



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 038**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05730867 .8**

96 Fecha de presentación : **15.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1740163**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **Preparado polifásico para la contracepción sobre la base de un estrógeno natural.**

30 Prioridad: **20.04.2004 DE 10 2004 019 743**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2010

73 Titular/es:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Endrikat, Jan y
Dusterberg, Bernd**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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**Ámbito técnico**

5 La invención se relaciona con un preparado polifásico para la contracepción sobre la base de un estrógeno natural con un gestágeno sintético.

 Este preparado polifásico, en comparación con los preparados anovulatorios genéricos convencionales, que se han manifestado confiables
10 y seguros desde hace mucho tiempo en su amplia aplicación, lleva a realidad una más alta seguridad contraceptiva por toda la duración del ciclo, mejora el comportamiento cíclico de hemorragias y minimiza o elimina efectos secundarios, tales como tensiones en los pechos, dolores de cabeza, estados de ánimo depresivos y modificaciones de la libido, etc.

15

Estado de la técnica

 A partir de la bibliografía de patentes se conocen unos preparados de varias fases (polifásicos) sobre la base de estrógenos naturales en combinación con gestágenos.

20 El documento de patente europea EP 0 770 388 B1 describe un preparado de varias fases para la contracepción, cuya primera fase se compone de 2 a 4 unidades de dosis diarias, y cada unidad de dosis diaria contiene como sustancia activa exclusivamente estrógenos naturales. La segunda fase del preparado de varias fases se compone de 2 grupos de
25 unidades de dosis diarias con una combinación de por lo menos un estrógeno natural y por lo menos un gestágeno sintético o natural. En este caso, están formados el primer grupo por 5 a 3 unidades de dosis diarias y el segundo grupo por 17 a 13 unidades de dosis diarias. Una tercera fase se compone de 2 a 4 unidades de dosis diarias y cada unidad de dosis diaria
30 contiene como sustancia activa exclusivamente estrógenos naturales. La unidad de dosis diaria de estrógeno natural permanece constante dentro de las fases, pero disminuye desde la fase 1 hasta la fase 3. La proporción del

gestágeno sintético o natural en el segundo grupo de la segunda fase es superior a la proporción en el primer grupo. Una fase final se compone de 2 a 4 unidades de dosis diarias y cada unidad de dosis diaria contiene un placebo farmacéuticamente inocuo como sustancia activa.

5 En el ejemplo de aplicación 5 se describe una combinación de valerato de estradiol con dienogest. En este caso, en la primera fase se administran 3 unidades de dosis diarias con 3 mg de valerato de estradiol, en el primer grupo de la segunda fase se administran 4 unidades de dosis diarias de 2 mg de valerato de estradiol más 1 mg de dienogest, en el
10 segundo grupo de esta segunda fase se administran 16 unidades de dosis diarias con 2 mg de valerato de estradiol más 2 mg de dienogest y en la tercera fase se administran 2 unidades de dosis diarias con 1 mg de valerato de estradiol. La fase final contiene 3 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente inocuo.

15 Para la declaración acerca de la seguridad contraceptiva se midió radioinmunológicamente la concentración de progesterona en suero. Se indicó un valor límite de 4,0 ng/ml de progesterona. La tasa promedia de las hemorragias intermenstruales (hemorragias uterinas (por disrupción) y manchado (en inglés spotting)) descendió en un 45 a 53% desde el primero
20 al último ciclo de administración.

También se sabe que la seguridad contraceptiva de los preparados combinados depende del efecto de ambos componentes, el estrógeno y el gestágeno.

Además, también se sabe que la dosis anovulatoria (inhibidora de la
25 ovulación) para el dienogest es diariamente de 1,0 mg - Dienogest: Prälinik und Klinik eines neuen Gestagens [dienogest: fases preclínica y clínica de un nuevo gestágeno]; coordinador de edición Von A.T. Teichmann, Walter de Gruyter, Berlín/Nueva York (1995), página 101) – y para la drospirenona es de 2,0-3,0 mg (Rosenbaum P., Schmidt W., Helmerhorst F.M. y
30 colaboradores, Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) [inhibición de la ovulación por un nuevo progestógeno (drospirenona)]; Eur. Contracept. Reprod. Health Care 5: 16-24 (2000)).

