(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 641 613**

(51) Int. CI.:

A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2010 PCT/US2010/060941**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11084668**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10799204 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2512486**

(54) Título: **Gel transdérmico de Nestorone®/Estradiol**

(30) Prioridad:

17.12.2009 US 287514 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2017

(73) Titular/es:

THE POPULATION COUNCIL, INC. (50.0%)
One Dag Hammarskjöld Plaza
New York New York 10017, US y
ANTARES PHARMA IPL AG (50.0%)

(72) Inventor/es:

SITRUK-WARE, REGINE;
CARRARA, DARIO NORBERTO, RAMON y
GRENIER, ARNAUD

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

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

Gel transdérmico de Nestorone®/Estradiol

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud provisional de patente de Estados Unidos nº 61/287514 presentada el 17 de diciembre de 2009.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de combinaciones específicas de progestinas y estrógenos en una composición transdérmica o transmucosal para ser usada en un método anticonceptivo para mujeres en sus años reproductivos.

Antecedentes de la invención

Las progestinas son progestágenos sintéticos usados lo más frecuentemente la anticoncepción hormonal (sola o con un estrógeno), así como para evitar la hiperplasia endometrial a partir de estrógeno sin oposición en una terapia de sustitución de hormonas. Los estrógenos y, especialmente, el estrógeno natural 17β-estradiol (E2) por otra parte, son compuestos esteroides que funcionan principalmente como hormonas sexuales femeninas y se usan también en ciertos anticonceptivos orales y en la terapia de sustitución de hormonas para mujeres post-menopáusicas, así como en una terapia de sustitución de hormonas en diversos estados endocrinológicos.

La 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona es una progestina (también identificada mediante la marca registrada NESTORONE® y citada en toda esta solicitud NES) que comprende un derivado de 19-nor-progesterona, con una estructura próxima a la progesterona de hormonas fisiológicas, que ha sido estudiada intensivamente en formas no orales, que incluyen implantes y anillos vaginales para anticoncepción. Tiene fuertes propiedades antiovulatorias y progestacionales y no porta acciones andrógenas, estrógenas o glucocorticoides a niveles terapéuticos (1). Dada su elevada potencia antiovulatoria cuando es proporcionada por vía sistémica, se cree que solo niveles muy bajos de NES son necesarios para una eficacia anticonceptiva y, por tanto, puede ser usada en diversos sistemas de suministro no oral (2).

El estradiol (E2) es menos potente que es etinil-estradiol sobre la estimulación de proteínas hepáticas dependientes de estrógenos como factores de coagulación, y tiene la capacidad potencial de ser un estrógeno más seguro cuando se combina con progestinas para la anticoncepción. Además, se ha mostrado que el estradiol, cuando es administrado por vía transdérmica, induce un menor riesgo de acontecimientos trombóticos que el estradiol oral cuando es proporcionado a mujeres postmenopáusicas (3).

Se ha sugerido que la NES debe ser administrada por vía transdérmica, sola o en combinación con estrógenos como estradiol. En particular, en una publicación de prensa de fecha 28 de noviembre de 2007, Antares Pharma y The Population Council anunciaron los resultados de un estudio de Fase 1 para un gel anticonceptivo que contiene Nestorone® y estradiol. La finalidad del ensayo era determinar la absorción de Nestorone® y estradiol usando el sistema de gel transdérmico Antares. La publicación de prensa indica que los datos mostraron que se identificó una dosis combinada eficaz para suministrar de forma consistente Nestorone® y los niveles en suero coincidieron con los intervalos dianas que se esperaban para proporcionar una anticoncepción eficaz. No se informó que se registraran acontecimientos adversos graves y la mayoría de los sujetos no experimentaron irritación de piel.

Como para el propio sistema de gel de Antares, esto se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 7.470.433.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto un nuevo anticonceptivo que comprende un sistema transdérmico para el tratamiento anticonceptivo de mujeres que comprende una formulación de portador que incluye una cantidad de progestina que comprende 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona suficiente para proporcionar la absorción de una dosis diaria de al menos 300 μg de la progestina a la mujer y suficiente estradiol para proporcionar la absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 100 μg de estradiol a la mujer, por lo que el sistema transdérmico bloquea eficazmente la ovulación en la mujer y se evita el desarrollo y rotura folicular mientras se minimiza el sangrado irregular. Preferentemente, el sistema transdérmico incluye al menos 3 mg de la 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona y al menos 1 mg del estradiol, preferentemente de aproximadamente de 3 a 4,5 mg de progestina y de aproximadamente 1 a 1,5 mg del estradiol. Estos niveles de estas hormonas aplicadas a la piel dan lugar a una absorción de 10% y, por tanto, corresponden a una dosis diaria de aproximadamente 300 a 450 μg de la progestina y aproximadamente 100 a 150 μg del estrógeno. Expresado de manera diferente, sería posible también igualar estos niveles de absorción de estas hormonas a los

correspondientes niveles en plasma en el paciente. A este respecto, las cantidades de estas hormonas necesarias para los dispositivos transdérmicos o transmucosales de esta invención darán lugar generalmente a niveles de plasma para la progestina (NES) de al menos aproximadamente 250 pmol/l y niveles en plasma para el estrógeno (estradiol) de al menos aproximadamente 300 pmol/l (100 p/ml).

En una realización del sistema transdérmico de la presente invención, el portador comprende un gel. Preferentemente, el gel proporciona una formulación hidroalcohólica que incluye al menos un mejorador de la penetración para los agentes activos en el sistema de gel.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se describe un método para un tratamiento anticonceptivo de mujeres que comprende proporcionar unidades de dosificaciones diarias de una progestina que comprende 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona y estradiol en forma de formulación de portador que incluye una cantidad de progestina que comprende 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona y estradiol en forma de formulación de portador que incluye una cantidad de progestina suficiente para proporcionar una absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 300 μg de la progestina a la mujer y una cantidad del estradiol suficiente para proporcionar una absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 100 μg del estradiol a la mujer. En una realización, el método comprende proporcionar las unidades de dosificaciones diarias en la mujer secuencialmente a razón de una vez al día durante un periodo de tres semanas, seguido de una semana sin tales unidades de dosificaciones diarias. De acuerdo con otra realización, el método comprende proporcionar las unidades de dosificaciones diarias a la mujer continuamente de manera diaria.

De acuerdo con otra realización del método de la presente invención, el método incluye proporcionar al menos aproximadamente 3 mg y, preferentemente, de aproximadamente 3 a 4,5 mg de la 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona y al menos aproximadamente 1 mg y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 1,5 mg del estradiol.

De acuerdo con otra realización del método de la presente invención, el tratamiento anticonceptivo comprende un tratamiento anticonceptivo transdérmico. Preferentemente, las unidades de dosificaciones diarias están en forma de gel transdérmico.

