,070 mg de gestodeno,
0,025-0,100 mg de desogestrel, e
0,025-0,100 mg de 3-ceto-desogestrel, e
0,085-0,35 mg de noretindrona,

a referida forma de dosagem de combinação é administrada durante 23-26 dias começando no dia um do ciclo menstrual, seguido por 2-5 dias livre de pílulas ou de pílulas em branco, num total de 28 dias no ciclo de administração.

Num terceiro aspecto, o invento fornece o uso duma composição que compreende um estrogénio seleccionado a partir de:

0,5-2,0 mg de 17 β -estradiol
0,008 -0,030 mg de estradiol de etinilo, e
0,015-0,060 mg de mestranol;

e dum progestogénio seleccionado a partir de:

0,025-0,100 mg de levonorgestrel,
0,010-0,070 mg de gestodeno,
0,025-0,100 mg de desogestrel,
0,025-0,100 mg de 3-ceto-desogestrel, e
0,085-0,35 mg de noretindrona,

para a manufactura da forma de dosagem para fornecer uma terapia de substituição hormonal e contracepção para uma mulher

na pré-menopausa por administração da forma de dosagem durante 23 a 26 dias começando no dia um do ciclo menstrual, seguido por 2 a 5 dias livres de pílulas ou de pílulas em branco, no total de 28 dias no ciclo de administração.

Um quarto aspecto, o invento fornece uma embalagem para fornecer uma terapia de substituição hormonal e contracepção para uma mulher na pré-menopausa cujo pacote compreende 23-26 formas de dosagem cada uma compreendendo um estrogênio seleccionado a partir de:

- (a) 0,5-2,0 mg de 17β -estradiol
0,008-0,030 mg de estradiol de etinilo, e
0,015-0,060 mg de mestranol;

e um progestogênio seleccionado a partir de:

- 0,025-0,100 mg de levonorgestrel,
0,010-0,70 mg de gestodeno,
0,025-0,100 mg de desogestrel,
0,025-0,100 mg de 3-ceto-desogestrel, e
0,085-0,35 mg de noretindrona

- (b) 2 a 5 pílulas em branco ou outra indicação para indicar que a administração diária de 23-26 formas de dosagem devem ser seguida por 2 a 5 dias livres de pílulas ou pílulas em branco.

Para todos os aspectos do invento o estrogênio preferido é 17β -estradiol e o progestogênio é o levonorgestrel. Para todos os aspectos do invento a gama de dosagem preferida do componente estrogênio é:

0,75-1,50 mg de 17β -estradiol,

0,012-0,025 mg de estradiol de etinilo, e

0,025-0,050 mg de mestranol; e

a gama de dosagem preferida do componente progestogénio é:

0,035-0,085 mg de levonorgestrel,

0,015-0,060 mg de gestodeno,

0,035-0,085 mg de desogestrel,

0,035-0,085 mg de 3-ceto-desogestrel, e

0,010-0,30 mg de noretindrona.

Para todos os aspectos do invento os estrogénios preferidos são 17β -estradiol, o estradiol de etinilo e o mestranol; e os progestogénios preferidos são o levonorgestrel, o gestodeno, o desogestrel e o 3-ceto-desogestrel. O 17β -estradiol e o levonorgestrel são particularmente preferidos. O gestodeno é também um progestogénio particularmente preferido.

Uma forma de dosagem particularmente preferida para todos os aspectos do invento é a combinação em que o estrogénio está numa dose de 1 mg de 17β -estradiol ou numa dose equivalente de estradiol de etinilo ou mestranol e o progestogénio está numa dose de 0,05 mg de levonorgestrel ou numa dose equivalente de gestodeno, desogestrel ou 3-ceto-desogestrel.

Uma outra forma de dosagem de combinação particularmente preferida para ambos aspectos do invento é uma combinação na qual o estrogénio está numa dose de 1 mg de 17β -estradiol ou numa dose equivalente de estradiol de etinilo ou mestranol e o progestogénio está numa dose de 0,075 mg de levonorgestrel ou numa dose equivalente de gesto-

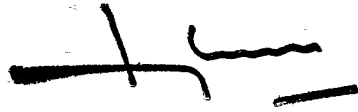
deno, desogestrel, ou 3-ceto-desogestrel.

