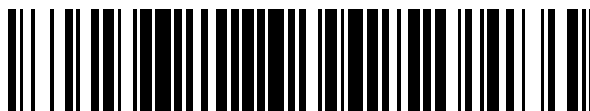


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 504**

51 Int. Cl.:

A61K 31/203	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/232	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/565	(2006.01)	A61P 17/08	(2006.01)
A61K 31/566	(2006.01)	A61P 17/10	(2006.01)
A61K 31/567	(2006.01)		
A61K 31/569	(2006.01)		
A61K 31/57	(2006.01)		
A61K 31/575	(2006.01)		
A61K 31/585	(2006.01)		
A61P 15/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07856866 .4**
96 Fecha de presentación: **19.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2124924**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Combinación de principios activos de un retinoide y una combinación de hormonas con efecto anticonceptivo como fármaco para el tratamiento de enfermedades cutáneas**

30 Prioridad:
22.12.2006 DE 102006062119

45 Fecha de publicación de la mención BOPÍ:
13.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2012

73 Titular/es:
RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest, HU

72 Inventor/es:
SCHRAMM, GEORG y
OEDEKOVEN, KARL-HEINZ

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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).

ES 2 390 504 T3

DESCRIPCIÓN

Combinación de principios activos de un retinoide y una combinación de hormonas con efecto anticonceptivo como fármaco para el tratamiento de enfermedades cutáneas

La presente invención se refiere a un fármaco cuya combinación de principios activos está compuesta de un retinoide seleccionado entre el grupo compuesto por acitretina [ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenoico], etretinato [etil 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenato], isotretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico] y tretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)nona-2,4,6,8-tetraenoico] y de una combinación de hormonas con efecto anticonceptivo de un componente de estrógeno y un componente de gestágeno, así como su uso como presentación farmacéutica para el tratamiento de acné, seborrea o psoriasis.

El acné es una enfermedad inflamatoria de las glándulas sebáceas, que aparece sobre todo en la pubertad. En su forma de manifestación leve, el acné representa una alteración más o menos superficial que se muestra en ligeras irritaciones de tipo mancha y que se puede tratar suficientemente con cosméticos dermatológicos. Sin embargo, en las formas de manifestación inflamatorias del acné penetran bacterias en o alrededor de los folículos pilosos, por lo que se produce la formación de pápulas, pústulas, nódulos, bolsillos infectados y en el caso extremo de quistes infectados. Estas inflamaciones se pueden extender intensamente y formar cicatrices permanentes.

Al menos el 80% de los adolescentes están afectados por acné. Las erupciones faciales causadas por acné pueden representar un problema precisamente en la pubertad, ya que alteran el aspecto externo de la persona en crecimiento y pueden causar en muchos casos alteraciones psíquicas, particularmente en niñas. Por tanto, un tratamiento terapéutico del acné es de extraordinaria importancia.

Los retinoides se conocen desde hace tiempo. Se usan como principios activos farmacéuticos en medicamentos para el tratamiento de enfermedades cutáneas, tales como, por ejemplo psoriasis o acné, particularmente de acné grave (compárese, por ejemplo con Mezick y col., J. Invest. Dermatol., 83: 110-13, 1984). De este modo se usa el retinoide isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico), un isómero *cis* de la tretinoína, para la preparación de un medicamento contra acné de alta eficacia, sin embargo, también rico en efectos secundarios. Una terapia con isotretinoína conlleva posiblemente considerables riesgos, tal como es el caso de la mayoría de los retinoides a administrar por vía oral, ya que este principio activo presenta múltiples efectos secundarios. Debido a los efectos secundarios, por tanto, la mayoría de las veces se tratan solamente cursos de enfermedad graves y resistentes a terapia con isotretinoína.