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto una combinación específica de NES y estradiol en forma de formulación de gel transdérmico. En toda esta memoria descriptiva, el uso del término NES está destinado a referirse a 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, pero está destinado también a incluir derivados de este compuesto que tendrían una potencia similar o mayor. Estos incluyen, por ejemplo, 13-etil-nestorona y otros derivados de este tipo. La indicación se dirige también al uso de estradiol. Esta hormona natural es importante debido a su elevado factor de seguridad, pero se ha aprecia que los estrógenos con una estructura similar al estradiol pueden ser útiles en relación con esta invención, aunque esta certeza no incluye etinil-estradiol, como se describe en la presente memoria descriptiva. El propio estradiol, sin embargo, es altamente preferido en relación con esta invención, particularmente debido a la seguridad que exhibe en términos de trombosis venosa y similares.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un sistema transdérmico para un tratamiento anticonceptivo de mujeres que comprende una formulación de portador que incluye la progestina NES en una cantidad suficiente para proporcionar una absorción de una dosis diaria de al menos 300 μg de la NES y, preferentemente, de aproximadamente 300 a 450 μg de NES a la mujer, así como una cantidad de estradiol suficiente para proporcionar la absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 100 μg del estradiol y, preferentemente, de aproximadamente 100 a 150 μg del estradiol a la mujer. En el caso de un sistema transdérmico, se ha encontrado que estas cantidades de la progestina y el estradiol pueden ser proporcionadas al paciente para este tipo de sistema que comprende una formulación de portador que incluye al menos 3 mg de NES y, preferentemente, de 3 a 4,5 mg de NES y al menos 1 mg de estradiol y, preferentemente, de 1 a 1,5 mg de estradiol, por lo que el sistema transdérmico bloquea eficazmente la ovulación en la mujer, y se evitan el desarrollo y la rotura folicular mientras se minimiza el sangrado irregular. En una realización preferida, el portador comprende un gel y, en particular, un gel hidroalcohólico y que incluye al menos un mejorador de la penetración para los agentes activos en el sistema.

De acuerdo con esta invención, la NES ha sido así eficazmente administrada por vía transdérmica en una formulación de gel en la que se absorbe rápidamente a través de la piel, dando lugar a una absorción en cantidades suficientes para bloquear la ovulación y conseguir los otros resultados importantes de la presente invención, sin muchos de los efectos secundarios potenciales de la técnica anterior.

Los métodos hormonales disponibles están basados en esteroides anticonceptivos sintéticos y, generalmente, incluyen etinil-estradiol (EE), que es un potente estrógeno sintético. Estas combinaciones, tanto si se suministran por vía oral como mediante la vía transdérmica, inducen cambios metabólicos relacionados con una acción estimuladora de la síntesis de proteínas hepáticas, como lipoproteínas de alta y baja densidad y factores de coagulación. Estos últimos cambios han sido sugeridos como un mecanismo posiblemente asociado al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (VTE) en usuarios de anticonceptivos orales (4, 5). Con las nuevas progestinas, de la

tercera generación (como norgestimato o etonogestrel), que son menos andrógenas que las de la segunda generación (como levonorgestrel) o las progestinas más recientes (como drospirenona, trimegestona o NES) que no son en absoluto andrógenas (6), el impacto del etinil-estradiol sobre el hígado no es "opuesto" como con las progestinas más andrógenas. Por lo tanto, se encontraron niveles superiores de globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y lipoproteína de alta densidad (HDL) cuando se usaron anticonceptivos orales de tercera generación, pero se consideró que era un aspecto ventajoso en lo que se refería a los cambios de HDL (7). Sin embargo, los cambios se producen también con los factores de coagulación que son dependientes de estrógenos y la variación de algunos factores de coagulación es mayor con estas combinaciones que con los anticonceptivos orales de segunda generación. Aunque hasta ahora no se ha identificado un verdadero marcador sustitutivo de VTE, la diferencia observada en la incidencia de VTE en usuarios de anticonceptivos de tercera generación en lugar de los de segunda generación sugirió un impacto mayor y no controlado de EE sobre la regulación de la hemostasis (8-11).

En estudios realizados en esteroides más próximos a las hormonas fisiológicas progesterona y estradiol, se ha mostrado que el riesgo de VTE es inferior en usuarios de estradiol transdérmico en comparación con estradiol oral (3). El estradiol transdérmico es un estrógeno mucho menos potente que el EE y su impacto sobre las proteínas hepáticas y factores de coagulación es casi nulo (12).

Por lo tanto, el uso de progestinas potentes como NES, que tiene un perfil metabólico neutro, y estradiol, en lugar de etinil-estradiol, en formulaciones transdérmicas, es extremadamente atractivo porque (1) mejora el perfil de seguridad de estos anticonceptivos y (s) suministra hormonas anticonceptivas que son próximas a las hormonas fisiológicas 17β-estradiol y progesterona.

El concepto subyacente en la presente invención es basar el efecto anticonceptivo de la combinación solamente en la progestina y usar una dosis pequeña de estradiol como una terapia sustitutiva adyuvante. La NES es un agente antiovulatorio muy potente y se ha demostrado que bloquea la ovulación en más de un 95% de los sujetos cuando se usa a dosis que conducen a niveles en suero de 250 pmol/l. Con estos niveles, se suprime la maduración folicular, pero no completamente, y se necesitará solamente una pequeña dosis de E2 como tratamiento sustitutivo adyuvante para evitar los indicios hipoestrogenismo y para regular el patrón de sangrado.

Los estudios preliminares a partir de una Fase II, descubrimiento de dosis, estudio cruzado para evaluar el efecto del suministro del gel transdérmico NES/E2 en tres dosis diferentes: elevada (4,5 mg de NES/1,5 mg de E2), media (3,0 mg de NES/1,0 mg de E2) y baja (1,5 mg de NES/0,5 mg de E2) mostraron que, aunque todas estas tres dosis suprimieron la ovulación, solamente las dosis de utilizaron al menos 3,0 mg de NES y al menos 1,0 mg de E2 no solo suprimieron adecuadamente la ovulación, sino que previnieron también el crecimiento folicular en una proporción elevada de sujetos. Por lo tanto, los niveles endógenos de E2 fueron bajos y la adición de la dosis de 1 mg de E2 endógeno fue suficiente como una terapia sustitutiva adyuvante. De hecho, este nivel de dosificación particular fue particularmente útil debido a los niveles estables de E2 que alcanzaron el intervalo dirigido a diana de la fase folicular temprana en mujeres de edad fértil. Aunque el medio y las dosis elevadas de la formulación de gel fueron capaces ambos de suprimir el crecimiento de la mayor parte de los folículos más allá de 10 a 15 mm, un tamaño de folículo observado durante las fases tempranas de su desarrollo, la adición de la dosis exógena de 1 mg de E2 permitió que los niveles en suero alcanzaran un intervalo de fase folicular media (aproximadamente 130 pg/ml) mientras que la dosis elevada dio lugar a niveles muy superiores de estrógeno (aproximadamente 180 pg/ml). Además, las variaciones de los niveles en suero fueron mayores con la dosis elevada de E2, mientras que la dosis media proporcionó tasas de suministro estables. Este suministro estable de los esteroides está en contraste con los picos y puntos mínimos habitualmente observados con la administración oral del mismo estrógeno.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, estas dosis particularmente ventajosas de NES y E2 son aplicadas por vía transdérmica en forma de gel hidroalcohólico, preferentemente junto con al menos un mejorador de la penetración y, lo más particularmente, junto con una combinación específica de mejoradores de la penetración. Este sistema ofrece la ventaja de ser fácil de aplicar y ser cosméticamente invisible, lo que se espera que proporcione un atractivo considerable a las mujeres. Además, esta invención incluye el suministro simultáneo de más de un agente activo a partir de la misma formulación de gel. En este caso, el estradiol (E2), la forma que se produce de forma natural del estrógeno, es aplicado junto con la NES. De esta combinación de NES y E2, que es próxima a las hormonas fisiológicas femeninas, y no son administradas por vía oral, sería más segura que la mayoría de los anticonceptivos hormonales que contienen etinil-estradiol (EE), la potente forma sintética ampliamente usada del estrógeno. Simultáneamente, el E2 evitará los síntomas hipoestrógenos. Con la dosificación apropiada de esta invención, el E2 minimiza así también el sangrado irregular que se produce a veces cuando las mujeres usan anticonceptivos solo de progestina y que puede ser una fuente importante de insatisfacción/interrupción.