También TAUBERT, H.-D. y KUHL, H. (Kontrazeption mit Hormonen [contracepción con hormonas], coordinador de edición Taubert, H.-D. y colaboradores, editorial Georg Thieme Verlag, Stuttgart/Nueva York (1995), página 160) muestran que no existe ninguna relación entre la aparición de
5 hemorragias intermenstruales y las bajas concentraciones en suero del estrógeno, en este caso etinilestradiol, o del respectivo gestágeno.

Exposición de la invención

El objetivo de la invención es, por lo tanto, encontrar un agente para
10 la contracepción hormonal a base de un estrógeno natural que, en comparación con los agentes anovulatorios tradicionales genéricos constituidos sobre la base de estrógenos naturales, asegure una más alta seguridad contraceptiva a lo largo de toda la duración del ciclo, mejore el comportamiento cíclico de hemorragias y minimice o respectivamente
15 elimine efectos secundarios tales como tensión en los pechos, dolores de cabeza, estados de ánimo depresivos y modificaciones de la libido.

El problema planteado por este objetivo se resuelve, de acuerdo con la invención, por medio de un preparado polifásico para la contracepción, cuya primera fase se compone de 2 unidades de dosis diarias del estrógeno
20 natural valerato de estradiol a razón de 3 mg. Una segunda fase se compone de 2 grupos de unidades de dosis diarias, conteniendo un primer grupo 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos el doble o el triple de la dosis anovulatoria de un gestágeno sintético. El segundo grupo de la segunda fase contiene 17
25 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos el triple o el cuádruple de la dosis anovulatoria de un gestágeno sintético. Una tercera fase contiene 2 unidades de dosis diarias a razón de 1 mg de valerato de estradiol, y otra fase adicional se compone de 2 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente
30 inocuo.

Como sustancia activa gestágena sintética se pueden emplear, ventajosamente dienogest, drospirenona o un gestágeno con por lo menos

el doble de su dosis anovulatoria conocida.

Ventajosamente, el primer grupo de la segunda fase en el preparado polifásico se compone de 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos 2 mg o 3 mg de dienogest y el segundo grupo de la segunda fase se compone de 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos 3 mg o 4 mg de dienogest.

También, el primer grupo de la segunda fase en el preparado polifásico se puede componer de 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos 4 mg o 6 mg de drospirenona y el segundo grupo de la segunda fase se puede componer de 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos 5 mg u 8 mg de drospirenona.

El preparado polifásico acorde con la invención es particularmente apropiado para la aplicación por vía oral, pero también se pueden concebir como formas de administración unas aplicaciones intravaginales, parenterales, incluyendo las aplicaciones tópicas, rectales, intranasales, intrabucuales o sublinguales.

El preparado polifásico se produce de manera conocida con los vehículos o agentes diluyentes sólidos o líquidos habituales y las sustancias auxiliares de técnica farmacéutica que se usan normalmente, de un modo correspondiente a la forma de aplicación deseada, con una dosificación adecuada.

Para la aplicación por vía oral se usan preferentemente tabletas, tabletas recubiertas con una película, grageas o cápsulas de gelatina dura.

Ejemplos de realización

La invención se va a demostrar con ayuda de algunos ejemplos de aplicación. En tal caso, se comprueba particularmente la seguridad contraceptiva, el comportamiento cíclico de hemorragias de la mujer, y la tolerancia (compatibilidad) del régimen de aplicación.

Tolerancia

La tolerancia se evaluó con ayuda de sensaciones subjetivas tales como dolores de cabeza (cefaleas), estados de ánimo depresivos, tensiones en los pechos, molestias gástricas (malestar/vómitos), edemas y modificación de la libido.

Ejemplo de aplicación 1

Se pasó a usar el siguiente régimen:

Días 1 a 2	3 mg de valerato de estradiol/d
Días 3 a 7	2 mg de valerato de estradiol + 2 mg de dienogest/d
Días 8 a 24	2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest/d
Días 25 a 26	1 mg de valerato de estradiol/d
Días 27 a 28	un placebo

El estudio se realizó en 93 mujeres voluntarias con una edad de 18 a 35 años. La duración de la administración fue en cada caso de 3 ciclos, observándose solamente los ciclos 2 y 3.

