



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 781**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/585** (2006.01)  
**A61P 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03769738 .0**  
96 Fecha de presentación : **05.11.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1558265**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Uso de la Drospirenona para el tratamiento de una hipertensión.**

30 Prioridad: **05.11.2002 PCT/IB02/04628**  
**05.11.2002 US 287780**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.05.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.05.2010**

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

72 Inventor/es: **Meyerhofer, Siegfried**

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

Uso de la Drospirenona para el tratamiento de una hipertensión.

5 El presente invento se dirige al uso de la Drospirenona como el único agente terapéuticamente activo para el tratamiento o la prevención de una hipertensión.

## Antecedentes

10 En las mujeres, el riesgo de desarrollar una hipertensión y/o enfermedades cardiovasculares aumenta después de entrar en la menopausia, en donde se detiene la ovulación (*Affalo-Calderon B. HRT, women, and heart disease: what we need to know about prevention [HRT, mujeres y enfermedad cardiaca; qué es lo necesitamos conocer acerca de la prevención]*, *Medscape Cardiology* 6(2), 2002). Se cree que el tratamiento con estrógenos de las mujeres en la fase posterior a la menopausia podría antagonizar el riesgo de una hipertensión y/o de enfermedades cardiovasculares, tales como una hipertensión. Sin embargo, el riesgo de desarrollar una hipertensión y/o enfermedades cardiovasculares mediante las actuales formas de la terapia de reemplazo hormonal (HRT, acrónimo de Hormone Replacement Therapy) no se ha verificado todavía (*Nelson y colaboradores. Post-menopausal hormone replacement therapy [terapia de reemplazo hormonal en la fase posterior a la menopausia]. J Am. Medical Ass, 21 de Agosto de 2002, volumen 288, n° 7, páginas 872-891*).

20 Se ha creído durante muchos años que una hipertensión es el factor predominante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, pero actualmente se ha dudado acerca de la extensión en que ciertos agentes antihipertensivos, tales como los agentes inhibidores de la ACE, previenen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en mujeres. Los agentes inhibidores de la ACE actúan mediante mantenimiento de la homeostasis de electrolitos a través del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), de tal manera que los niveles en plasma de la hormona mineralocorticoide, aldosterona, son reducidos debido a la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, acrónimo de Angiotensin Converting Enzyme)). Se sabe que la aldosterona ejerce sus actividades mediante activación de receptores de mineralocorticoides en los epitelios del riñón, del colon y de las glándulas sudoríparas, con lo que la aldosterona favorece la retención de sodio y la excreción de potasio.

30 Sin embargo, recientemente se ha mostrado que los receptores de mineralocorticoides están también presentes en el sistema cardiovascular, por ejemplo en el corazón y en los vasos sanguíneos así como en el cerebro (*Delayani JA: Mineralocorticoid receptor antagonists; the evolution of utility and pharmacology [agentes antagonistas de receptores de mineralocorticoides; la evolución de la utilidad y la farmacología]. Kidney Int, Abril de 2000 57(4) 1408-1411*). Sin embargo, los estudios realizados en animales y seres humanos apuntan al hecho de que la aldosterona desempeña un cierto cometido en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares y renales de una manera independiente del bien conocido mecanismo que implica una activación de la angiotensina para formar angiotensina II (*Stier y colaboradores, aldosterone as a mediator in cardiovascular injury [aldosterona como mediadora en una lesión cardiovascular]. Cardiol Rev 2002, Marzo-Abril 10(2), 97-102*). Por lo tanto, se ha de esperar que la aldosterona, a través de su activación de los receptores de mineralocorticoides en el corazón, los vasos sanguíneos o el cerebro, mediará en diversas acciones patofisiológicas tales como por ejemplo ictus, fibrosis cardíaca, hipertrofia ventricular, necrosis del miocardio, insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva), muerte cardíaca repentina y/o infarto de miocardio).