Breve descripción de los dibujos

La naturaleza de los detalles de la presente invención se puede apreciar más en detalle con referencia a la siguiente descripción detallada, que se refiere a su vez a las figuras, como viene a continuación:

la figura 1 es una representación gráfica de la respuesta a la dosis para NES a diversos niveles de dosificación por encima de 21 días de uso;

la figura 2 es una representación gráfica de la medida de niveles de suero para NES a diversos niveles de dosificación en diferentes valores de tiempo en el último día (día 21) del ciclo de tratamiento;

la figura 3 es una representación gráfica de los niveles de estradiol a diversos niveles de dosificación sobre 21 días de uso;

la figura 4 es una representación gráfica de la medida de los niveles de suero de estradiol a diversos niveles de dosificación para diferentes valores de tiempo en el día 21 del ciclo de tratamiento;

la figura 5 es una representación gráfica del porcentaje de ciclos ovulatorios a diversos niveles de dosificación;

la figura 6 es una representación gráfica del porcentaje de ciclos de ovulación a diferentes niveles de dosificación en sujetos cumplidores;

la figura 7 es una representación gráfica del desarrollo folicular a diversos niveles de dosificaciones.

Descripción detallada

El primer componente esencial de la formulación anticonceptiva de la presente invención es la progestina NES. La propia NES es un derivado de 19-nor-progesterona que ejerce una potente acción progestacional y antiovulatoria y que no porta acciones andrógenas o estrógenas o glucocorticoides a niveles terapéuticos. La NES es 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona y es una potente progestina conocida cuando se proporciona por vía parenteral. Sin embargo, la NES no es activa cuando es administrada por vía oral.

El otro componente crítico de las composiciones de la presente invención es estradiol. El propio estradiol (o 17β-estradiol) es una hormona sexual femenina y representa el estrógeno principal en seres humanos. Es usada para el tratamiento de los síntomas de la menopausia o como un sustitutivo de la deficiencia de estrógenos.

El uso del término “transdérmico” o “transdérmica” de acuerdo con esta invención está previsto que se aplique a medios para la aplicación de agentes activos y otras composiciones de fármacos a través de la piel, incluyendo por medio de geles, cremas, lociones, pulverizaciones, parches y similares. En cada caso, sin embargo, la propia composición transdérmica debe incluir suficiente NES para proporcionar una absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 300 μg de NES al usuario y una absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 100 μg de estradiol al usuario y, lo más particularmente, la relación de los niveles de absorción con respecto a la cantidad de NES respecto a la cantidad de estradiol debe ser de aproximadamente 3:1 en cada caso. Aunque la memoria descriptiva ha destacado el uso específico de una formulación de gel para los sistemas transdérmicos de la presente invención, los expertos en la técnica apreciarán el hecho de que la formulación de esta invención puede estar también en forma de pulverización, ungüento, aerosol, supositorio, forma de dosificación vaginal, así como un parche, comprimidos bucales y sublinguales u otros dispositivos transdérmicos pasivos o activos para la absorción a través de la piel o la superficie mucosal. En cada uno de estos casos, como se ha mostrado en la presente memoria descriptiva, la aplicación de las cantidades requeridas de NES y estradiol en las relaciones y cantidades suficientes para producir una absorción de una dosis diaria de al menos 300 μg de la progestina y al menos aproximadamente 100 μg del estradiol son los factores críticos en relación con esta invención. Los expertos en la técnica, por tanto, serán capaces de producir fácilmente una correspondiente pulverización, ungüento, aerosol o similar empleando sistemas convencionales con los ingredientes activos específicos de la presente invención para los mismos. La presente invención es aplicable también a sistemas transmucosales, en los que la composición de portador que contiene los componentes de NES y estradiol es aplicada a la mucosa (ya sea vaginal o bucal), en este caso con el fin de obtener los niveles en plasma deseados de al menos aproximadamente 250 pmol/l de NES y al menos aproximadamente 300 pmol/l (100 p/l) de estradiol, y se requerirá una cantidad diferente de estos ingredientes en un portador apropiado. Por tanto, se comprueba que para una aplicación transmucosal, no sería bien tolerado por la mucosa un portador que esté basado en alcohol. Además, se necesitarían cantidades muy inferiores de estas hormonas cuando la mucosa exhiba una absorción mucho mayor. Por tanto, solamente se necesitarían aproximadamente 200 a 300 μg de NES para obtener la absorción necesaria y se requerirán solo aproximadamente 80 a 100 μg de estradiol. Estas cantidades pueden ser determinadas por un experto en la técnica con el fin de proporcionar la absorción y niveles de plasma necesarios de esta invención.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “DDU” se refiere a una “unidad de dosificación diaria” en que la propia unidad de dosificación diaria está contenida en una formulación transdérmica.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “agente anticonceptivo” se refiere a medicamentos administrados con el fin de evitar o reducir la probabilidad de un embarazo.

Los sistemas transdérmicos de la presente mención para el suministro de un agente anticonceptivo comprenden específicamente una formulación de portador, preferentemente en forma de gel, que incluye al menos 3 mg de NES y al menos 1 mg de estradiol. De esta manera, se ha encontrado que este sistema transdérmico puede ejercer una eficacia antiovulatoria así como supresión folicular completa, nuevamente cuando es aplicada de una manera transdérmica, y la inclusión de estradiol proporciona una terapia de estrógenos sustitutiva que coincide exactamente con los niveles foliculares medios de estradiol en el ciclo normal de mujeres fértiles no tratadas con una tasa de suministro estable. Por tanto, el sistema transdérmico suprime la ovulación y sustituye los niveles endógenos de estrógeno al intervalo de fase folicular media ideal.

A los niveles de DDU de esta invención, la aplicación de al menos 3 mg de NES, preferentemente entre 3 y 4,5 mg de NES, de una manera transdérmica, y a una tasa de absorción de aproximadamente 10%, da lugar a aproximadamente de 300 a 450 µg/día de NES, mientras que el uso de al menos 1 mg de estradiol y, preferentemente de 1 a 1,5 mg de estradiol a la misma tasa de absorción da lugar a aproximadamente 100 a 150 µg/día de estradiol.

La aplicación transdérmica de esta composición con la combinación de NES y estradiol, como se indicó anteriormente se realiza preferentemente en forma de gel. En particular, estos geles pueden ser formulaciones transparentes, lavables con agua, frías al tacto, de secado rápido, extensibles y/o no grasas. En particular, los componentes del gel incluyen principalmente un polialcohol, un alcanol de C_2 a C_4 y al menos un mejorador de la penetración. El propio polialcohol es preferentemente propilenglicol, dipropilenglicol o sus mezclas. El polialcohol está presente preferentemente en cantidades de 1 a 30% p del vehículo global, preferentemente de 10 a 20% p del mismo. El alcanol de C_2 a C_4 es preferentemente un alcanol de C_2 a C_4 como etanol, isopropanol, n-propanol o sus mezclas y está presente preferentemente en cantidades de aproximadamente 5 a 85% p, preferentemente de 30 a 60% p. El mejorador de la penetración incluye un monoalquil-éter de dietilenglicol, para los fines de mejorar la penetración del agente activo a través de las superficies dérmicas o mucosales. Este componente está presente preferentemente en la composición global en una cantidad de aproximadamente 1 a 15% p, preferentemente entre aproximadamente 2,5 y 7,5% p.

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir también un mejorador de la penetración adicional, como se expone, por ejemplo, en la publicación de Osborne y Henke en "Skin Permeation Enhancers Cited in the Technical Literature" publicada por la entidad Pharmaceutical Technology en noviembre de 1997, cuya descripción se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva. En particular, la formulación de la presente invención incluye adicionalmente un alcohol graso, para los fines de mejorar la penetración del agente activo incluso más a través de las superficies dérmicas o mucosales. Este componente está presente preferentemente en la composición global en cantidades de aproximadamente 0,1 a 5% p, preferentemente entre 0,5 y 2,0% p. Lo más preferentemente, los alcoholes grasos son alcohol miristílico y 1-tetradecanol.