Uno de los efectos secundarios de mayor peso es una fuerte teratogenicidad (efecto teratógeno) del principio activo, por lo que los retinoides en mujeres en edad fértil deben ingerirse solamente excluyendo un embarazo. Por este motivo se solicita a las pacientes tratadas con retinoides evitar un embarazo durante la duración del tratamiento ingiriendo preferentemente anticonceptivos. R. Sheth y V. Poonevala describen en "ISOTRETINOIN: AN INDIAN EXPERIENCE" (Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2001, 67, 180-182) el tratamiento de acné, entre otros Acne vulgaris, rosácea y otras enfermedades cutáneas con retinoides, particularmente isotretinoína. A este respecto se administró a 11 mujeres como fármaco isotretinoína junto con Diane, es decir, con una combinación de hormonas de acetato de estradiol de ciproterona y etinilestradiol.

Por tanto, era objetivo de la presente invención garantizar en un tratamiento con un fármaco que contiene retinoide la anticoncepción necesaria del mejor modo posible.

Este objetivo se resuelve de acuerdo con la invención mediante la puesta a disposición de una presentación farmacéutica de un fármaco cuya combinación de principios activos está compuesta de un retinoide usado para el tratamiento del acné y una combinación de hormonas con efecto anticonceptivo de un componente de estrógeno y un componente de gestágeno de acuerdo con la reivindicación 1.

Por tanto, el objeto de la presente invención es una presentación farmacéutica cuya combinación de principios activos está compuesta de un retinoide seleccionado del grupo compuesto por acitretina [ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenoico], etretinato [etil 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenato], isotretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico] y tretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)nona-2,4,6,8-tetraenoico] y de una combinación de hormonas con efecto anticonceptivo de un componente de estrógeno indicado a continuación y un componente de gestágeno indicado a continuación.

Mediante el fármaco de acuerdo con la invención se consigue un tratamiento eficaz minimizando un riesgo de embarazo, ya que está asegurado un cumplimiento bastante mejor de la prescripción terapéutica.

Los retinoides son sustancias químicas que están emparentadas en su estructura química o en su actividad biológica con el retinol (vitamina A). Los retinoides seleccionados se usan de forma médica-terapéutica en el ser humano. Se conocen tres generaciones de retinoides terapéuticamente eficaces:

- retinoides no aromáticos (1ª generación). A los retinoides no aromáticos pertenecen la tretinoína (ácido retinoico *todo trans*) y su isómero isotretinoína (ácido 13-*cis* retinoico). Ambos se generan en una cantidad comparativamente pequeña también *in vivo* como metabolitos de la vitamina A.
 - retinoides mono-aromáticos (2ª generación), por ejemplo, acitretina, etretinato o motretinida,
- 5 • retinoides poli-aromáticos (3ª generación), por ejemplo, adapaleno, arotinoide, retinoides de acetileno o tazaroteno.

Con respecto a la nomenclatura de los retinoides se hace referencia a la publicación "Nomenclature of Retinoids" de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), Pure Appl Chem, 1983, V55(4), págs. 721-726.

- 10 Los retinoides terapéuticamente eficaces que están presentes en la combinación de principios activos de acuerdo con la invención son retinoides de la 1ª generación, 2ª generación o de la 3ª generación. Preferentemente se usa como retinoide al menos un retinoide seleccionado entre el grupo compuesto por acitretina [ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenoico], etretinato [etil 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenato], isotretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico] y tretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)nona-2,4,6,8-tetraenoico, de forma particularmente
- 15 preferente isotretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico].

Como componente de estrógeno para la combinación de hormonas empleada se usa al menos un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por etinilestradiol o estradiol, de forma particularmente preferente estradiol, ya que este estrógeno, como estrógeno de origen natural, carga menos al hígado.

- 20 El componente de gestágeno de la combinación de hormonas que se usa de acuerdo con la invención es al menos un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por acetato de clormadinona, acetato de 3 α -hidroxi-clormadinona y acetato de 3 β -hidroxi-clormadinona.

Preferentemente se usa como componente de gestágeno en el fármaco de acuerdo con la invención un gestágeno anti-andrógenos para el tratamiento de acné, seborrea o psoriasis.

- 25 La presentación farmacéutica está presente en forma de una cantidad determinada de unidades diarias para la administración oral. Preferentemente, una determinada cantidad de estas unidades diarias que contienen la combinación de principios activos están agrupadas para una administración oral diaria ininterrumpida en combinación con una determinada cantidad de unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para una administración oral diaria ininterrumpida posterior a la misma a mujeres hasta dar una presentación farmacéutica de acuerdo con la invención.