45 La Eplerenona es un fármaco esteroideo con una actividad bloqueadora de los receptores de aldosterona. Se ha informado de que la Eplerenona es eficaz en el tratamiento de enfermedades mediadas por aldosterona, tales como enfermedades cardiovasculares (*Martin y Krum; Eplerenone. Current opinion in investigational drugs [Eplerenona. Actual opinión sobre fármacos en investigación], 2001, 2(4), 521-525*). La Eplerenona tiene una fijación selectiva al receptor de mineralocorticoides por el hecho de que no son afectados otros receptores de esteroides, tales como los receptores estrogénicos y progestacionales. Se ha mostrado que la Eplerenona proporciona protección del corazón tanto en mujeres como varones (*Hamedii y Chadow: The promise of selective aldosterone receptor antagonist for the treatment of hypertension and congestive heart failure [La promesa de un agente antagonista selectivo de receptores de aldosterona para el tratamiento de una hipertensión y de una insuficiencia cardíaca congestiva]. Curr Hypertens Rep, 2000, Agosto 2(4), 378-383, Delayani y colaboradores: Eplerenone; a selective aldosterone receptor antagonist (SARA) [Eplerenona, un agente antagonista selectivo de los receptores de aldosterona (SARA)], cardiovascular Drug Rev 2001 FAIL, 19(3) 185-200*).

60 Otra sustancia farmacológica es la Espironolactona (acetato de la gamma-lactona del ácido 17-hidroxi-7-alfa-mercapto-3-oxo-17-alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico), de la que se ha mostrado que disminuye la morbilidad y la mortalidad entre pacientes con una insuficiencia cardíaca grave, que ya estaban recibiendo una terapia con agentes inhibidores de la ACE. Por lo tanto, se observó un efecto aditivo (*Pitt y colaboradores; the effect of Spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure [El efecto de la Espironolactona sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave]. New Engl. J Med, volumen 341, n° 10, páginas 709717, 1999*).

65 Se han usado agentes antagonistas de aldosterona en el tratamiento de efectos patógenos mediados por la aldosterona, tales como una hipertensión y/o enfermedades cardiovasculares, en un individuo que tiene sensibilidad a la sal común o a una elevada ingestión de sodio en la dieta o ambas cosas, por administración de uno o más agen-

tes antagonistas de aldosterona, tales como la Espironolactona (documento de solicitud de patente internacional WO 01/95892).

El documento WO 02/09759 se refiere al tratamiento de trastornos cardiovasculares relacionados con una inflamación, tales como aterosclerosis, en un individuo por administración de un agente antagonista de aldosterona y de un agente inhibidor de ciclooxigenasa-2. Siendo el antagonista de aldosterona un compuesto del tipo de Espironolactona (Espironolactona) y un agente antagonista de aldosterona epoxi-esteroideo.

El documento WO 01/34132 se refiere al tratamiento, la inhibición o la prevención de un cambio patógeno que resulta de una lesión vascular en un individuo humano por administración de un agente antagonista de aldosterona.

El documento WO 95/15166 se refiere al tratamiento con un agente antagonista de aldosterona, tal como Espironolactona y Epoximexrenona, para inhibir la fibrosis miocárdica, por el hecho de que la dosificación usada puede no perturbar un equilibrio normal de electrolitos y de retención de agua de un paciente.

La Drospirenona (DRSP), que es una  $17\alpha$ -espirolactona, es un compuesto análogo a la Espironolactona. La Drospirenona, a diferencia de otras conocidas progestinas, tiene unos perfiles bioquímicos y farmacológicos similares a los de una progesterona endógena, especialmente en lo que se refiere a la actividad anti-mineralocorticoide en los epitelios del riñón, del colon y de las glándulas sudoríparas, y a la actividad anti-andrógena (Krattenmacher R; *Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen* [Drospirenona: farmacología y farmacocinética de un progestógeno único en su género]. *Contraception* 2000, Julio, 62(1), 29-38; Norman P, *Drospirenone* [drospirenona]. *Drugs of the future* 2000, 25(12), 1247-1256). Por lo tanto, se cree que la Drospirenona media en las propiedades anti-aldosterona y vasoactivas naturales de una progesterona endógena en mujeres. Se sabe que la Drospirenona se fija a receptores de mineralocorticoides en competición con la aldosterona, de manera tal que se proporciona una fuerte actividad anti-mineralocorticoide. La Drospirenona es aproximadamente 8 veces más potente que la Espironolactona (Pollow y colaboradores; *dihydrospirorenone, a novel synthetic progestagen, characterisation of binding to different receptor proteins* [dihidroespirorenona, un nuevo agente progestágeno sintético, caracterización de la fijación a diferentes proteínas de receptores]. *Contracepción*, 1992, 46, 561-574).