La formulación puede incluir adicionalmente un agente espesante o un agente gelificante presente en una cantidad suficiente para alterar la viscosidad de la formulación. Un agente gelificante se puede seleccionar entre el grupo que incluye: carbómero, carboxietileno o poli(ácido acrílico) como Carbopol 980 o 940 NF, 981 o 941 NF, 1382 o 1342 NF, 5984 o 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971P NF, 974P NF, Noveon AA-1 USP; derivados de celulosa como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) (calidades diferentes de Klucel), hidroxietilcelulosa (HEC) (calidades de Natrosol), HPMCP 55, calidades de Methocel; gomas naturales como goma arábiga, de xantano o goma guar, alginatos; derivados de polivinilpirrolidona como los de calidades de Kollidon; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno como las calidades de Lutrol F 68, 127. Otros agentes gelificantes incluyen quitosano, poli(alcoholes vinílicos), pectinas, calidades Veegum. Puede ser incluida una amina terciaria como trietanolamina o trolamina, para espesar y neutralizar el sistema.

Un polímero o copolímero de ácido acrílico, como un carbómero, actúa como un formador de gelificante y facilita la liberación de agente activo lipófilo y el mejorador de la penetración. Preferentemente, el agente gelificante es de calidades Lutrol F y calidades Carbopol. El agente gelificante está presente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30,0% p/p de la formulación, dependiendo del tipo de polímero. Por ejemplo, el agente gelificante está presente preferentemente en una cantidad entre aproximadamente 0,5% y 2% para poli(ácidos acrílicos) y entre aproximadamente 1 y 5% para celulosas.

La cantidad y el tipo del agente gelificante en la formulación se pueden seleccionar para proporcionar la consistencia y/o viscosidad deseadas del producto para facilitar la aplicación a la piel.

La formulación puede incluir adicionalmente conservantes como, pero sin limitación, cloruro de benzalconio y derivados, ácido benzoico, alcohol bencílico y derivados, bronopol, parabenes, centrimida, clorhexidina, cresol y derivados, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, sales fenilmercúricas, timerosal, ácido sórbico y derivados. El conservante está presente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10,0% p/p dependiendo del tipo de compuesto.

La formulación puede incluir adicionalmente antioxidantes, pero sin limitación, tocoferol y derivados, ácido ascórbico

y derivados, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido fumárico, ácido málico, galato de propilo, metabisulfatos y derivados. El antioxidante está presente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5,0% p/p de la formulación, dependiendo del tipo de compuesto.

La formulación puede incluir adicionalmente tamponantes como tamponantes de carbonatos, tamponantes de citratos, tamponantes de fosfatos, tamponantes de acetatos, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido tartárico, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina o aminometilamina. No obstante pueden ser incluidos otros tamponantes conocidos en la técnica. El tamponante puede sustituir hasta un 100% de la cantidad de agua en la formulación.

La formulación puede incluir adicionalmente un humectante, como, pero sin limitación, glicerina, propilenglicol, sorbitol o triacetina. El humectante está presente de aproximadamente 1 a 10,0% p/p de la formulación, dependiendo del tipo de compuesto.

La formulación puede incluir adicionalmente un agente secuestrante como ácido edético. El agente secuestrante está presente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5,0% p/p de la formulación, dependiendo del tipo de compuesto.

La formulación puede incluir adicionalmente tensioactivos aniónicos, no iónicos o catiónicos. El tensioactivo está presente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30,0% p/p de la formulación, dependiendo del tipo de compuesto.

Opcionalmente, la formulación puede incluir un regulador del pH, generalmente un agente neutralizante, que puede tener opcionalmente una función reticulante. Como ejemplo y no como limitación, el regulador del pH puede incluir una amina terciaria como trietanolamina, trometamina, tetrahidroxipropiletilenodiamina o solución de NaOH. El regulador del pH está presente en las formulaciones de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,0% p/p.

Opcionalmente, la formulación puede incluir humectantes y/o emolientes para ablandar y suavizar la piel o para mantener y retener la humedad. Como ejemplo y sin limitación, los humectantes y emolientes pueden incluir colesterol, lecitina, aceite mineral ligero, petrolato y urea.

La naturaleza global de las formulaciones de geles de la presente invención incluye lo expuesto, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 7.470.433.

Sin embargo, como se indicó anteriormente, son posibles otras formulaciones apropiadas para el suministro transdérmico de los dos esteroides NES y E2 descritos en la presente memoria descriptiva. Este suministro transdérmico se puede llevar a cabo por medio de un parche transdérmico o por medio de una pulverización transdérmica o un sistema transdérmico de dosis medida (MTDS). Se ha mostrado con este último que se pueden alcanzar niveles de 250 pmol/l de NES con dos aplicaciones de la pulverización sobre la piel (13). La adición de una dosis apropiada de E2 a la dosis conseguida de NES sería otra forma de suministro transdérmico para fines anticonceptivos con las ventajas adicionales anteriormente expuestas en términos de seguridad. Los parches de matrices transdérmicas que suministran NES y E2 en una superficie de aproximadamente 20 a 30 cm^2, suministrando 300 µg de NES y 100 µg de E2 diariamente (y, en particular, un suministro de NES y E2 a una relación de aproximadamente 3:1), pueden conseguir también estos objetivos, con una posibilidad adicional de suministrarlos a lo largo de 7 días continuamente, según el diseño de la matriz seleccionado.

Un descubrimiento adicional realizado con las formulaciones de gel así como con las formulaciones de MDTS fue que se observaron todavía niveles detectables de NES después de 72 horas, una semivida mucho más prolongada que la observada con cualquier otra vía de administración del esteroide. Este descubrimiento se explica por la retención del esteroide en el estrato córneo, la capa superior de la piel, que constituye así un depósito desde el cual se libera la progestina. Los detalles adicionales para una pulverización transdérmica de MDTS son conocidos en la técnica.

Los anticonceptivos transdérmicos de la presente invención se emplean preferentemente de forma continua, es decir, cada día por el paciente o de forma secuencial, es decir, por ejemplo, cada día durante tres semanas cada mes, seguido de una semana sin aplicación de dosificación de fármaco. Otro régimen sería de 24 días de aplicación de gel seguido de 4 días sin aplicación de tratamiento de gel. Por tanto, estas formulaciones ofrecen además la sustitución de niveles de estrógenos a niveles fisiológicos.

El uso de las composiciones transdérmicas de la presente invención comprende un método para un tratamiento anticonceptivo aplicando la DDU anteriormente expuesta para una administración diaria de las maneras expuestas en la presente memoria descriptiva. Las formulaciones transdérmicas o no orales de la presente invención se aplican por tanto en la forma anteriormente expuesta, preferentemente en forma de un gel o similar.

Ejemplos

La presente invención se ilustró inicialmente por medio de un cierto número de mujeres que recibieron tres dosis

diferentes (elevada, media y baja, como se expuso anteriormente) de una combinación transdérmica de NES y E2 en forma de gel, para un ciclo cada una, separadas por un ciclo de lavado para retomar la ovulación antes de que se ensaye la siguiente dosis. Los niveles medios de NES obtenidos con las tres dosis ensayadas muestran una respuesta a la dosis, como se puede observar en la figura 1. La dosis más baja permitió que los sujetos alcanzaran los niveles en suero medios de 250 pmol/l necesarios para suprimir la ovulación y se alcanzaron dosis superiores con las dosis medias y elevadas de la combinación de gel. Además, los niveles en suero de NES obtenidos con estas tres dosis después de un periodo de 24 horas se pueden observar en la figura 2. Una vez más, la dosis más baja permitió que se obtuvieran los niveles en suero medios de 250 pmol/l.