- 30 Preferentemente, la presentación farmacéutica de acuerdo con la invención presenta al menos 21-25 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo.

- 35 De este modo, por ejemplo, la máxima cantidad de las unidades diarias puede corresponderse con una presentación farmacéutica de acuerdo con la invención para una administración oral diaria ininterrumpida a lo largo de 364 días, estando presentes de 357 a 361 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen el retinoide para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.

- 40 Las realizaciones preferentes con respecto a la máxima cantidad de las unidades diarias que contienen la combinación de principios activos de acuerdo con la invención o de las unidades diarias sin hormonas de la presentación farmacéutica de acuerdo con la invención para una administración ininterrumpida están resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1

Duración de la administración ininterrumpida (días)	Cantidad de las unidades diarias que contienen la combinación de principios activos	Cantidad de unidades diarias sin hormonas que contienen solamente retinoide
364	357-351	7-3
336	329-333	7-3
308	301-305	7-3
280	273-277	7-3
252	245-249	7-3
224	217-221	7-3

(continuación)

Duración de la administración ininterrumpida (días)	Cantidad de las unidades diarias que contienen la combinación de principios activos	Cantidad de unidades diarias sin hormonas que contienen solamente retinoide
196	189-193	7-3
168	161-165	7-3
140	133-137	7-3
112	105-109	7-3
84	77-81	7-3
56	49-53	7-3
28	21-25	7-3

Además se prefiere una presentación farmacéutica cuya cantidad máxima de unidades diarias es adecuada para una administración oral diaria ininterrumpida a lo largo de 168 días, estando presentes de 161 a 165 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen el retinoide para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.

Asimismo preferente es una presentación farmacéutica cuya cantidad máxima de unidades diarias es adecuada para una administración oral diaria ininterrumpida a lo largo de 112 días, estando presentes de 105 a 109 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen el retinoide para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.

Asimismo preferente es una presentación farmacéutica cuya cantidad máxima de unidades diarias es adecuada para una administración oral diaria ininterrumpida a lo largo de 84 días, estando presentes de 77 a 81 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos de acuerdo con la invención para la administración diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.

Una forma de realización preferente de la presentación farmacéutica de acuerdo con la invención presenta una cantidad máxima de unidades diarias para una administración oral diaria ininterrumpida durante 28 días, estando presentes de 21 a 25 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos de acuerdo con la invención para la administración diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.

En una forma de realización preferente adicional, la presentación farmacéutica de acuerdo con la invención está compuesta por hasta 13 disposiciones de respectivamente 28 unidades diarias para la administración oral diaria ininterrumpida, estando combinadas respectivamente de 21 a 25 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración diaria ininterrumpida con respectivamente de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.

De acuerdo con esta forma de realización preferente, la presentación farmacéutica de acuerdo con la invención puede estar compuesta también por hasta 6, preferentemente hasta 4 de estas disposiciones de respectivamente de 21 a 25 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida combinadas con respectivamente de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.

Preferentemente, cada unidad diaria que contiene la combinación de principios activos que contiene hormonas presenta respectivamente la misma cantidad del componente de gestágeno y respectivamente la misma cantidad del componente de estrógeno.

Cada unidad diaria que contiene la combinación de principios activos que contiene hormonas de la presentación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene preferentemente el componente de estrógeno respectivamente en una cantidad que estabiliza el ciclo menstrual femenino y el componente de gestágeno respectivamente en una cantidad con efecto anticonceptivo. Las cantidades estabilizadoras del componente de estrógeno y las cantidades con efecto anticonceptivo del componente de gestágeno se conocen por el experto y están resumidas de forma ilustrativa en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2

Componente de estrógeno	Cantidad de principio activo preferente por unidad diaria que contiene hormonas
Etinilestradiol	de 5 a 50 µg
Estradiol	de 0,5 a 5 mg

