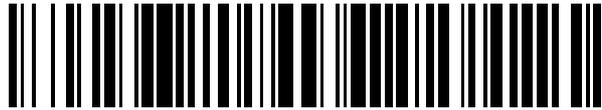


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 985**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2007 E 07818870 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2086522**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico que contiene norelgestromina para la contracepción y el reemplazo hormonal**

30 Prioridad:

**26.10.2006 DE 102006050558**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.09.2016**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**THEOBALD, FRANK y  
EIFLER, RENÉ**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 581 985 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico que contiene norelgestromina para la contracepción y el reemplazo hormonal

El presente invento se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para el uso de la sustancia activa norelgestromina sobre la piel, opcionalmente en combinación con estrógenos. Él se refiere además a la utilización de tales sistemas para la contracepción hormonal, así como para la terapia de reemplazo hormonal.

La sustancia activa norelgestromina (17-desacilnorgestimat; oxima de 13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-17-alfa-pregn-4-en-20-in-3-ona) pertenece, como hormona sexual, a la clase de los gestágenos. La norelgestromina inhibe la liberación de la hormona luteinizante (LH) y actúa así inhibiendo la ovulación. En comparación con el profármaco norgestimat o con sus otros metabolitos, tales como el 3-cetonorgestimat y el levonorgestrel, en el caso de la norelgestromina es ventajoso su más pequeño efecto andrógeno. Los estrógenos inhiben la secreción de la hormona estimuladora de folículos (FSH) y dan lugar así a una inhibición de la ovulación. Entre los estrógenos se cuentan, por ejemplo, el 17-beta-estradiol y el etinil-estradiol. Unas formulaciones con norelgestromina, así como también unas formulaciones combinadas con norelgestromina y etinil-estradiol se emplean para la contracepción así como para la terapia de reemplazo hormonal en mujeres.

La contracepción no constituye una enfermedad en el sentido clásico, puesto que ella no sirve para el tratamiento de un estado patológico que ponga en peligro la vida o que requiera un tratamiento. Por lo tanto, muchas mujeres desean una forma medicamentosa, que haga posible una forma discreta de aplicación y, si fuese posible, que evite el diario, tal como es necesario en el caso de las sustancias contraceptivas por vía oral. Así, en el sector de la contracepción se pueden encontrar implantes, anillos vaginales, pero también sistemas transdérmicos, que hacen posible una aplicación que sea ampliamente no llamativa. En el caso de muchas nuevas formas de aplicación, tales como p.ej. los implantes, los anillos vaginales etc., repercute de modo desventajoso el hecho de que la usuaria frecuentemente tiene sólo una deficiente confianza en tales formas medicamentosas, puesto que, en contraposición a las tabletas, no se puede estar seguro de que la forma medicamentosa sea aplicada en debida forma. Esta sensación de seguridad es, particularmente en la terapia de contracepción, muy importante para la usuaria e influye significativamente sobre la compliancia (distensión).

Los sistemas transdérmicos permiten una aplicación muy discreta y además de ello un control visual de la aplicación correcta durante el período de tiempo del uso. El éxito del Ortho Evra™ TCS (del inglés "transdermal contraceptive system" = sistema contraceptivo transdérmico, norelgestromina/etinil-estradiol) muestra que las mujeres aceptan bien esta forma de aplicación.

Dentro del estado de la técnica ya se conoce un gran número de sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) para la administración de estas sustancias activas. Tales TTS tienen típicamente una estructura a base de una capa de sustentación impermeable para el medicamento, una capa de reservorio que contiene el medicamento, así como una capa de pegamento adhesivo por contacto para la fijación sobre la piel, pudiendo ser idéntica la citada en último lugar a la capa de reservorio que contiene el medicamento. La capa que contiene el medicamento puede contener todavía otras sustancias constituyentes adicionales, p.ej. agentes plastificantes, agentes conferidores de pegajosidad, agentes solubilizantes, agentes estabilizadores, materiales de carga, sustancias de vehículo y agentes aceleradores de la penetración. Las sustancias farmacéuticamente inocuas que entran en cuestión para esto, son fundamentalmente conocidas por un experto en la especialidad.