Los niveles de estradiol que se midieron reflejaron la adición de la secreción endógena de E2 por el ovario y la dosis exógena de E2 administrada en el propio gel. Como se observa en la fig. 3, la dosis más baja de gel que suministró 0,5 mg/día de E2, muestra en algunos puntos un nivel superior al observado con la dosis media, que suministraba 1 mg de E2/día. Esto refleja la producción endógena restante de E2, ya que el crecimiento folicular no fue suprimido completamente con la dosis inferior de NES. Además, los niveles en suero de estradiol obtenidos con cada una de estas dosificaciones a lo largo de un periodo de 24 horas o en el último día de aplicación (día 21) se muestran en la figura 4.

El porcentaje de ciclos ovulatorios en términos de rotura folicular para cada una de las tres dosificaciones se muestra en la figura 5. Además, como se muestra en la figura 6, los tres ensayos de dosificaciones diferentes consiguieron la supresión completa de la ovulación en mujeres que fueron cumplidoras, como se valoró mediante mediciones en suero de NES.

Como se muestra en la figura 7,los descubrimientos indican que la dosis más baja no bloquea suficientemente el crecimiento folicular, ya que hay todavía un 40% folículos que son grandes, a 16 mm y por encima, que pueden ser activados para la ovulación en el caso de dosis diarias perdidas. Por lo tanto, aunque se alcanzan los niveles en suero de 250 pmol/l de NES y se consigue una supresión de la ovulación, este nivel no obstante no fue suficiente para evitar completamente el crecimiento de los folículos.

Sin embargo, la dosis media tiene solamente un 13% de estos folículos grandes, mostrando un mejor control o la supresión del crecimiento folicular. Aunque la dosis elevada consigue la supresión más elevada del crecimiento folicular, los niveles en suero de E2 son demasiado elevados y muestran variaciones individuales mayores que con la dosis media de aplicación de gel diaria de 3 mg/1 mg de NES/E2.

De hecho, con la dosis media que suministra 3 mg de NES y 1 mg de E2, los niveles en suero medios de E2 fueron de aproximadamente 385 pmol/l (≈ 130 pg/ml) un nivel que se encuentra durante la fase folicular media de un ciclo normal en mujeres fértiles no tratadas y suficiente para evitar síntomas hipoestrógenos y efectos no deseados, como pérdida ósea, que se pueden producir cuando los niveles de E2 son bajos (menos que 30 pg/ml). También, la curva de los niveles de E2 observada con la dosis media mostró niveles muy estables de E2, con variaciones mínimas.

Todo lo que antecede demuestra el carácter crítico y significativo del uso específico de las cantidades de NES y estradiol en combinación en los sistemas transdérmicos de la presente invención para el tratamiento anticonceptivo de mujeres. Se ha encontrado que solamente con el uso de estos niveles particulares de agentes activos en cuestión no solo se consiguieron todos los resultados deseados de la presente invención, que incluían no solamente evitar la ovulación en un 100% de los casos sino también en términos de seguridad, con un buen control del sangrado, eficacia en la supresión del crecimiento folicular hasta un tamaño habitualmente observado en la fase folicular temprana y niveles hormonales apropiados de estrógeno para sustituir la secreción endógena.

Aplicación industrial

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento anticonceptivo de mujeres. Por tanto, la composición específica y las cantidades de fármacos de la presente invención pueden proporcionar un producto transdérmico, preferentemente en forma de gel, que puede ser aplicado de manera fácil y ventajosa a la piel de una mujer con el fin de conseguir efectos anticonceptivos extremadamente ventajosos.

Referencias

1. Kumar N, Koide SS, Tsong Y, Sundaram K. Nestorone: a progestin with a unique pharmacological profile. Steroids 2000; 65 (10-11) : 629-36.

2. Sitruk-Ware R, Small M, Kumar, N, Tsong YY, Sundaram K, Jackanicz T. Nestorone® Clinical applications for contraception and HRT. Steroids 2003, 68: 907-913.

3. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003; 362 (9382):428-432.

4. Kluft C, Endrikat J, Mulder SM, Gerlinger C, Heithecker R. A prospective study on the effects on hemostasis of two

oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20 microg Ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 microg ethinyl estradiol. Contraception. Abril de 2006; 73(4):336-43.

5. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Thromb Haemost. Abril de 2001; 85(4):619-25.

6. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Hum. Reprod. Update. 2006; 12(2):169-78.

7. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Effect of second and third generation oral contraceptives on lipid metabolism in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. J Intern Med 2001; 250:441-8.

8. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001; 323:131-4.

9. EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Combined oral contraceptives and venous thromboembolism. 1-7. 9-28-2001. Londres, GB, EMEA. CPMP Public Assessment Report.

10. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. Contraception 2003; 67:173-85.

11. Rad M, Kluft C, Menard J, Burggraaf J, de Kam ML, Meijer P et al. Comparative effects of a contraceptive vaginal ring delivering a nonandrogenic progestin and continuous ethinyl estradiol and a combined oral contraceptive containing levonorgestrel on hemostasis variables. Am J Obstet Gynecol 2006.

12. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J et al. Biological effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62:536-41.

13. Fraser IS, Weisberg E, Kumar N, Kumar S, Humberstone AJ, McCrossin L, Shaw D, Tsong YY, Sitruk-Ware R. An initial pharmacokinetic study with a Metered Dose Transdermal System for delivery of the progestogen Nestorone as a possible future contraceptive. Contraception. Diciembre de 2007; 76(6):432-8.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema transdérmico para el tratamiento anticonceptivo de mujeres, que comprende una formulación de portador que incluye al menos 3 mg de progestina que comprende 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, que es suficiente para proporcionar la absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 300 μg de dicha progestina a dicha mujer, y al menos 1 mg de estradiol, que es suficiente para proporcionar la absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 100 μg de dicho estradiol a dicha mujer, por lo que dicho sistema transdérmico bloquea eficazmente la ovulación en la mujer y se evita el desarrollo y la rotura folicular mientras se minimiza el sangrado irregular.

2. El sistema transdérmico de la reivindicación 1, que incluye de 3 a 4,5 mg de dicha progestina y 1 a 1,5 mg de dicho estradiol.

3. El sistema transdérmico de la reivindicación 1, en el que dicho portador comprende un gel.

4. El sistema transdérmico de la reivindicación 3, en el que dicho gel comprende una formulación hidroalcohólica que incluye al menos un mejorador de la penetración para los agentes activos en dicho sistema de gel.

5. Un método para un tratamiento anticonceptivo transdérmico de mujeres, que comprende proporcionar un sistema transdérmico que incluye al menos 3 mg de 16-metileno-17α-acetoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona y al menos 1 mg de estradiol, que es suficiente para proporcionar la absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 300 μg de dicha progestina a dicha mujer y para proporcionar la absorción de una dosis diaria de al menos aproximadamente 100 μg de dicho estradiol a dicha mujer.

6. El método de la reivindicación 5, que comprende proporcionar dichas unidades de dosificaciones diarias a dicha mujer de manera secuencial a razón de una vez al día durante un periodo de 3 semanas seguido de 1 semana sin tales unidades de dosificaciones diarias.

7. El método de la reivindicación 5, que comprende proporcionar dichas unidades de dosificaciones diarias a dicha mujer de forma continua de manera diaria.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que incluye proporcionar de aproximadamente 3 a 4,5 mg de dicha progestina y de aproximadamente 1 a 1,5 mg de dicho estradiol a dicha mujer.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que dichas unidades de dosificaciones diarias están en forma de gel transdérmico.