Tabla 3

Componente de gestágeno	Cantidad de principio activo preferente por unidad diaria que contiene hormonas
Acetato de clormadinona	de 0,5 a 10 mg
Acetato de 3α-hidroxi-clormadinona	de 1 a 20 mg
Acetato de 3β-hidroxi-clormadinona	de 1 a 20 mg

- 5 Cada unidad diaria de la presentación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene preferentemente de 1 a 75 mg y de forma particularmente preferente de 3 a 30 mg de retinoide, pudiendo ser necesario al comienzo de una terapia contra acné usar el retinoide en una mayor dosificación de principio activo que en el transcurso posterior.
- Preferentemente, por lo tanto, cada una de las primeras 28 unidades diarias previstas para la administración de una presentación farmacéutica contiene respectivamente al menos 10 mg del retinoide y las demás unidades diarias que van más allá de esto de la presentación farmacéutica de forma preferente respectivamente de 1/2 a 1/5 de la cantidad de retinoide de las primeras 28 unidades diarias previstas para la administración.
- 10 Preferentemente, estas 28 unidades diarias previstas para el comienzo de la administración presentan respectivamente la misma cantidad del retinoide y las unidades diarias restantes de la presentación farmacéutica, asimismo respectivamente la misma cantidad del retinoide.
- 15 La presentación farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada preferentemente para la profilaxis y/o para el tratamiento de acné. Un tratamiento terapéutico con la presentación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene entre otras cosas la gran ventaja de que durante la pausa de ingestión habitual de anticonceptivos hormonales, el tratamiento del acné no se interrumpe y de forma correspondiente no aparecen oscilaciones decisivas del retinoide en el nivel en sangre de la paciente.
- 20 El acné principalmente es una enfermedad del folículo de la glándula sebácea que causa en primer lugar comedones no inflamatorios, sin embargo, en el transcurso posterior puede hacer que se produzcan también una serie de eflorescencias inflamatorias (entre otras, pápulas, pústulas y nódulos). En algunas formas del acné pueden estar afectados los folículos pilosos de pelo terminal y de vello.
- El acné se sistematiza según la causa, intensidad o grado de gravedad y edad.
- 25 El más conocido y generalizado es el *Acne vulgaris* o "acné común". "Común" significa en este contexto que el acné, debido a una influencia aumentada de andrógenos, aparece durante la pubertad y se reduce como tarde al comienzo del tercer decenio de vida. Debido a que sus causas radican en las modificaciones del metabolismo corporal, el *Acne vulgaris* pertenece a las formas de acné endógenas.
- Si el acné de causa supuestamente endógena aparece a una edad "no común", es decir, antes de la pubertad o en la edad adulta avanzada (*Acne tarda*), deben buscarse enfermedades metabólicas típicas de esto.
- 30 El *Acne inversa* es una inflamación frecuentemente grave de las glándulas sebáceas y los folículos pilosos de pelo terminal, preferentemente en áreas intertriginosas tales como, por ejemplo, axila, región inguinal y pliegue de la nalga.
- El acné puede aparecer de forma aislada, sin embargo, también en combinación con otras enfermedades cutáneas, tales como, por ejemplo, psoriasis, seborrea y/o rosácea, o una enfermedad puede desencadenar y/o causar la otra.
- La seborrea es un término médico para la secreción modificada patológicamente de las glándulas sebáceas.
- 35 Se asocia principalmente con andrógenos, mayor densidad de receptores de andrógenos, sensibilidad de receptores de andrógenos, con carencia de biotina (vitamina B7) así como vitamina B6 (piridoxina). El término se usa en ocasiones también para el eccema seborreico. La seborrea oleosa da lugar a una naturaleza aceitosa de la piel, la seborrea seca se manifiesta en descamaciones grasas con forma de grumos. La seborrea favorece entre otras cosas la aparición de rosácea, *Acne vulgaris* y *Acne necroticans*.
- 40 La lepra de Willan o la **psoriasis** es una enfermedad cutánea que se muestra hacia el exterior esencialmente por algunos puntos en la piel que se descaman intensamente, desde con forma de punto hasta del tamaño de la palma de una mano (con frecuencia en las rodillas, codos y el cuero cabelludo) La lepra de Willan es una enfermedad

autoinmune no contagiosa y puede afectar, además de a la piel, también a articulaciones (5-20%) y uñas de los dedos de las manos y de los pies.

