



(12)

## BREVET DE INVENTIE

Hotarirea de acordare a brevetului de inventie poate fi revocata  
in termen de 6 luni de la data publicarii

(21) Nr. cerere: **145710**

(61) Perfectionare la brevet:  
Nr.

(22) Data de depozit: **07.08.90**

(62) Divizata din cererea:  
Nr.

(30) Prioritate:

(86) Cerere internationala PCT:  
Nr.

(41) Data publicarii cererii:  
BOPI nr.

(87) Publicare internationala:  
Nr.

(42) Data publicarii hotaririi de acordare a brevetului:  
**31.05.93 BOPI nr. 5/93**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**RO 84079; Cerere de brevet de inventie FR  
2405069**

(45) Data publicarii brevetului:  
BOPI nr.

(71) Solicitant: (72)

(73) Titular: (72)

(72) Inventatori: **Motocescu Raisa, Griu Elisabeta, Perju Alexandru, Bucuresti, RO**

### (54) Compozitie medicamentoasa, cu hormoni, pentru administrare percutana

(57) **Rezumat:** Inventia se refera la o compozitie medicamentoasa, cu hormoni, pentru administrarea percutana, destinata utilizarii in diverse maladii cauzate de insuficienta in organism a respectivului hormon. Compozitia este constituita din hormoni steroizi lipofili, alesi dintre 1...1,5% progesteron, 1% testosteron propionat sau 0,08% estradiol, incorporati intr-o baza hidrofila alcatuita din

Carbopol 940, propilenglicol, alcool etilic, tri-etanolamina, solutie borat fenilmercuric si apa distilata. Compozitia medicamentoasa cu hormoni, permitand o buna absorbtie percutana, asigura atât o actiune terapeutica locala, cât si sistemica, a hormonului, evitand efectele secundare ale administrarii parenterale sau orale.

Revendicari: 1

RO 106504 B1



Invenția se referă la o compoziție medicamentoasă cu hormoni steroizi, pentru administrarea percutană, destinată utilizării în diverse maladii cauzate de insuficiența în organism a respectivului hormon, având efect locoregional, cât și sistemic.

Administrarea percutană a hormonilor steroizi prezintă o serie de avantaje față de administrarea parenterală sau perorală.

Aceste avantaje au fost puse în evidență în ultimii ani, ceea ce a făcut să apară unele forme farmaceutice care să permită acest mod de administrare: unguente, sisteme terapeutice transdermice etc.

Acest mod de administrare prezintă interes pentru substanțele medicamentoase care sunt inactivate sau care prezintă o viteză mare de metabolizare la administrare perorală. Se realizează astfel o eliberare treptată a medicamentului, prelungită în timp (pielea constituie un rezervor), iar pentru substanțele active inactivate la nivelul ficatului (de exemplu, hormonii) prezintă avantajul evitării acestui organ și reducerea în consecință a importanței efectului primului pasaj.

Pentru a asigura absorbția percutană este importantă alegerea bazei de vehiculare a substanței active, modul de încorporare a acesteia în bază (excipient), caracterul lipofil al substanței, cât și locul de aplicare.

De mai mult timp, au fost observate efectele fiziologice după aplicare pe piele a unor hormoni (progesteronă, estradiol), ceea ce a scos în evidență importanța absorbției percutane a acestor hormoni.

Sunt cunoscute preparate de acest gen, ca produsul: Progestogel (Laboratorul Berins-Iscovesco-Paris), Mastoprotien (Brevet RO nr.84079). Unguent cu progesteron și vitamina E (Brevet RO

nr.83933]. Ultimele două produse folosesc un excipient gras.

Compoziția medicamentoasă, conform invenției de față, lărgeste gama de medicamente hormonale cu acțiune percutană, prin aceea că este constituită din hormoni steroizi lipofili, aleși dintre: 1...1,5% progesteronă, 1% testosteron propionat sau 0,08% estradiol, încorporați într-o bază hidrofilă, alcătuită din: 1% carbopol 940, 30...50% alcool etilic, 20% propilenglicol, 1,2...1,5% trietanolamină, 1% soluție 0,2% boratfenilmercuric și până la 100% apă distilată.

Avantajele compoziției medicamentose conform invenției sunt următoarele:

- asigură o acțiune terapeutică locală sau sistemică a hormonului, evitând efectele secundare ale administrării parenterale sau orale;

- permite o bună resorbție percutană, asigurată de excipientele folosite, cât și de modul de încorporare a substanței active în bază;

- are o bună aderență la locul de aplicare și prezintă o bună tolerabilitate locală.

Se dau mai jos 3 exemple de realizare a preparatelor conform invenției.