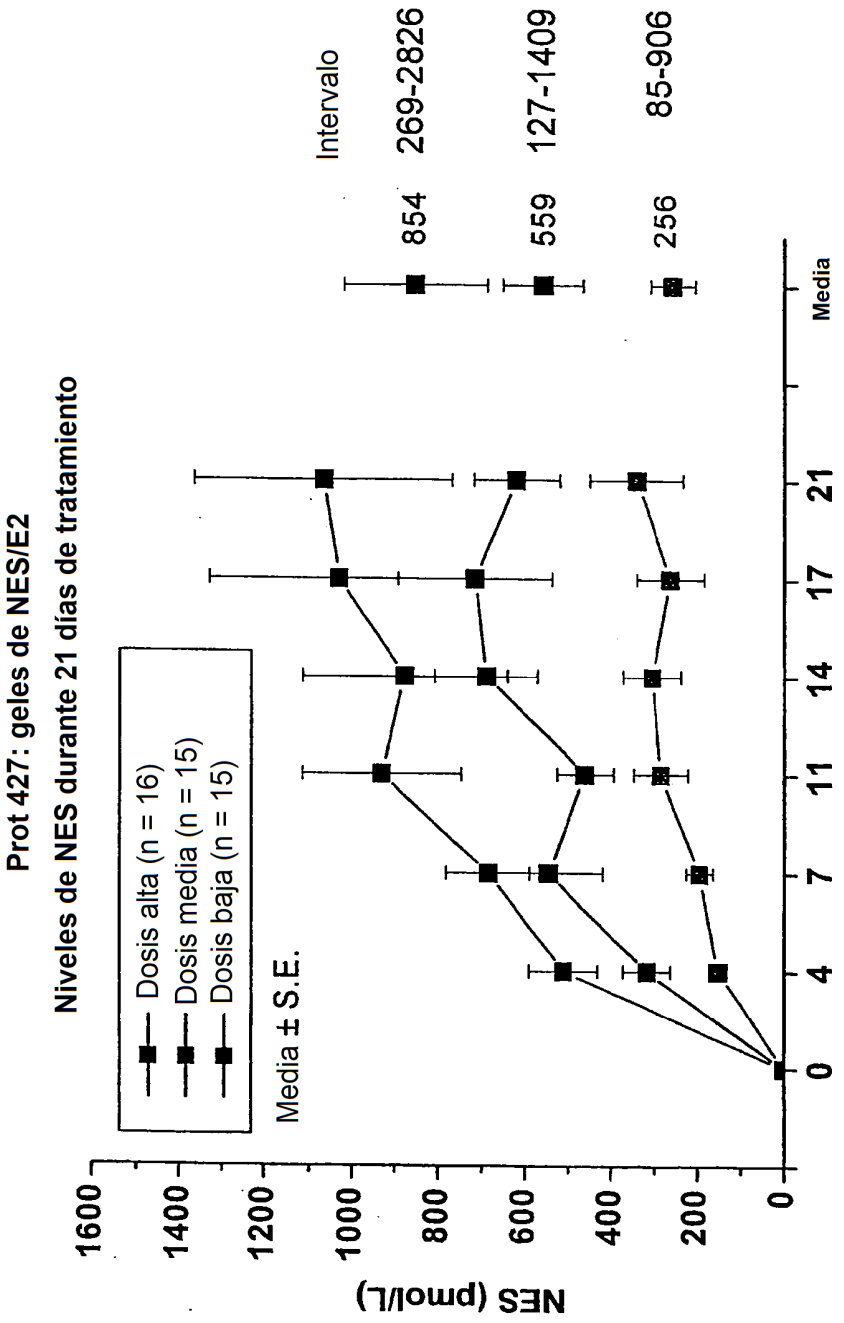
Prot 427: geles de NES/E2
Niveles de NES durante 21 días de tratamiento
Dosis alta (n = 16)
Dosis media (n = 15)
Dosis baja (n = 15)
Media ± S.E.
NES (pmol/L)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
4
7
11
14
17
21
Media
Días de aplicación continua
Intervalo
854
269-2826
559
127-1409
256
85-906

FIGURA 1

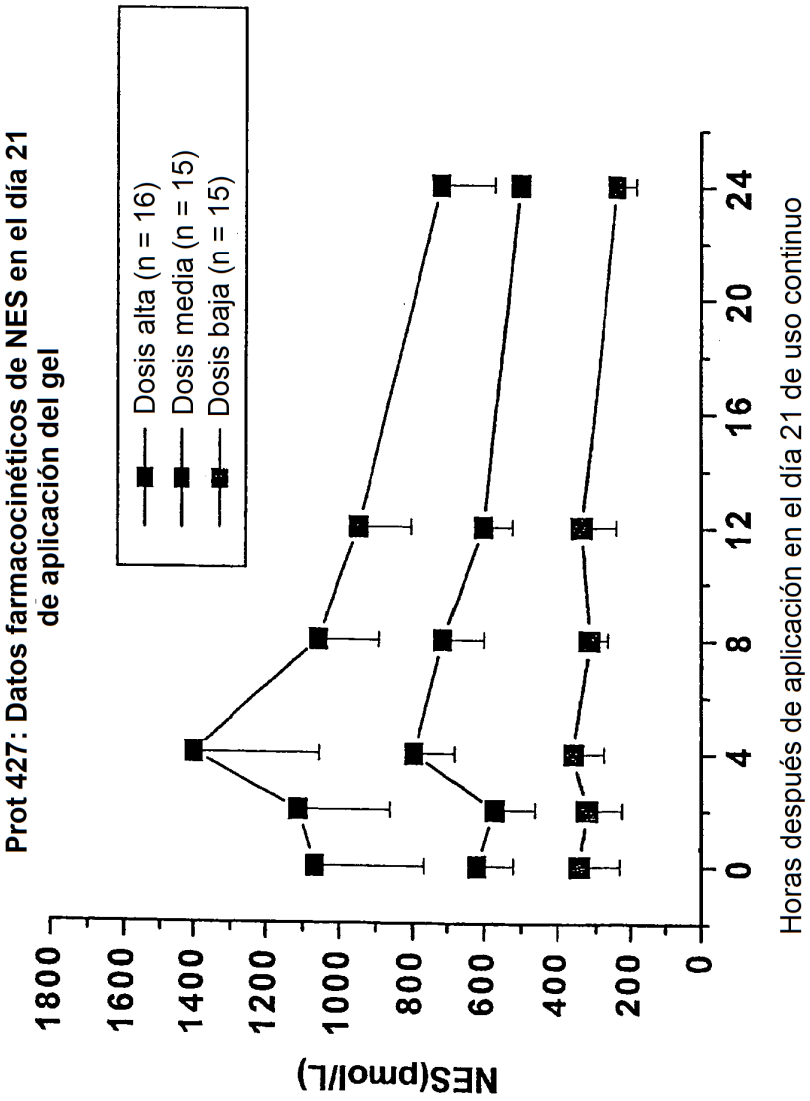
Prot 427: Datos farmacocinéticos de NES en el día 21 de aplicación del gel
Dosis alta (n = 16)
Dosis media (n = 15)
Dosis baja (n = 15)
NES(pmol/L)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
16
20
24
Horas después de aplicación en el día 21 de uso continuo