La Drospirenona es conocida a partir de los documentos de patente alemana DE 19633685 y de solicitud de patente WO 98067838, refiriéndose ambos a un procedimiento para producir Drospirenona,  $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo- $17\alpha$ -pregn-4-eno-21,17-carbolactona.

Los niveles de aldosterona en plasma pueden ser afectados por administración de la Drospirenona: En un estudio que implica una administración de Drospirenona a solas o de Drospirenona en combinación con etinil-estradiol, se demostró que los niveles de aldosterona en plasma aumentaban en ambos grupos de terapias. (Oelkers y colaboradores; *Effect of an oral contraceptive containing Drospirenone in the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers* [Efecto de un anticonceptivo oral que contiene Drospirenona en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona en voluntarias femeninas sanas], *Gynecol endocrinol* 2000, 14, 204-213).

Además, se ha mostrado que la Drospirenona, en combinación con el  $17\beta$ -estradiol, reduce aun más una hipertensión en mujeres en una fase posterior a la menopausia, que padecen de hipertensión y se encuentran en terapia con un agente inhibidor de la ACE, a saber el Enalapril (Preston y colaboradores, *Additive effect of drospirenone/ $17\beta$ -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril* [Efecto aditivo de la Drospirenona/ $17\beta$ -estradiol en mujeres hipertensas en una fase posterior a la menopausia, que reciben Enalapril] (*Am J Hypertension*, 2002, 15 (816-822).

Se conoce además la Drospirenona a partir de su uso en la contracepción (documento WO 01/15701) y por administrar la HRT en mujeres en una fase posterior a la menopausia (documento WO 01/52857).

Finalmente, se ha descrito la administración por vía subcutánea de Drospirenona (a razón de 2 y 10 mg, respectivamente) en ratas espontáneamente hipertensas masculinas (Berger y colaboradores; *Influence of different progestogens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats* [Influencia de diversos progestógenos sobre la presión sanguínea de ratas espontáneamente hipertensas masculinas, no anestesiadas]. *Contracepción*, 1992, 46, 83-97).

## Sumario del invento

Actualmente se considera problemático el hecho de que la terapia de reemplazo hormonal (HRT), usada en el sector clínico hoy en día, no reduce el riesgo de una hipertensión y/o de enfermedades cardiovasculares en mujeres en una fase posterior a la menopausia. Durante muchos años, la teoría ha consistido en que una terapia de reemplazo de estrógenos podría reducir la aparición de enfermedades cardiovasculares en mujeres en una fase posterior a la menopausia. Sin embargo, se ha encontrado que una progesterona endógena puede proteger a una mujer contra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares a causa del efecto antagonizador de la aldosterona, tal como el antagonismo de la aldosterona sobre receptores de mineralocorticoides en el corazón, los vasos sanguíneos y el cerebro. Los niveles endógenos de progesterona pueden comenzar a resultar deficientes cuando una mujer entre la edad de las cuarentonas o en el período de peri-menopausia. Después de haber entrado en la menopausia están ausentes los niveles endógenos de progesterona.