Si bien los sistemas terapéuticos transdérmicos son fundamentalmente conocidos como formas de presentación, la formulación como un TTS de una determinada sustancia activa, p.ej. la norelgestromina, constituye un desafío. Pueden aparecer diversos problemas. Así, un TTS, para poder ser empleado terapéuticamente, tiene que hacer posible un flujo suficientemente alto de la sustancia activa a través de la piel. Por añadidura, él debe de tener una buena estabilidad y en particular durante el almacenamiento no debe de estar sujeto a modificaciones. La elección de unos polímeros adecuados para el reservorio de sustancia activa puede manifestarse difícil, puesto que estos polímeros deben de ser compatibles con la respectiva sustancia activa. Otro desafío planteado al TTS conforme al invento es que él pueda ser producido a un precio barato.

Un tal sistema se ha descrito, por ejemplo, en el documento de patente de los EE.UU. US 6.071.532. La formulación allí descrita se compone de un polímero que no está basado en un acrilato, de un agente intensificador y de un disolvente, escogiéndose el agente intensificador entre el conjunto formado por los ésteres de lactato con un entramado fundamental de C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> de los alcoholes alifáticos, monolaurato de propilenglicol y unas combinaciones de estas sustancias. El Ortho Evra™ TCS, que es obtenible comercialmente en muchos países del mundo, aprovecha p.ej. la enseñanza de esta patente.

El documento de solicitud de patente internacional WO 2005/120470 A1 divulga un sistema terapéutico transdérmico controlado por una matriz, con norelgestromina a solas o en combinación con un estrógeno, en particular el etinil-estradiol. Para la matriz se utiliza un pegamento fusible, en particular un copolímero de bloques de estireno.

En el caso del sistema que se encuentra en el mercado (el Ortho Evra™ TCS), es desventajosa su superficie de aplicación relativamente grande, de 20 cm<sup>2</sup>, que dificulta el uso.

El documento de patente internacional WO9640355 divulga unas formulaciones para TTS para la administración hormonal de estrógenos y progestinas.

5 Por lo tanto, la misión del presente invento fue evitar las mencionadas desventajas del estado de la técnica, y poner a disposición un sistema terapéutico transdérmico para la administración de norelgestromina, opcionalmente en combinación con un estrógeno, que sea mejor adecuado para la contracepción o la terapia de reemplazo hormonal mediante una aumentada velocidad de entrega de la(s) sustancia(s) activa(s). En este caso, se debe de conseguir una mejorada compliancia (distensión) del paciente mediante un método de aplicación más sencillo y seguro. El uso debería ser, además de esto, lo más discreto que sea posible.

10 Conforme al invento, el problema planteado por esta misión se resuelve mediante un sistema terapéutico transdérmico (TTS) de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un reservorio para la sustancia activa, que es por lo menos de una capa y que contiene norelgestromina, constituido sobre la base de polímeros de siliconas. Sorprendentemente, se ha puesto de manifiesto que, en particular la combinación de norelgestromina y etinil-estradiol con una sustancia o con una combinación de sustancias tales como dietilenglicol-monoetil-éter, butanodiol o 1,2-propilenglicol, se puede conseguir una penetración esencialmente más alta a través de la piel, que en comparación con el Ortho Evra™ TCS que se encuentra en el mercado. La formulación conforme al invento muestra unos valores de penetración esencialmente más altos a través de la epidermis de la piel humana, a lo largo de un período de tiempo preestablecido de 72 horas. Las formulaciones de TTS tienen en este contexto diferentes contenidos de norelgestromina y etinil-estradiol.

20 El TTS conforme al invento, después de su aplicación sobre la piel, puede permanecer durante un período de tiempo prolongado, p.ej. de hasta 7 días, y durante este período de tiempo puede entregar la(s) sustancia(s) activa(s) a la piel de un modo controlado. De esta manera, se evita la necesidad de una aplicación diaria, tal como es el caso en las sustancias contraceptivas por vía oral. En caso necesario, el tratamiento se puede suspender o respectivamente interrumpir de manera sencilla retirando el TTS de la piel.

25 Una ventaja especial consiste en que de esta manera se pueden emplear unos TTS con unas superficies de aplicación manifiestamente más pequeñas, en comparación con las superficies de aplicación del Ortho Evra™ TCS, con las mismas tasas de penetración situadas en torno a 17 %, de manera preferida en torno a 36 %, de manera especialmente preferida en torno a 48 %. Con esto están vinculadas una manipulación más sencilla y una mejorada comodidad de uso.