FIGURA 2

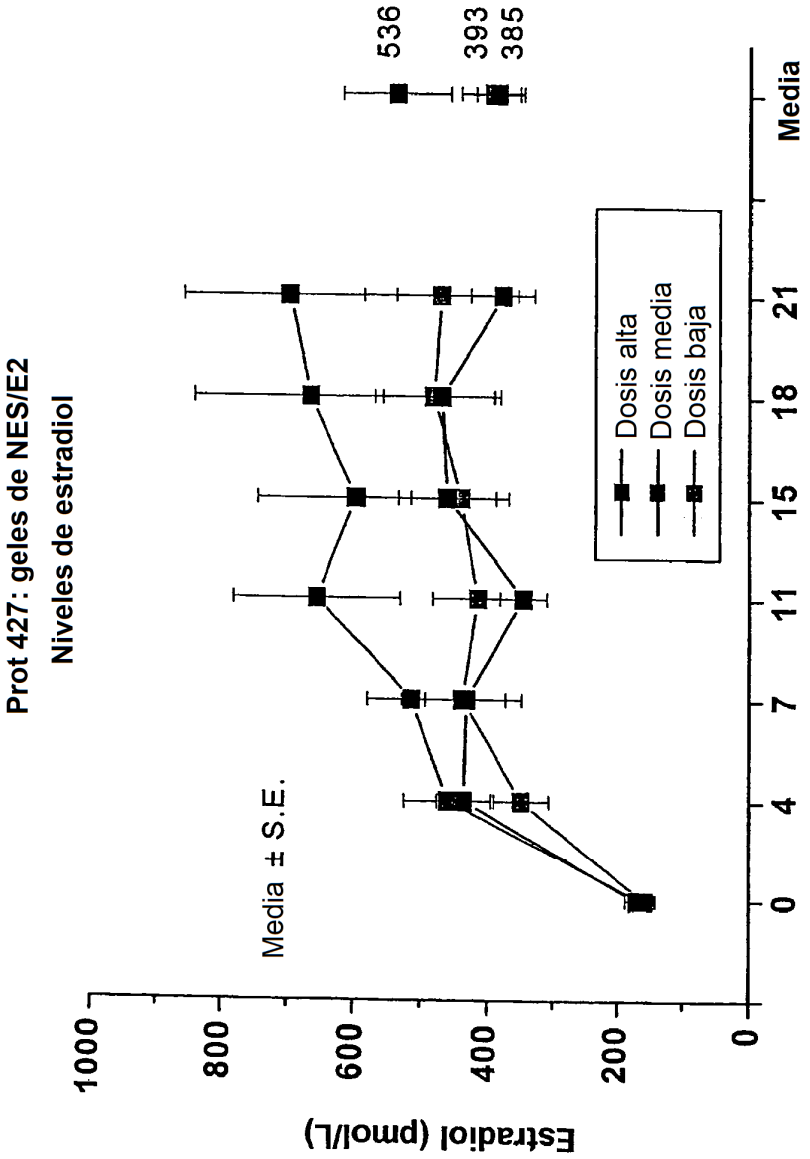
Prot 427: geles de NES/E2
Niveles de estradiol
Media ± S.E.
Estradiol (pmol/L)
1000
800
600
400
200
0
0
4
7
11
15
18
21
Media
Días de aplicación continua
536
393
385
Dosis alta
Dosis media
Dosis baja

FIGURA 3

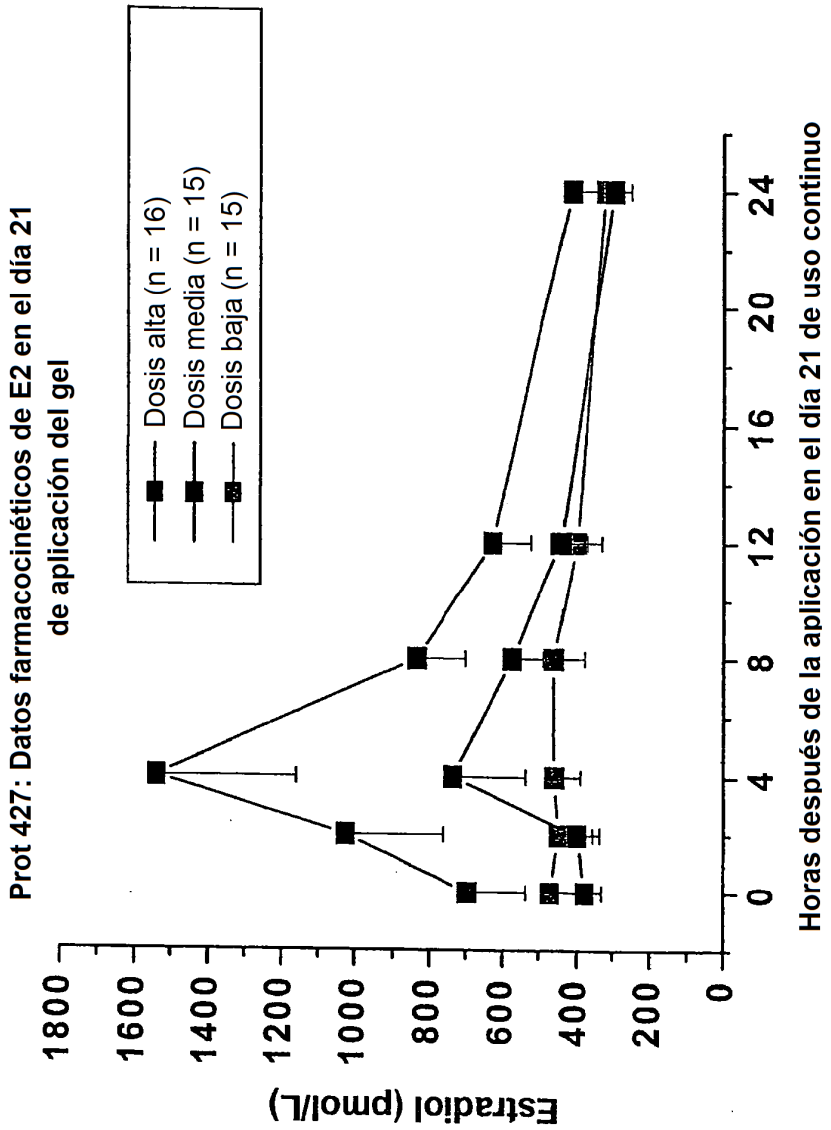
Prot 427: Datos farmacocinéticos de E2 en el día 21 de aplicación del gel
Dosis alta (n = 16)
Dosis media (n = 15)
Dosis baja (n = 15)
Estradiol (pmol/L)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
16
20
24
Horas después de la aplicación en el día 21 de uso continuo