Um curso preferido de administração para todos os aspectos do invento é a administração da forma de dosagem de combinação do invento durante os primeiros 24 dias do ciclo menstrual e nenhuma forma de dosagem (isto é livre de pílulas) ou uma forma de dosagem em branco para os últimos 4 dias do ciclo menstrual.

Um outro curso preferido de administração para todos os aspectos do invento é administração da forma de dosagem de combinação durante os primeiros 23 dias do ciclo menstrual e nenhuma forma de dosagem (isto é livre de pílulas) ou uma forma de dosagem em branco para os últimos 5 dias do ciclo menstrual.

As doses preferidas equivalentes a 1 mg de 17 β -estradiol são, aproximadamente: estradiol de etinilo 0,015 mg e mestranol 0,030 mg. As doses preferidas equivalentes a 0,050 mg de levonorgestrel são aproximadamente: gestodeno 0,030 mg. As doses preferidas equivalentes a 0,050 mg de levonorgestrel são aproximadamente: gestodeno 0,035 mg., desogestrel e 3-ceto-desogestrel 0,050 mg, e noretindrona 0,175 mg. As doses preferidas equivalentes a 0,075 mg de levonorgestrel são, aproximadamente: gestodeno 0,052 mg., desogestrel e 3-ceto-desogestrel 0,075 mg, e noretindrona 0,25 mg.

Estas doses equivalentes podem variar dependendo no efeito fisiológico desejado e do método de ensaio usado.



Um método especialmente preferido do invento compreende a administração a uma mulher na pré-menopausa em necessidade disso. Duma forma de dosagem de combinação de 1 mg de 17 β -estradiol e 0,050 mg de levonorgestrel ou 1 mg de 17 β -estradiol e 0,075 mg de levonorgestrel durante 23-26 dias, começando no dia um do ciclo menstrual, seguido de 2-5 dias livres de pílulas ou pílulas em branco, no total de 28 dias no ciclo de administração.

Uma forma de dosagem de combinação especialmente preferida do invento para fornecer uma terapia de substituição hormonal e contracepção para uma mulher na pré-menopausa compreende uma forma de dosagem de combinação de 1 mg de 17 β -estradiol e 0,050 mg de levonorgestrel ou 1 mg de 17 β -estradiol e 0,075 mg de levonorgestrel. A referida forma de dosagem é administrada durante 23-26 dias começando no dia um do ciclo menstrual, seguido de 2-5 dias livres de pílulas ou pílulas em branco, no total de 28 dias do ciclo de administração.

Para todos os aspectos do invento, o ciclo preferido de administração é a administração da forma de dosagem de combinação durante os primeiros 24 dias do ciclo menstrual e a administração de nenhuma forma de dosagem ou uma forma de dosagem em branco durante os últimos 4 dias do ciclo menstrual. Ou, administração da forma de dosagem de combinação durante os primeiros 23 dias do ciclo menstrual e nenhuma forma de dosagem ou uma forma de dosagem em branco durante os últimos 5 dias é também preferido.

Uma dose preferida de estradiol de etinilo equivalente à dose preferida de 1 mg de 17 β -estradiol é de 0,015 mg. A dose preferida equivalente de mestranol é de 0,030 mg.

As doses equivalentes preferidas do desogestrel e do 3-ceto-desogestrel que são equivalentes às doses preferidas do levonorgestrel, nomeadamente, de 0,050 mg e de 0,075 mg são também de 0,050 mg e de 0,075 mg.

As doses preferidas equivalentes do gestodeno em relação a 0,050 mg e 0,075 mg de levonorgestrel são de 0,035 mg e de 0,052 mg.

Deve ser entendido que nestas especificações e nas reivindicações que a acompanham o norgestrel pode ser usado em lugar do levonorgestrel, mas no dobro da dose estabelecida para o levonorgestrel. As reivindicações acompanhantes devem ser construídos em acórdância com esse facto.

O norgestrel é um composto racémico enquanto que o levonorgestrel é um dos isómeros opticamente activos. O levonorgestrel é particularmente preferido.