30 La adición de las sustancias arriba mencionadas da lugar a que entre la matriz de silicona y la sustancia activa se produzca una solubilización. Se prefiere la utilización del dietilenglicol-monoetil-éter. Como especialmente ventajoso se ha acreditado que la proporción de las sustancias, referida al peso de la matriz, sea de 1 a 80 % en peso, de manera preferida sea entre 5 y 40 % en peso.

35 Como unos polímeros de silicona apropiados pasan a utilizarse unas siliconas, unos polisiloxanos o unas siliconas, que pueden ser adhesivas por sí mismas/os. Por pegamentos adhesivos de silicona se entienden unos pegamentos adhesivos que se basan p.ej. en una estructura de un poli(dimetil-siloxano) o de un poli(dimetil-difenil-siloxano). En particular, son apropiados unos pegamentos adhesivos de silicona que son obtenibles comercialmente, tales como p.ej. el BIO-PSA de Dow Corning Corporation. De manera preferida, se emplea el BIO-PSA Q7-4302.

40 Usualmente, un TTS comprende una capa impermeable para la sustancia activa, una o varias capas de matriz que contienen la sustancia activa, opcionalmente una membrana que controla la liberación de la sustancia activa y una capa protectora retirable, estando aprestada la capa de matriz de un modo autoadhesivo, o pudiendo estar provista de una capa de pegamento adhesivo por el lado de la piel.

45 El reservorio de la sustancia activa se compone de manera preferida de una matriz polimérica de por lo menos una capa, que contiene la sustancia activa norelgestromina y opcionalmente otras sustancias activas adicionales, tales como p.ej. estradiol, etinil-estradiol o estriol. De manera ventajosa, junto al receptor de estradiol pueden estar contenidas todavía otras sustancias activas con un efecto agonista. El sistema terapéutico transdérmico puede componerse también de varias capas de matriz que contienen la sustancia activa, que se pueden diferenciar en su composición y/o contenido de la sustancia activa.

50 La matriz de la sustancia activa puede contener, junto a los polímeros y las sustancias activas mencionados/as, adicionalmente todavía otras sustancias auxiliares, tales como agentes plastificantes, agentes conferidores de pegajosidad, agentes solubilizantes, agentes estabilizadores, materiales de carga, sustancias de vehículo, y agentes aceleradores de la penetración, que son fundamentalmente conocidos por un experto en la especialidad.

55 A modo de ejemplo, en otras formas preferidas de realización se mencionarán en este contexto todavía una o varias sales de ácidos grasos en la matriz de sustancia activa, de manera preferida laurato de sodio, u otros polímeros, tales como por ejemplo una etilcelulosa, una metil-celulosa, una poli(vinil-pirrolidona), tragacanto, una bentonita, lactosa y un dióxido de silicio altamente disperso. Las proporciones son de 1 a 50 % en peso, de manera preferida de entre 2 y 15 % en peso.

Otras preferidas sustancias auxiliares del presente invento son p.ej. un aceite de silicona, ésteres glicéricos de ácidos resínicos hidrogenados, ésteres de resinas y de alcohol hidroabiético, ésteres de resinas y de ácido hidroabiético, ésteres metílicos hidrogenados de resinas de trementina, ésteres metílicos parcialmente hidrogenados de resinas de trementina, ésteres de resinas de trementina.

5 Alternativamente, durante el almacenamiento se pueden emplear adicionalmente todavía unos agentes antioxidantes, tales como tocoferoles, butil-hidroxi-anisol (BHA), ésteres de ácido gálico, butil-hidroxi-tolueno (BHT), palmitato y estearato de ascorbilo, para la estabilización o minimización de la degradación de la sustancia activa.

10 Como capa dorsal se adecuan en particular unos poliésteres, tales como p.ej. de manera preferida un poli(tereftalato de etileno) (PET) y un poli(tereftalato de butileno), que se distinguen por una resistencia especial. Además de esto, son apropiados otros materiales sintéticos compatibles, prácticamente arbitrarios, tales como p.ej. un poli(cloruro de vinilo), un copolímero de etileno y acetato de vinilo, acetato de vinilo, un polietileno, un polipropileno, derivados de celulosa o unas combinaciones de diversas láminas.