En el 2º ciclo (variable diana primaria) ovularon 3 de 93 mujeres (3,23%), y en el 3º ciclo ovularon 2 de 92 mujeres.

Con ello se pudo documentar una inhibición de la ovulación segura de 96,77% en el caso del uso del régimen de administración acorde con la invención.

Al mismo tiempo se puede consignar una buena tolerancia mediando administración del régimen de aplicación acorde con la invención.

Ejemplo de aplicación 2

Días 1 a 2	3 mg de valerato de estradiol/d
Días 3 a 7	2 mg de valerato de estradiol/d + 3 mg de dienogest/d
Días 8 a 24	2 mg de valerato de estradiol/d + 4 mg de dienogest/d
Días 25 a 26	1 mg de valerato de estradiol/d
Días 27 a 28	un placebo

El estudio se realizó en 93 mujeres voluntarias con una edad de 18 a 35 años. La duración de la administración fue en cada caso de 3 ciclos, observándose solamente los ciclos 2 y 3.

En el 2º ciclo (variable primaria) ovularon 2 de 93 mujeres (2,15%), y
5 en el 3º ciclo ovularon 2 de 92 mujeres.

Con ello se pudo documentar una inhibición de la ovulación segura de 97,85% en el caso del uso del régimen de administración acorde con la invención.

Al mismo tiempo se puede consignar una buena tolerancia mediando
10 administración del régimen de aplicación acorde con la invención.

Con ambos ejemplos de aplicación se puede documentar una suficiente inhibición de la ovulación de 97,85 y 96,77%, respectivamente. Unas investigaciones muy recientes con agentes anovulatorios convencionales, realizadas por Pierson R. A, y colaboradores, "Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives; follicular development..." [Ortho Evra/Evra frente a contraceptivos orales; desarrollo folicular....] Fertil Steril. 80 (1), páginas 34-42 (2003), comprueban ovulaciones en un cierto porcentaje, también en el caso de unos preparados, que se han acreditado como confiables y seguros desde hace mucho tiempo en el uso amplio y
15 extendido. En el 2º ciclo de tratamiento, p.ej. en el caso de un contraceptivo oral trifásico que contenía levonorgestrel, se pudieron observar ovulaciones en un 14% (3 de 22); en el caso de un contraceptivo oral monofásico que contenía levonorgestrel se pudieron observar ovulaciones (6 de 25), y en el
20 caso de un contraceptivo oral trifásico que contenía norgestimato se
25 pudieron observar ovulaciones en un 16% (4 de 25). Estos valores son claramente superiores a los de los preparados acordes con la invención, de manera tal que en el caso de éstos se puede contar con una más alta fiabilidad en comparación con los datos obtenidos por Pierson y colaboradores

REIVINDICACIONES

1. Preparado polifásico para la contracepción sobre la base de un estrógeno natural con un gestágeno sintético,
5 caracterizado porque la primera fase se compone de 2 unidades de dosis diarias del estrógeno natural, valerato de estradiol, a razón de 3 mg; una segunda fase se compone de 2 grupos de unidades de dosis diarias, consistiendo el primer grupo en 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos el doble o el
10 triple de la dosis anovulatoria de un gestágeno sintético, y estando formado el segundo grupo por 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos el triple o el cuádruple de la dosis anovulatoria de un gestágeno sintético; componiéndose una tercera fase de 2 unidades de dosis diarias a razón de
15 1 mg de valerato de estradiol; y componiéndose otra fase adicional de 2 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente inocuo.
2. Preparado polifásico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia activa gestágena sintética es dienogest o
20 drospirenona.
3. Preparado polifásico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el primer grupo de la segunda fase se compone de 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos 2 mg o 3 mg de dienogest,
25 y el segundo grupo de la segunda fase se compone de 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos 3 mg o 4 mg de dienogest.
4. Preparado polifásico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el primer grupo de la segunda fase se compone de 5
30 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos 4 mg o 6 mg de drospirenona, y el segundo grupo de la segunda fase se compone de 17 unidades de dosis

diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y por lo menos 6 mg u 8 mg de drospirenona.