De modo correspondiente, se ha encontrado que la Drospirenona, que es una sustancia farmacológica con una actividad progestacional así como anti-mineralocorticoide análoga a la de la progesterona, antagoniza la acción de la aldosterona sobre receptores de mineralocorticoides en el corazón, los vasos sanguíneos y el cerebro, dando como resultado la prevención potencial de enfermedades cardiovasculares en mujeres. Esta observación tiene una gran importancia en unas mujeres con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, tales como unas mujeres con niveles deficientes de progesterona endógena o unas mujeres con una historia de enfermedades cardiovasculares en su familia. Ventajosamente, a una mujer se le puede ofrecer un tratamiento protector del corazón simultáneamente con el tratamiento de síntomas y enfermedades que se asocian con unos niveles deficientes de progesterona, tales como hemorragias irregulares, hemorragias anormales, endometriosis y síntomas de la fase peri-menopáusica.

Por lo tanto, el presente invento se refiere al uso de la Drospirenona para la preparación de una unidad de dosificación sólida que comprende Drospirenona como el único agente terapéuticamente activo, para el tratamiento o la prevención de una hipertensión, en que dicha unidad de dosificación contiene una dosis de 2, 2,5 o 3 mg de Drospirenona.

### Descripción detallada

Tal como se ha señalado, el invento se encuentra en parte en el efecto protector del corazón hasta ahora desconocido en mujeres, cuando éstas se encuentran sometidas a una terapia con Drospirenona. La Drospirenona es una sustancia farmacológica que tiene una actividad antagonizadora de la aldosterona debido a una fijación a receptores de mineralocorticoides en competencia con la aldosterona. Sin embargo, la Drospirenona tiene también una actividad progestacional. Se cree que el efecto protector del corazón resulta de la actividad anti-aldosterona de la Drospirenona sobre receptores de mineralocorticoides en el corazón, el sistema vascular y el cerebro.

Como se usan en el presente contexto, se definen las frases y los términos siguientes:

El término “prevenir” incluye ya sea la prevención al comienzo de una manifestación clínica de un síntoma, una enfermedad o un trastorno en su conjunto o la evitación del comienzo de una etapa evidente preclínicamente de una enfermedad o trastorno en una mujer. Por ejemplo, la prevención de una hipertensión se puede determinar como la reducción en la presión sanguínea diastólica y/o sistólica.

Preferiblemente, los usos terapéuticos del presente invento reducen el riesgo de una hipertensión, en por lo menos un 50%, tal como por lo menos un 60, 70, 80 o 90%.

Están disponibles cierto número de modelos de animales para la investigación del efecto sobre una hipertensión de un agente terapéuticamente activo. Se pueden llevar a cabo experimentos en roedores que se hacen hipertensos usando alteraciones quirúrgicas, o en un roedor espontáneamente hipertenso que ha sido tratado con una sustancia propensa al ictus.

Por ejemplo, se puede inducir una hipertensión arterial en roedores usando diferentes técnicas:

- a) una hipertensión renovascular inducida colocando quirúrgicamente una cinta constrictora alrededor de la arteria renal derecha, con el fin de inducir una isquemia renal unilateral.
- b) un vendaje infrarrenal con el fin de estrechar mecánicamente el flujo de sangre a través de la aorta por debajo de la unión en donde se ramifican las arterias renales. (Presión sanguínea elevada en los riñones).
- c) con aldosterona que ha sido infundida directamente dentro de los roedores a una velocidad fija mediante una bomba implantada.

Los roedores espontáneamente hipertensos del substrato propenso al ictus están caracterizados por un desarrollo aumentado de una hipertensión grave, de lesiones cerebrovasculares y de una nefroesclerosis maligna.

Durante el período de tratamiento, los roedores son vigilados en cuanto a hipertensión, niveles de aldosterona en plasma, presión sanguínea sistólica y diastólica, presión ventricular izquierda y diastólica, dP/dt ventricular izquierda, peso corporal y ritmo cardíaco.

Al final del período de tratamiento, los roedores son sacrificados y comparados entre los diferentes grupos de animales, que han sido tratados ya sea con un agente activo o con un placebo, por examen del corazón, por evaluación en microscopio de los daños cerebrovasculares y/o por un análisis histopatológico de los riñones.