O progestogénio levonorgestrel é bem conhecido e tem vindo a ser comercializado em formulações contraceptivas orais (em dose de 0,15 mg e superior) durante muitos anos. O seu nome químico é o (-)-13-etil-17-hidroxi-18,19-di-norpregn-4-en-20-in-3-ona. O nome comum do norgestrel é 17 α -etinil-18-homo-19-nortestosterona.

O gestodeno, o desogestrel e o 3-ceto-desogestrel são progestogénios novos em vários estágios de desenvolvimento clínico e usos.

O composto novo, o gestodeno, difere do norgestrel por uma ligação dupla na posição 15 e é progestacionalmente activo per se, enquanto que se acredita que o desogestrel seja inactivo como molécula parente e pensa-se que sofre alterações em dois passos metabólicos para ter actividade progestacional. Acredita-se que o desogestrel é

metabolizado, em primeiro lugar, ao 3β -hidroxi-desogestrel biologicamente activo com actividade estrogénica/androgénica e depois em 3-ceto-desogestrel, que tem actividade progestogénica; ele difere do norgestrel por um grupo metileno na posição 11.

O nome químico da noretindrona é 17-hidroxi-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona. E também conhecido como 19-noretisterona ou noretisterona. O acetato de noretindrona pode ser usado em lugar da noretindrona, e além disso o termo "noretindrona" nas reivindicações acompanhantes deve ser entendido como referindo-se tanto ao álcool livre como ao seu acetato.

O 17β -estradiol é o estrogénio mais pontente que ocorre naturalmente em mamíferos. O seu nome químico é o estra-1,3,5(10)-tri-eno-3,17-diol. O 17β -estradiol (ou β -estradiol) é o seu nome comum.

O estradiol de etinilo e o mestranol são ambos estrogénios sintéticos que têm um grupo etinilo na posição 17 na estrutura do anel de estradiol.

O mestranol tem adicionalmente um grupo metoxi, em vez dum grupo hidroxi na posição 3 na estrutura do anel de estradiol. O estradiol de etinilo e o mestranol são usados em formulações contraceptivas orais. A composição desses contraceptivos orais é mostrada no Quadro 15-2 da página 454 no capítulo 15 de "Fertility Control and its Complications" por Bruce R. Carr e James E. Griffin em Williams Text book of Endocrinology, sétima edição, 1 Jean D. Wilson M.D. e Daniel W. Foster M.D., W.B. Saunders Company Philadelphia, 1985).

Um exemplo de uma embalagem que pode ser usado no quarto aspecto do invento ou para fornecer as formas de dosagem para o uso por pacientes em outros aspectos do invento é um produto do tipo embala com várias bolhas que correspondem a lugares individuais para as pílulas, como é vulgarmente usado com produtos contraceptivos orais. Esse produto deve normalmente compreender o número apropriado de comprimidos de dosagem numa embalagem de bolhas individuais seladas num cartão, num papelão ou num tubo de plástico com uma cobertura protectora ou uma caixa, cada recipiente de bolhas individuais de comprimidos de dosagem de combinação pode ser numerado ou marcado de outra forma para os primeiros 23-26 dias do ciclo menstrual [como, por exemplo, prescrito pelo médico assistente]. Os restantes 2-5 dias (livres de pílulas) dos 28 dias do ciclo de administração devem conter pílulas em branco ou bolhas individuais não cheias ou outro dispositivo de marcação para ajudar o paciente a seguir o ciclo de administração prescrito.

A forma de dosagem de combinação de estrogénio e de progestogénio do invento é preferencialmente fornecida em comprimidos, cápsulas solúveis ou cápsulas numa maneira conhecida neste ramo. Similarmente a pílula em branco é preferencialmente um comprimido, cápsula solúvel ou uma cápsula que não contém nenhuns agentes hormonais activos.

Outras preparações de dosagens orais ou parenterais ou embalagens podem ser obtidos por métodos conhecidos no ramo.