15 Se prefieren especialmente unos emplastos de sustancias activas conformes al invento, que se componen de una matriz que contiene una sustancia activa y de una capa dorsal situada por encima de ésta, siendo los TTS resultantes, después de la aplicación sobre la piel, transparentes o por lo menos translúcidos (es decir diáfanos).

20 También puede ser útil, emplear adicionalmente una capa de sustentación p.ej. un velo, para la estabilización mecánica del TTS, siendo aplicada ventajosamente la sustancia activa disuelta o suspendida en un disolvente sobre el velo. Unos materiales apropiados como materiales de velo son conocidos por un experto en la especialidad, de manera preferida, un poli(tereftalato de etileno), una celulosa, una celulosa regenerada, un nitrato de celulosa o un polietileno.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos conformes al invento encuentran utilización para la contracepción hormonal, así como para la terapia de reemplazo hormonal.

El invento se ilustra más detalladamente mediante el siguiente Ejemplo, pero sin restringir con ello el alcance del invento.

25 Se preparó una formulación a la escala de laboratorio y se investigó en lo que respecta a su penetración a través de la piel:

Composición referida a la matriz	% en peso
Norelgestromina	3,50 %
Etinil-estradiol	0,50 %
DL- $\alpha$ -tocoferol	0,40 %
BIO PSA Q7-4302	82,60 %
Kollidon 90 F USP	3,00 %
Laurato de sodio	2,00 %
Dietilenglicol-monoetil-éter	8,00 %

La penetración a través de la epidermis de la piel humana para norelgestromina se representa en la Figura 1.

La penetración a través de la piel entera humana para el etinil-estradiol se representa en la Figura 2.

30 La formulación muestra unos resultados de la penetración aproximadamente el doble de buenos en comparación con el Ortho Evra<sup>TM</sup> TCS, que se encuentra en el mercado.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema terapéutico transdérmico para el uso de norelgestromina, que comprende una capa dorsal impermeable para la sustancia activa, por lo menos una capa de matriz que contiene una sustancia activa, opcionalmente una capa protectora desprendible, conteniendo la capa de matriz por lo menos:
- 5 a) una dosis terapéuticamente eficaz de norelgestromina y una sustancia activa o sus derivados escogidos entre el conjunto formado por estradiol, etinil-estradiol y estriol,
- b) uno o varios polímeros de silicona,
- c) una o varias sustancias escogidas entre el conjunto formado por dietilenglicol-monoetil-éter, butanodiol y 1,2-propanodiol,
- 10 d) una o varias sales de ácidos grasos.
2. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que contiene adicionalmente una sustancia activa con un efecto agonista sobre el receptor de estradiol
3. El sistema transdérmico de acuerdo la reivindicación 1, caracterizado por que como una sal de ácido graso contiene el laurato de sodio.
- 15 4. El sistema transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que contiene adicionalmente un polímero o unas combinaciones de tales polímeros, escogidos entre el conjunto formado por una etil-celulosa, una metil-celulosa, una poli(vinil-pirrolidona) y lactosa.
5. El sistema transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que contiene adicionalmente una o varias sustancias o sus combinaciones, escogidas entre el conjunto formado por un
- 20 aceite de silicona, ésteres glicéricos de ácidos resínicos hidrogenados, ésteres de resinas y alcohol hidroabiético, ésteres de resinas y de ácido hidroabiético, ésteres metílicos hidrogenados de resinas de trementina, ésteres de resinas de trementina parcialmente hidrogenadas y ésteres de resinas de trementina.
6. El sistema transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que contiene adicionalmente una sustancia o unas combinaciones de tales sustancias escogidas entre el conjunto
- 25 formado por tragacanto, bentonita, lactosa y un dióxido de silicio altamente disperso.
7. El sistema transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que contiene adicionalmente uno o varios agentes antioxidantes.
8. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que es transparente o respectivamente translúcido.
- 30 9. El sistema transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que como capa de sustentación contiene un velo.
10. Sistema transdérmico de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que la sustancia activa disuelta o suspendida en un disolvente o una combinación de sustancias activas es aplicada sobre el velo.
- 35 11. El sistema transdérmico de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, caracterizado por que el velo se compone de un poli(tereftalato de etileno), una celulosa, una celulosa regenerada, un nitrato de celulosa o un polietileno.
12. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se compone de varias capas, que se diferencian en su composición y/o en el contenido de sustancias activas.
- 40 13. Una utilización de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento destinado a la contracepción hormonal.
14. Una utilización de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento destinado al reemplazo hormonal.