Otros modelos para investigar los efectos de una hipertensión se mencionan en la cita de *Delyani y colaboradores; effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction [Efecto de un agente antagonista selectivo de receptores de aldosterona en un infarto de miocardio]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, vol 50, H647-H654, 2001.*

Se pretende que el término “Drospirenona” incluya cualquier isómero geométrico de la Drospirenona.

Tal como se ha señalado, la Drospirenona es el único agente activo terapéuticamente que está incluido en la unidad de dosificación. En el presente contexto, la expresión “único agente terapéuticamente activo” se designa para significar que no está incluida sustancialmente ninguna otra sustancia farmacológica en la unidad de dosificación. Sin embargo, se pueden permitir algunas sustancias farmacológicas, siempre y cuando que ellas no sean consideradas como terapéuticamente relevantes para el tratamiento de una hipertensión o que estén presentes en una dosis insuficiente para evitar o tratar una hipertensión. Además, otros agentes hormonales tales como estrógenos están excluidos de la composición.

La composición está destinada a ser administrada a una mujer, de manera tal que se trate o prevenga el desarrollo de una hipertensión. La dosis administrada es de 2, 2,5 o 3 mg, dependiendo de la mujer y de la intención de prevenir o tratar una hipertensión.

A diferencia de las publicaciones anteriores, se ha encontrado que la prevención de una hipertensión en una mujer se puede conseguir suficientemente después de haber administrado la Drospirenona como el único agente terapéuticamente activo. Esto quiere decir que la administración concomitante de Drospirenona con fármacos antihipertensivos o estrógenos no es crítica para conseguir una suficiente prevención de una hipertensión y/o de enfermedades cardiovasculares en una mujer.

Los usos terapéuticos del invento están dirigidos a mujeres que tienen la necesidad o el deseo de ser protegidas con respecto de una hipertensión. En general, la terapia y los medicamentos del invento se dirigen a una mujer que está por encima de una edad especificada para reducir el riesgo de una hipertensión. Por lo tanto, en algunas formas preferibles de realización, los usos terapéuticos son aplicados a una mujer que está por encima de una edad crítica, por ejemplo una mujer que puede no tener síntomas clínicos de hipertensión, siendo el único criterio el de que ella ha de estar por encima de una edad crítica. La edad crítica variará de una población a otra, de acuerdo con la incidencia de una enfermedad cardiovascular o de acuerdo con otros factores tales como la dieta o el hecho de fumar. La edad crítica puede ser determinada simplemente por determinación de la edad por encima de la cual aparece un 80%, tal como un 85%, 90% o 95% de las muertes debidas a una insuficiencia cardíaca o un infarto cardíaco. Típicamente, la edad característica está por encima de los 35 años, tal como por encima de 40, 45 y 47 años, y puede variar alrededor de una edad desde aproximadamente los 40 hasta los 65 años.

En algunas formas de realización del invento, los usos terapéuticos del invento están destinados a mujeres sanas, independientemente de su edad, por ejemplo una mujer con una presión sanguínea sistólica menor que 140 mm de Hg, tal como menor que 130 mm de Hg o 120 mm de Hg o con una presión sanguínea diastólica menor que 105 mm de Hg, tal como menor que 95 mm de Hg, 85 mm de Hg o 75 mm de Hg, o con combinaciones de dicha presión sanguínea sistólica y de dicha presión sanguínea diastólica. Una característica alternativa de una mujer sana se refiere al índice de masa corporal. Por lo tanto, en algunas formas de realización del invento, la mujer tiene un índice de masa corporal situado en el intervalo de aproximadamente 16 a 35, por el hecho de que el índice de masa corporal en mujeres más ancianas puede estar en el extremo más alto de este intervalo sin ser designada como obesa. Normalmente, con el fin de asegurar un bajo riesgo de hipertensión, el índice de masa corporal deberá ser menor que 35. Por lo tanto, el índice de masa corporal de una mujer está situado preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 18 a 32, incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 18 a 29, de manera sumamente preferible en el intervalo de aproximadamente 19 a 28, tal como de manera sumamente preferible en el intervalo de aproximadamente 20 a 27.