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Método para fornecer uma terapia de substituição hormonal e contracepção a uma mulher na pré-menopausa, que compreende a administração a uma mulher na prémenopausa, necessitada da terapia, dum forma de dosagem de combinação dum estrogénio seleccionado a partir de:

0,5-2,0 mg de 17β -estradiol,

0,008-0,030 mg de etinil-estradiol e

0,015-0,060 mg de mestranol;

e dum progestogénio seleccionado a partir de:

0,025-0,100 mg de levonorgestrel,

0,010-0,070 mg de gestodeno,

0,025-0,100 mg de desogestrel,

0,025-0,100 mg de 3-cetodesogestrel, e

0,085-0,35 mg de noretindrona,

sendo a referida forma de dosagem de combinação administrada durante 23-26 dias, começando no dia um do ciclo menstrual seguido por 2-5 dias sem tomar pilula ou tomando pilulas "em branco" durante um total de 28 dias no ciclo de administração.

2ª. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o estrogénio ser 17β -estradiol.

3ª. - Método de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o progestogénio ser o levonorgestrel.

4ª. - Método de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o progestogénio ser gestodeno, desogestrel ou 3-cetodesogestrel.

5ª. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a forma de dosagem de combinação ter um estrogénio seleccionado a partir de:

0,75-1,50 mg de 17 β -estradiol,

0,012-0,025 mg de etinil-estradiol, e

0,025-0,050 mg de mestranol; e

um progestogénio seleccionado a partir de:

0,035-0,85 mg de levonorgestrel,

0,015-0,060 mg de gestodeno,

0,035-0,085 mg de desogestrel,

0,035-0,085 mg de 3-cetodesogestrel, e

0,10-0,30 mg de noretindrona.

6ª. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o estrogénio estar numa dose de 1 mg de 17 β -estradiol ou numa dose equivalente de etinil-estradiol ou mestranol e o progestogénio estar numa dose de 0,050 mg de levonorgestrel ou numa dose equivalente de gestodeno, desogestrel ou 3-cetodesogestrel.

7ª. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o estrogénio estar numa dose de 1 mg de 17 β -estradiol ou numa dose equivalente de etinil-estradiol ou mestranol e o progestogénio estar numa dose de 0,075 mg de levonorgestrel ou numa dose equivalente de gestodeno, desogestrel ou 3-cetodesogestrel.

8ª. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a forma de dosagem de combinação ser administrada durante os primeiros 24 dias do ciclo menstrual e nenhuma forma de dosagem ou a forma de dosagem "em branco" ser administrada durante os últimos 4 dias do ciclo menstrual.

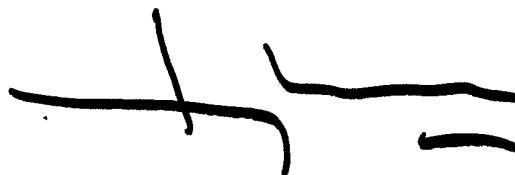
9ª. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a forma de dosagem de combinação ser administrada durante os primeiros 23 dias do ciclo menstrual e nenhuma forma de dosagem ou a forma de dosagem "em branco" ser administrada durante os últimos 5 dias do ciclo menstrual.

10ª. - Método para fornecer terapia de substituição hormonal e contracepção a uma mulher na pré-menopausa, caracterizada por compreender a administração a uma mulher na pré-menopausa, necessitada da terapia, de uma forma de dosagem de combinação de 1 mg de 17 β -estradiol e 0,050 mg de levonorgestrel ou 1 mg de 17 β -estradiol e 0,075 mg de levonorgestrel durante 23-26 dias, começando no dia um do ciclo menstrual, seguido por 2-5 dias sem tomar a pilula ou tomando pílulas "em branco" durante um total de 28 dias no ciclo de administração.

11ª. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a forma de dosagem de combinação ser administrada durante os primeiros 24 dias do ciclo menstrual e nenhuma forma de dosagem ou a forma de dosagem "em branco" ser administrada durante os últimos 4 dias do ciclo menstrual.

12ª. - Método de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado por a forma de dosagem de combinação ser administrada durante os primeiros 23 dias do ciclo menstrual e nenhuma forma de dosagem ou forma de dosagem "em branco" ser administrada durante os últimos 5 dias do ciclo menstrual.

Lisboa, 10 de Julho de 1987



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º