La forma más frecuente de la psoriasis es la psoriasis vulgar.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos un retinoide y una combinación de hormonas con efecto anticonceptivo de un componente de estrógeno y un componente de gestágeno de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una presentación farmacéutica en forma de las unidades diarias A que se han descrito anteriormente y unidades diarias B sin hormonas para la profilaxis y/o el tratamiento de acné, estando seleccionado el acné preferentemente entre el grupo que comprende *Acne aestivalis*, *Acne aggregata*, *Acne comedonica*, *Acne conglobata*, *Acne inversa*, *Acne nodularis*, *Acne papulopustulosa* y *Acne vulgaris*.

Una forma de realización preferente de la invención se refiere al uso de un retinoide seleccionado entre el grupo compuesto por acitretina [ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenoico], etretinato [etil 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenato], isotretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico] y tretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)nona-2,4,6,8-tetraenoico], un componente de estrógeno seleccionado entre el grupo compuesto por estradiol y etinilestradiol y un componente de gestágeno seleccionado entre el grupo compuesto por acetato de clormadinona, acetato de 3 β -hidroxi-clormadinona (17 α -acetoxi-cloropregna-4,6-dien-3 β -ol-20-ona) y acetato de 3 α -hidroxi-clormadinona (17 α -acetoxi-cloropregna-4,6-dien-3 α -ol-20-ona) para la preparación de una presentación farmacéutica en forma de las unidades diarias A que se han descrito anteriormente y unidades diarias B sin hormonas para la profilaxis y/o para el tratamiento de acné.

Es muy particularmente preferente el uso de isotretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico], un componente de estrógeno seleccionado entre el grupo compuesto por estradiol y etinilestradiol y un componente de gestágeno seleccionado entre el grupo compuesto por acetato de clormadinona, acetato de 3 β -hidroxi-clormadinona (17 α -acetoxi-cloropregna-4,6-dien-3 β -ol-20-ona) y acetato de 3 α -hidroxi-clormadinona (17 α -acetoxi-cloropregna-4,6-dien-3 α -ol-20-ona) para la preparación de una presentación farmacéutica en forma de las unidades diarias A que se han descrito anteriormente y unidades diarias B sin hormonas para la profilaxis y/o para el tratamiento de acné, seborrea, psoriasis y/o rosácea, de forma particularmente preferente para el tratamiento de acné: la presentación farmacéutica presenta preferentemente las unidades diarias en forma de comprimidos que presentan además del principio activo que se ha indicado anteriormente o la combinación de principios activos que se ha indicado anteriormente preferentemente los coadyuvantes habituales.

Los siguientes ejemplos sirven para la explicación más detallada de la invención:

Ejemplo 1:

Composición

	Por comprimido
Isotretinoína	20 mg
Etinilestradiol	0,020 mg
Acetato de clormadinona	2,000 mg
Povidona K30	3,000 mg
Lactosa	31,980 mg
Almidón de maíz	12,000 mg
Estearato de magnesio	0,500 mg
Dióxido de silicio de alta dispersión	0,500 mg

Se disuelven isotretinoína (ISO), etinilestradiol (EE) y povidona K 30 (polivinilpirrolidona) en 600 ml de etanol. Se mezclan acetato de clormadinona (tamaño de partícula 90% < 50 μ m), lactosa y almidón de maíz en una mezcladora/granuladora (Diosna P25) durante 5 min y a continuación se humedecen y mezclan con la solución etanólica de ISO/EE/PVP. La masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de 3 mm y se seca en un horno de secado al vacío. El granulado se desaglomera a través de un tamiz de 0,6 mm, se mezcla con estearato de magnesio y dióxido de silicio de alta dispersión y se comprime en una prensa de comprimidos con punzones de 5 mm hasta dar comprimidos con un peso de 70 mg. Los comprimidos sin hormonas presentan 34 mg de lactosa.