Alternativamente, la terapia del invento se usa en mujeres con un riesgo estimado de hipertensión situado por encima de un nivel especificado, en donde el riesgo es determinado por medición de unos factores de riesgo usados en conjunción con la edad y el sexo de una persona. Por lo tanto, en una forma de realización, la mujer es susceptible a una enfermedad mediada por la aldosterona, tal como una hipertensión. Por lo tanto, en algunas formas de realización, la mujer puede ser hipertensa.

Además, una mujer susceptible a una hipertensión puede estar caracterizada por tener unos deficientes niveles endógenos de progesterona, tal como una mujer en una fase de peri-menopausia o posterior a la menopausia, o una mujer con hemorragias irregulares o anormales, o tal como una mujer embarazada en riesgo de aborto. Por lo tanto, en algunas formas de realización del invento los métodos terapéuticos o medicamentos del invento se pueden usar en unas mujeres que tienen síntomas, enfermedades o trastornos que se asocian con unos niveles endógenos deficientes de progesterona, o en unas mujeres que tienen necesidad de una terapia de reemplazo de progesterona, tal como una mujer que tiene hemorragias irregulares, hemorragias anormales, endometriosis y/o falta de ovulación.

Típicamente, los usos terapéuticos se pueden aplicar también a una mujer sana, pero que no obstante está en riesgo de desarrollar una hipertensión. La mujer puede haber sido diagnosticada previamente como que tiene los síntomas clínicos de una hipertensión, independientemente de la edad o de los valores de factores de riesgo. Por lo tanto, en algunas formas de realización del invento, la mujer que tiene un riesgo o incluso un riesgo aumentado de hipertensión, es una mujer con una presión sanguínea sistólica mayor que 130 mm de Hg o con una presión sanguínea diastólica mayor de 85 mm de Hg, o con ambas. Además, la mujer en riesgo puede ser caracterizada por tener una relación de actividades de aldosterona plasmática (ng/dl) a renina plasmática (ng/ml/h) mayor que aproximadamente 30. Las mujeres con factores de riesgo pueden favorecer el desarrollo de una arteriosclerosis. Dichos factores de riesgo son el hecho de fumar, tener un sobrepeso, un estrés, una disposición genética, una alta presión sanguínea, trastornos del metabolismo de lípidos, falta de ejercicio y/o diabetes.

En unas formas particulares de realización del invento, los usos terapéuticos están dirigidos preferiblemente a una mujer en la fase de peri-menopausia.

El término “peri-menopausia” caracteriza al periodo que transcurre inmediatamente antes y después del comienzo de la menopausia, y éste dura en promedio 4 años. Además, la peri-menopausia está caracterizada por hemorragias anormales e irregulares. La fase de peri-menopausia empieza con el comienzo de los síntomas climatéricos, cuando el ciclo se vuelve irregular, y termina un año después de la menopausia. El final de la fase de peri-menopausia puede ser identificado después de un período de tiempo prolongado sin tener hemorragias.

Esto quiere decir que la peri-menopausia es el periodo que transcurre antes de entrar en la menopausia. Por lo tanto, en unas interesantes formas de realización del invento, la mujer está en una edad de aproximadamente 40 a 55 años. La edad apropiada puede también ser una de aproximadamente 45 a 53, aproximadamente 45 a 52, 46 a 52, 48 a 52 o de aproximadamente 47 a 51 años, dependiendo de cuándo la mujer individual experimenta hemorragias irregulares u otros síntomas de niveles endógenos deficientes de progesterona. Sin embargo, los usos del invento pueden no estar limitados a mujeres con esa edad. Algunas mujeres entran en la menopausia en una edad mucho más joven, tal como por ejemplo cuando ellas están en su treintena de años, debido a actividades hipogonadales. Otras mujeres entrarán en la menopausia después de una histerectomía.