FIGURA 4

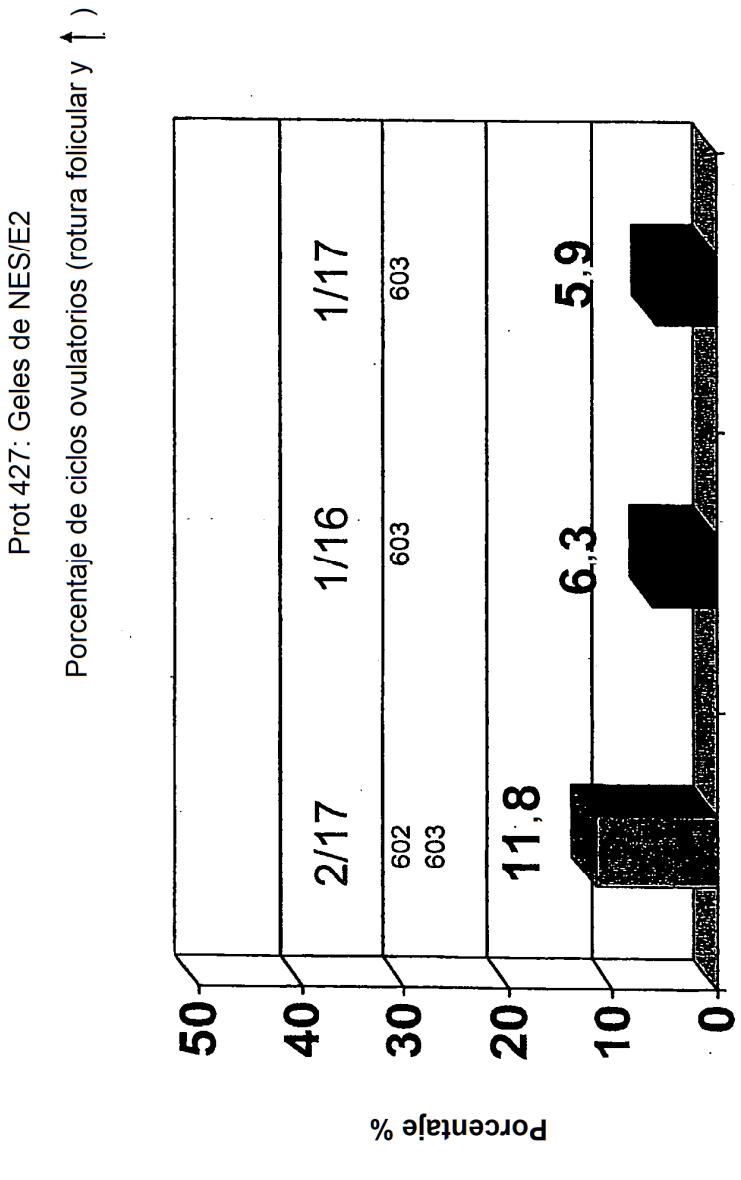
Prot 427: Geles de NES/E2
Porcentaje de ciclos ovulatorios (rotura folicular y)
Porcentaje %
50
40
30
20
10
0
2/17
602
603
11,8
1/16
603
6,3
1/17
603
5,9
Dosis baja
n=17
Dosis media
n=16
Dosis alta
n=17
NES (mg/d) : 1,5 3,0 4,5
E2 (mg/d): 0,5 1,0 1,5

FIGURA 5

Prot 427: geles de NES/E2

Porcentaje de ciclos ovulatorios (rotura folicular y ↑)

entre mujeres cumplidoras, basado en niveles detectables de NES

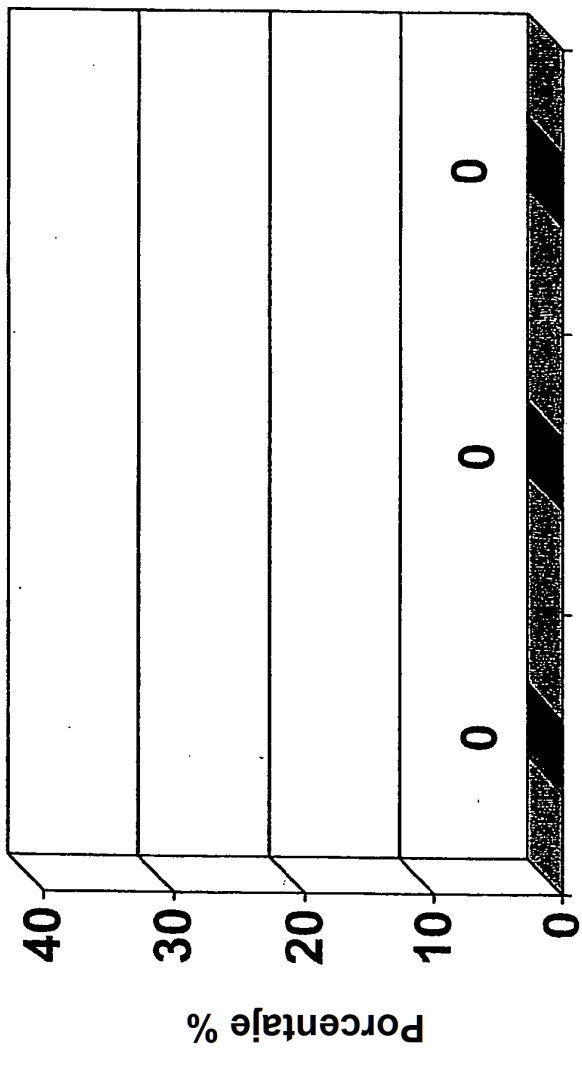

FIGURA 6

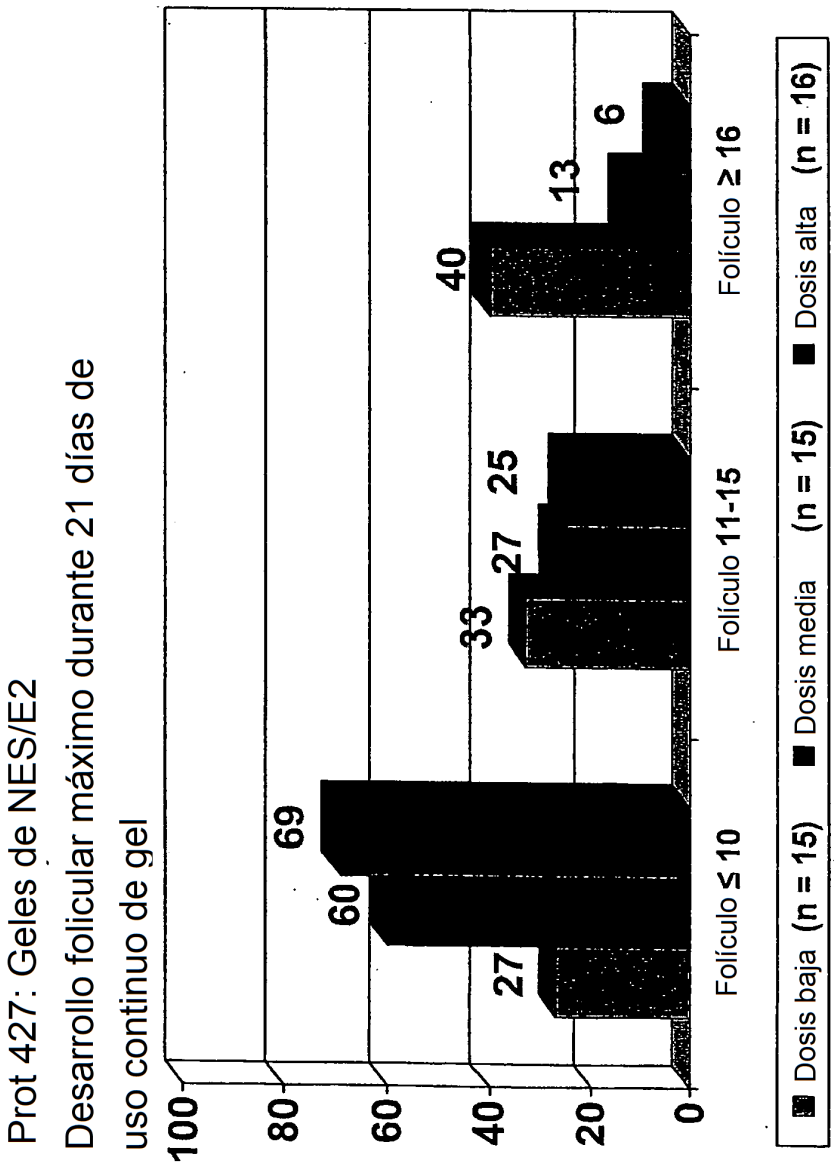
Prot 427: Geles de NES/E2
Desarrollo folicular máximo durante 21 días de uso continuo de gel
100
80
60
40
20
0
69
60
27
33
27
25
40
13
6
Folículo ≤ 10
Folículo 11-15
Folículo ≥ 16
Dosis baja (n = 15)
Dosis media (n = 15)
Dosis alta (n = 16)
NES (mg/d) : 1,5 3,0 4,5
E2 (mg/d): 0,5 1,0 1,5

FIGURA 7