Los comprimidos se revisten con un barniz basado en metilhidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Opadry YS-1-2184 del fabricante Colorcon); masa de revestimiento 2 mg por comprimido. La presentación farmacéutica comprende 364 unidades diarias, de las cuales las últimas 7 son sin hormonas, para la administración ininterrumpida.

Ejemplo 2:

Composición

	Por comprimido
Isotretinoína	20 mg
Estradiol	1 mg
Acetato de clormadinona	2,000 mg
Povidona K30	3,000 mg
Lactosa	31 mg
Almidón de maíz	12,000 mg
Estearato de magnesio	0,500 mg
Dióxido de silicio de alta dispersión	0,500 mg

- 5 Se disuelven isotretinoína (ISO), estradiol (ÖS) y povidona K 30 (polivinilpirrolidona) en 600 ml de etanol. Se mezclan acetato de clormadinona (tamaño de partícula 90% < 50 µm), lactosa y almidón de maíz en una mezcladora/granuladora (Diosna P25) durante 5 minutos y a continuación se humedecen y mezclan con la solución etanólica de ISO/ÖS/PVP. La masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de 3 mm y se seca en un horno de secado al vacío. El granulado seco se desaglomera a través de un tamiz de 0,6 mm, se mezcla con estearato de magnesio y dióxido de silicio de alta dispersión y se comprime sobre una prensa de comprimidos con punzones de 5 mm hasta dar comprimidos con un peso de 70 mg. Los comprimidos sin hormonas contienen 34 mg de lactosa.
- 10 Los comprimidos se revisten con un barniz basado en metilhidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Opadry YS-1-2184 del fabricante Colorcon); masa de revestimiento 2 mg por comprimido. La presentación farmacéutica está compuesta de 364 unidades diarias, de las cuales las últimas 7 son sin hormonas, para la administración ininterrumpida.

Ejemplo 3:

Composición

	Por comprimido
Isotretinoína	40 mg
Etinilestradiol	0,015 mg
Acetato de clormadinona	2,000 mg
Povidona K30	4,000 mg
Lactosa	43,485 mg
Almidón de maíz	10,000 mg
Estearato de magnesio	0,500 mg

- 15 Se disuelven isotretinoína (ISO), etinilestradiol (EE) y povidona K 30 (PVP) en 950 ml de etanol. Se mezclan acetato de clormadinona (tamaño de partícula 90% < 50 µm), lactosa y almidón de maíz en una mezcladora/granuladora (Diosna P25) durante 5 minutos y a continuación se humedecen y mezclan con la solución etanólica de ISO/EE/PVP. La masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de 3 mm y se seca en un horno de secado al vacío. El granulado seco se desaglomera a través de un tamiz de 0,6 mm, se mezcla con estearato de magnesio y se comprime sobre una prensa de comprimidos con punzones de 6 mm hasta dar comprimidos con un peso de 100 mg. Los comprimidos sin hormonas contienen 45,5 mg de lactosa.
- 20 Los comprimidos se revisten con un barniz basado en metilhidroxipropilcelulosa con la siguiente composición (masa de revestimiento 2 mg por comprimido)

Metilhidroxipropilcelulosa 6 mPa · s	0,1351 kg
Polietilenglicol 6000	0,0395 kg
Propilenglicol	0,0054 kg
Agua purificada	1,6200 kg

- 25 La presentación farmacéutica contiene 196 unidades diarias, de las cuales las 7 últimas son sin hormonas, para la administración ininterrumpida.