Como se ha mencionado, unos bajos niveles endógenos de progesterona son una indicación de una peri-menopausia en una mujer. Sin embargo, una mujer en una fase posterior a la menopausia tiene también bajos niveles endógenos de progesterona e incluso una falta de progesterona, por cuya razón una mujer en una fase posterior a la menopausia puede beneficiarse de la prevención adicional del desarrollo de una hipertensión después de la administración de Drospirenona de acuerdo con el invento. Como se ha mencionado, los métodos y usos terapéuticos no implican necesariamente que las mujeres en una fase posterior a la menopausia sean sometidas a una terapia de reemplazo de estrógenos.

El término “menopausia” caracteriza a la época en la vida de una mujer, en la que los ovarios detienen cesar de producir estrógenos. La menopausia es reconocida usualmente por el cese de períodos menstruales. Otros síntomas de la menopausia incluyen sofocos, cambios de humor así como dificultad para dormir y sequedad vaginal. En el presente contexto, se ha de entender que el término menopausia es la última menstruación natural (inducida por los ovarios). Si una mujer no está menstruando puesto que ella ha sido sometida a una histerectomía o una ablación endométrica, otros síntomas de menopausia le alertan con frecuencia de que está comenzando la menopausia. La edad media del comienzo de la menopausia es la de 51 años y ésta se presenta lo más corrientemente en una edad entre los 45 y 53 años. El término “fase posterior a la menopausia” es la fase que comienza con la menopausia y continúa hasta la muerte.

De manera correspondiente, en algunas formas de realización del invento, la mujer es una mujer que está en una fase posterior a la menopausia, p.ej. una mujer con niveles deficientes de estrógenos endógenos.

Los usos terapéuticos del invento no comprenden una administración concurrente de un estrógeno, es decir que está excluido un estrógeno.

La Drospirenona puede ser administrada diariamente durante un cierto número de días dentro de cada ciclo de 21 a 35 días, preferiblemente dentro de cada ciclo de 28 días. Se pretende que un ciclo signifique un período de tiempo que se repite cada 21 a 35 días. En algunas formas de realización, el suministro de Drospirenona puede realizarse durante desde por lo menos 5 días hasta 35 días.

En otras formas de realización, la Drospirenona es suministrada durante por lo menos 10 días, tal como 12 días, tal como 15 días, tal como 20 días, tal como 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 días dentro de cada ciclo de 21 a 35 días, preferiblemente durante 28 días. En algunas formas de realización el suministro se realiza de una manera interrumpida, lo cual significa que la Drospirenona es suministrada durante un cierto período de tiempo, que es seguido por un período en el que no se suministra Drospirenona, que es luego seguido por un período con suministro de la Drospirenona. También, esto significa que no se suministra Drospirenona durante un cierto período de tiempo, seguido por el suministro de la Drospirenona, seguido por la ausencia de suministro de Drospirenona. Esta regulación cíclica del suministro de Drospirenona puede ser repetida de 1 a 10 veces dentro de un ciclo de 21 a 35 días. Esto quiere decir que cada suministro de Drospirenona puede ser realizado por ejemplo durante 1, 3, 7, 14 o 21 días. La duración del período con suministro de Drospirenona puede ser similar, menor o mayor que el período sin suministro. En algunas formas de realización, la Drospirenona se administra secuencialmente, lo cual se refiere a una manera interrumpida.

En otras formas de realización, la Drospirenona es administrada continuamente dentro de un ciclo de tratamiento de 21 a 35 días.

La dosis de Drospirenona puede variar a lo largo del período de 21 a 35 días, o puede ser la misma. Así, en algunas formas de realización, la dosis suministrada varía a lo largo del período de 21 a 35 días. Por ejemplo, la dosis puede ser más baja en la primera mitad, tal como dentro de los primeros 10 días, del período de 21 a 35 días, que en la segunda mitad, tal como en los últimos 10 días, del período de 21 a 35 días. Inversamente, puede ser apropiado también usar una dosis más alta en la primera mitad, tal como dentro de los primeros 10 días, del período de 21 a 35 días, que en la segunda mitad, tal como en los últimos 10 días del período de 21 a 35 días.