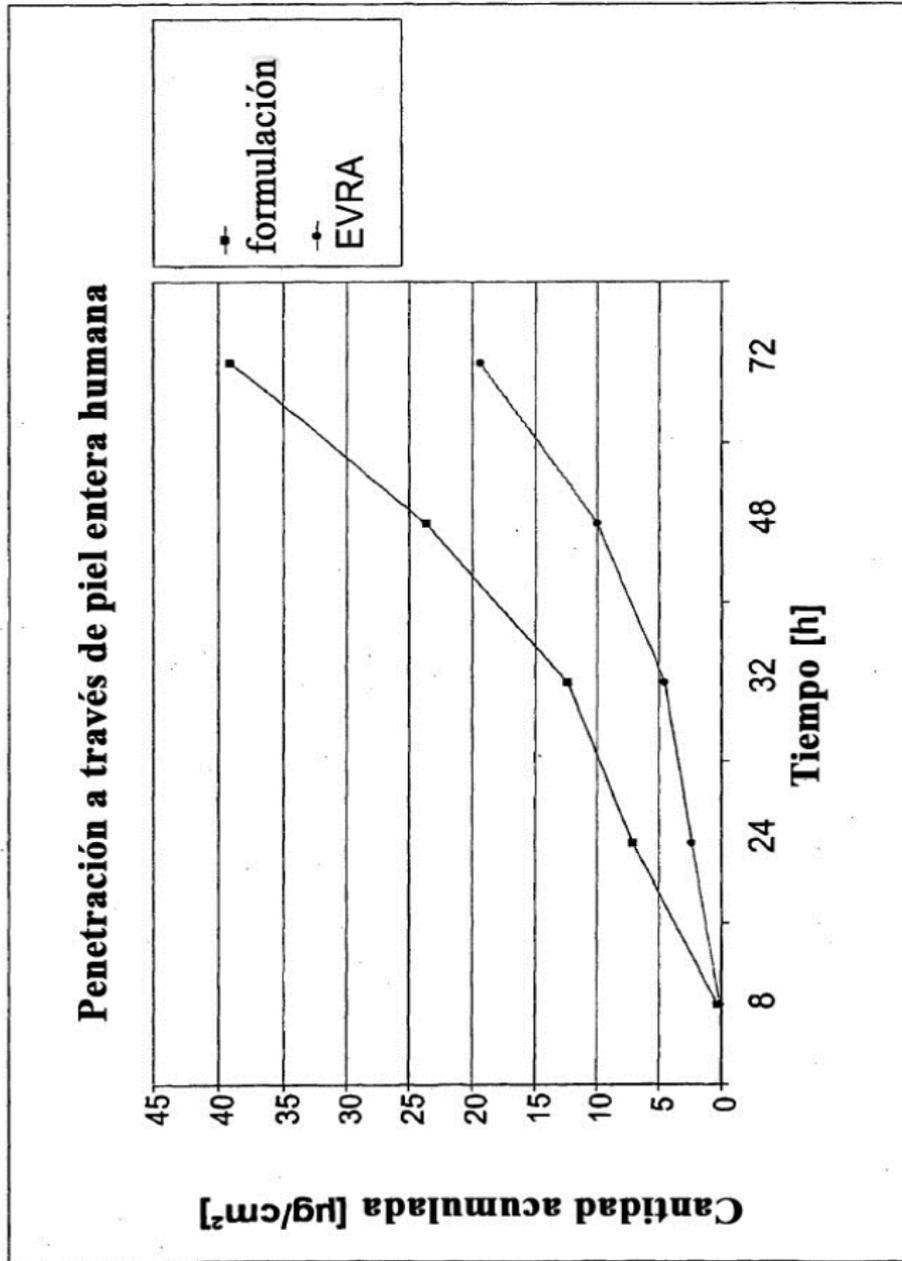


Fig 1

Fig 2