**Exemplul 1.** Compoziția medicamentoasă este constituită din: 1 g progesteronă, 1 g carbopol 940, 40 g alcool etilic, 20 g propilenglicol, 1 g boratfenilmercuric soluție 0,2%, 1,5 g trietanolamină, și până la 100 g apă distilată.

Progesterona se dizolvă în alcool. La această soluție se adaugă propilenglicolul, soluția de boratfenilmercuric și o porțiune din apă (circa 20 g). Se prepară, sub agitare, carbopolul 940 și se lasă în repaus în vas acoperit 24 h. Se neutralizează cu trietanolamină diluată cu restul de apă. Se completează la greutate cu apă distilată.

Dacă se folosește 1,5% progeste-



ronă, cantitatea de alcool etilic întrebuințată este de 50%.

**Exemplul 2.** Compoziția medicamentoasă este constituită din: 1 g testosteron propionat, 1 g carbopol 940, 40 g alcool etilic, 20 g propilenglicol, 1 g boratfenilmercuric soluție 0,2%, 1,2 g trietanolamină, și până la 100 g apă distilată.

Tehnologia de obtinere a preparatului este asemănătoare cu cea expusă la exemplul 1, folosind în acest caz ca hormon testosteronul.

**Exemplul 3.** Compoziția medicamentoasă este constituită din: 0,08 g estradiol, 1 g carbopol 940, 30 g alcool etilic, 20 g propilenglicol, 1 g boratfenilmercuric soluție 0,2%, 1,4 g trietanolamină, și până la 100 g apă distilată.

Tehnologia de preparare este asemănătoare cu cea expusă la exemplul 1, folosind în acest caz ca hormon estradiolul.

Precizăm că în toate cazurile s-a stabilit diferențiat cantitatea de alcool etilic care să asigure dizolvarea hormonului, dar aproape de concentrația de saturare, ceea ce favorizează absorbția percutană. Prezența propilenglicolului în formulă urmărește același scop, deci favorizează absorbția percutană a hormonului.

Preparatele astfel obținute conform invenției sunt folosite pentru aplicarea pe piele în diferite maladii cauzate de insuficiența în organism a respectivului hormon. Astfel, gelul cu progesteronă este indicat să se aplice pe pielea sânelui în cazuri de: mastodimii, mastodimii asociate cu sâni granuloși, congestii mamare premenstruale, mastoze microchistice simple sau însoțite de fenomene generale de dezechilibru estrogeno-progesteronic, după puncții evacuatoare a chisturilor mamare sau după intervenții chirurgicale pe sâni. Profilactic, pentru

prevenirea modificărilor vasculare și tisulare provocate de un deficit local de progesteronă la nivelul sânilor.

Aplicarea pe piele a progesteronei la nivelul sânilor creează concentrații mari sub zona de aplicare care asigură o acțiune prelungită (rezervor la nivelul stratului cornos), fără a avea efecte sistematice.

Produsul este foarte bine tolerat, ușor de aplicat, da o senzație de răcorire la aplicare, nu murdărește lenjeria.

Gelul de testosteron este indicat pentru bărbați în tratamentul hipogonadismului funcțional, prin aplicarea pe pielea coapsei, toracelui, abdomenului, brațelor, când are o acțiune sistemică. De asemenea, prin aplicare locală în tratamentul deficitului androgenic local în ginecomastii sau lichen scleroatrofic balanoprepușial.

Preparatul obținut fără alcool etilic (hormonul încorporat sub formă de suspensie în gel) se poate folosi și la femei prin aplicări locale vulvovaginale în cazuri de lichen scleroatrofic vulvar.

Gelul cu estradiol se folosește pentru acțiune sistemică, la aplicare pe piele suportă un metabolism minim. Are o serie de avantaje față de administrarea orală a estrogenilor. Se indică în estrogenoterapia substitutivă în climacteriu, cât și în tratamentul cancerului de prostată, când se obțin concentrații plasmatice remarcabile de estradiol.

### Revendicare

Compoziție medicamentoasă cu hormoni pentru administrare percutană, caracterizată prin aceea că este constituită din hormoni steroizi lipofili, aleși dintre 1...1,5% progesteronă, 1% testosteron propionat sau 0,08% estradiol, încorporați într-o bază hidrofiliă, alcătuită din

**106504**

5

1% carbopol 940, 30...50% alcool etilic,  
20% propilenglicol, 1,2...1,5% trietano-

6

lamină și până la 100% apă distilată,  
procentele fiind exprimate în greutate.

Președintele comisiei de invenții chim. Novac Maria  
Examinator: farm. Popescu Aurelia

Grupa 4

Preț lei 1716

---

Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
Tehnoredactare computerizată și multiplicare: "Societatea Autonomă de Informatică SA" S.R.L.

1  
PAC ORIGINAL 