## ES 2 338 781 T3

La composición que se ha de usar de acuerdo con el invento se puede formular de cualquier manera apropiada. En unas apropiadas formas de realización del invento, la composición es formulada como una unidad de dosificación sólida para su administración por vía oral.

Las unidades de dosificación sólidas se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en tabletas no revestidas, tabletas con liberación modificada, tabletas gastrorresistentes, tabletas orodispersables, tabletas efervescentes, tabletas masticables, cápsulas blandas, cápsulas duras, cápsulas con liberación modificada, cápsulas gastrorresistentes, gránulos no revestidos, gránulos efervescentes, gránulos revestidos, gránulos gastrorresistentes, gránulos con liberación modificada, y polvos para administración por vía oral.

Además, una interesante forma de realización del invento comprende una unidad de dosificación en la que la Drospirenona está en una forma micronizada (= forma con un tamaño de micrómetros) o en la forma de un complejo de inclusión con ciclodextrina.

La unidad de dosificación del presente invento comprende unos vehículos o excipientes, que pueden actuar para favorecer la disolución de ambas sustancias activas. Ejemplos de dichos vehículos y excipientes incluyen unas sustancias que son fácilmente solubles en agua, tales como derivados de celulosa, una carboximetil celulosa, una hidroxipropil celulosa, una hidroxipropil metil celulosa, un almidón gelificado, una gelatina o una poli(vinil-pirrolidona). En particular, se prevé que una poli(vinil-pirrolidona) puede ser particularmente útil para favorecer la disolución.

Se pretende que el término “vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables” signifique unas sustancias, que son sustancialmente inocuas para el individuo al que se le administrará la unidad de dosificación. Dicho excipiente cumple normalmente los requisitos establecidos por las agencias nacionales de fármacos. Unas farmacopeas oficiales tales como la Farmacopea Británica, la Farmacopea de los Estados Unidos de América y la Farmacopea Europea establecen unos patrones para excipientes aceptables farmacéuticamente y bien conocidos.

Unos apropiados excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el invento incluyen todas las clases que se pueden usar para unidades de dosificación sólidas.

### Ejemplo 1

Una composición que comprende Drospirenona se puede producir de la siguiente manera:

Unos núcleos de tabletas con la siguiente composición

|                                            |          |
|--------------------------------------------|----------|
| Drospirenona (preferiblemente micronizada) | 3,00 mg  |
| lactosa monohidratada                      | 45,2 mg  |
| un almidón de maíz                         | 14,40 mg |
| un almidón modificado                      | 9,60 mg  |
| poli(vinil-pirrolidona) 25.000             | 4,00 mg  |
| estearato de magnesio                      | 0,80 mg  |

se preparan cargando un granulador de lecho fluidizado con el almidón de maíz, el almidón modificado, la Drospirenona, la lactosa monohidratada y activando el lecho fluidizado. Una solución acuosa de poli(vinil-pirrolidona) 25.000 en agua purificada es proyectada continuamente sobre el lecho fluidizado mientras que se seca por calentamiento la corriente del aire del lecho fluidizado. Al final del proceso se aspira estearato de magnesio dentro del granulador y se mezcla con los gránulos manteniendo el lecho fluidizado. El resultante granulado es prensado para dar núcleos de tabletas por compresión usando una prensa rotatoria para tabletas.

**REIVINDICACIONES**

5 1. Uso de la Drospirenona para la preparación de una unidad de dosificación sólida, que comprende Drospirenona como el único agente terapéuticamente activo, para el tratamiento o la prevención de una hipertensión, en el que la unidad de dosificación sólida contiene una dosis de 2, 2,5 o 3 mg de Drospirenona.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha unidad de dosificación sólida está destinada al tratamiento o a la prevención de una hipertensión en una mujer.

10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha mujer es una mujer en la fase peri-menopáusica.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha mujer es una mujer en una fase posterior a la menopausia.

15 5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha Drospirenona está micronizada.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65