REIVINDICACIONES

1. Una presentación farmacéutica, que está presente en una cantidad determinada de unidades diarias para una administración oral diaria ininterrumpida, cuya combinación de principios activos está compuesta de al menos un retinoide seleccionado entre el grupo compuesto por acitretina [ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenoico], etretinato [etil 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraenato], isotretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico] y tretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)nona-2,4,6,8-tetraenoico] y de una combinación de hormonas con efecto anticonceptivo de al menos un estrógeno seleccionado entre el grupo compuesto por etinilestradiol y estradiol como componente de estrógeno y al menos un gestágeno seleccionado entre el grupo compuesto por acetato de clormadinona, acetato de 3 β -hidroxi-clormadinona (17 α -acetoxicloropregna-4,6-dien-3 β -ol-20-ona) y acetato de 3 α -hidroxi-clormadinona (17 α -acetoxi-cloropregna-4,6-dien-3 α -ol-20-ona) como componente de gestágeno y que eventualmente está combinada con una determinada cantidad de unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para una administración oral diaria ininterrumpida posterior a la misma a mujeres.
2. Una presentación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** como retinoide está presente isotretinoína [ácido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico].
3. Una presentación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** la presentación farmacéutica presenta al menos 21 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo.
4. Una presentación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** la cantidad máxima de las unidades diarias de la presentación farmacéutica se corresponde con una administración oral diaria ininterrumpida durante 364 días, estando presentes de 357 a 361 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres, o la cantidad máxima de las unidades diarias de la presentación farmacéutica se corresponde con una administración oral diaria ininterrumpida durante 196 días, estando presentes de 189 a 193 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres, o la cantidad máxima de las unidades diarias de la presentación farmacéutica se corresponde con una administración oral diaria ininterrumpida durante 168 días, estando presentes de 161 a 165 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.
5. Una presentación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** la cantidad máxima de las unidades diarias de la presentación farmacéutica se corresponde con una administración oral diaria ininterrumpida durante 112 días, estando presentes de 105 a 109 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres o la cantidad máxima de las unidades diarias de la presentación farmacéutica se corresponde con una administración oral diaria ininterrumpida durante 84 días, estando presentes de 77 a 81 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos para la administración oral diaria ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen el retinoide para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a mujeres.
6. Una presentación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, **caracterizada porque** la presentación farmacéutica está compuesta de como máximo 13 disposiciones previstas para la administración oral diaria ininterrumpida de respectivamente 21 a 25 unidades diarias que contienen la combinación de principios activos y respectivamente de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas que contienen solamente el retinoide como principio activo previstas para la administración oral diaria ininterrumpida posterior a la misma a mujeres.
7. Una presentación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** cada unidad diaria que contiene la combinación de principios activos que contiene hormonas contiene el componente de estrógeno respectivamente en una cantidad que estabiliza el ciclo menstrual y el componente de gestágeno respectivamente en una cantidad con efecto anticonceptivo.
8. Una presentación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** cada una de las unidades diarias que contienen la combinación de principios activos que contiene hormonas contiene respectivamente la misma cantidad del componente de gestágeno y respectivamente la misma cantidad del componente de estrógeno y cada unidad diaria de la presentación farmacéutica, de 1 a 75 mg, preferentemente de 3 a 30 mg del retinoide.

9. Una presentación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada porque** las 28 unidades diarias previstas para el comienzo de la administración de una presentación farmacéutica contienen respectivamente al menos 10 mg del retinoide y las demás unidades diarias de la presentación farmacéutica, respectivamente solo de 1/2 a 1/5 de esta cantidad diaria de retinoide.
- 5 10. Una presentación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, **caracterizada porque** las 28 unidades diarias previstas para el comienzo de la administración de una presentación farmacéutica presentan respectivamente la misma cantidad diaria del retinoide y las unidades diarias restantes de la presentación farmacéutica, respectivamente la misma cantidad diaria del retinoide, sin embargo, disminuida con respecto a las 28 unidades diarias administradas al comienzo.
- 10 11. Uso de al menos un retinoide de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una presentación farmacéutica en forma de al menos 28 unidades diarias, usándose de forma conjunta, excepto en la preparación de las últimas 7-3 unidades diarias, durante la preparación de las demás unidades diarias una combinación de hormonas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 7-10 para el tratamiento y/o la profilaxis de acné, seborrea, psoriasis y/o rosácea.
- 15 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento de *Acne aestivalis*, *Acne aggregata*, *Acne comedonica*, *Acne conglobata*, *Acne inversa*, *Acne nodularis*, *Acne papulopustulosa* y *Acne vulgaris*, preferentemente de *Acne vulgaris*.