



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 408**

51 Int. Cl.:
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08716068 .5**
96 Fecha de presentación : **27.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2131847**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Medicamento que incluye al menos un gestágeno.**

30 Prioridad: **07.03.2007 DE 10 2007 011 486**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

73 Titular/es: **GRÜNENTHAL GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Schramm, Georg**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 356 408 T3

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

DESCRIPCIÓN

Medicamento que incluye al menos un gestágeno.

5 La presente invención se refiere a la utilización de al menos un gestágeno seleccionado de entre acetato de clormadinona, 3α -hidroxi-6-cloro- 17α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3α -hidroxiclormadinona) y 3β -hidroxi-6-cloro- 17α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3β -hidroxiclormadinona), y en caso dado al menos un estrógeno seleccionado de entre etinilestradiol, estrona, estriol y estradiol, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del melasma y en caso dado para la anticoncepción hormonal simultánea o en caso dado para la reposición hormonal simultánea en mujeres.

10 Un efecto secundario que se puede observar con frecuencia en caso de ingesta de preparados hormonales, en particular de anticonceptivos, consiste en una hiperpigmentación del cutis en forma de manchas de pigmento de color gris parduzco, a veces en forma de guirnalda, que también se conoce bajo el término melasma (antiguamente: cloasma). Esta hiperpigmentación se atribuye a un nivel elevado de estrógenos.

Tal hiperpigmentación del cutis constituye un grave problema, ya que las manchas de la piel resultan sumamente molestas y, por consiguiente, en parte disminuyen la calidad de vida de la persona afectada.

15 Esta circunstancia se agrava por el hecho de que el tratamiento de este trastorno de la pigmentación es muy prolongado y con frecuencia poco satisfactorio. Hasta ahora no existe ningún medicamento eficaz para el tratamiento del melasma.

20 Por ello existe la necesidad de disponer de un medicamento que sea adecuado para las mujeres en el tratamiento y/o la profilaxis del melasma y en caso dado para la anticoncepción hormonal simultánea o en caso dado para la reposición hormonal simultánea, en especial en la perimenopausia o la post-menopausia.

25 Este objetivo se resuelve mediante la utilización de al menos un gestágeno seleccionado de entre acetato de clormadinona, 3α -hidroxi-6-cloro- 17α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3α -hidroxiclormadinona) y 3β -hidroxi-6-cloro- 17α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3β -hidroxi-clormadinona), y en caso dado al menos un estrógeno seleccionado de entre etinilestradiol, estrona, estriol y estradiol, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del melasma y en caso dado para la anticoncepción hormonal simultánea o en caso dado para la reposición hormonal simultánea en la mujer.

El medicamento se prepara preferentemente en forma de unidades diarias, que preferiblemente están formuladas en forma de pastillas. Preferentemente, las unidades diarias que contienen hormonas incluyen, como componente gestagénico, en cada caso, únicamente al menos uno de los gestágenos arriba mencionados.

30 Para el tratamiento y/o la profilaxis del melasma, las unidades diarias contienen preferentemente en cada caso, como principio activo hormonal, al menos uno de los gestágenos arriba mencionados, preferiblemente en una cantidad de 10 mg, de forma especialmente preferente de 2 a 5 mg y de forma totalmente preferente de 2,5 a 4 mg.

Además, los gestágenos arriba mencionados se pueden utilizar en cualquier proporción de mezcla deseada.

35 En una forma de realización preferente de la presente invención, el componente gestagénico utilizado según la invención es uno de los siguientes componentes a) a e), preferiblemente como único componente hormonal:

a) acetato de clormadinona;

b) acetato de 3α -hidroxiclormadinona;

40 c) acetato de 3β -hidroxiclormadinona;

d) una mezcla de b) y c) en cualquier proporción de mezcla;

e) una mezcla de a), b) y/o c) en una proporción de mezcla del 10 al 90% en peso de acetato de clormadinona y del 90 al 10%, con respecto a la mezcla total, de los demás gestágenos.

45 Cuando al mismo tiempo se ha de lograr una protección anticonceptiva suficiente en mujeres y se utiliza al menos uno de los gestágenos arriba mencionados como único componente gestagénico o único componente hormonal, para la producción de una unidad diaria se emplean preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5 mg de acetato de clormadinona, de acetato de 3α -hidroxiclormadinona y/o de acetato de 3β -hidroxiclormadinona y en caso dado las sustancias auxiliares usuales.

50 Cuando además del tratamiento del melasma también se lleva a cabo simultáneamente una terapia de reposición hormonal, las unidades diarias que contienen hormonas incluyen, en cada caso, al menos uno de los gestágenos arriba mencionados como único componente hormonal, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5 mg de acetato de

clormadinona, de acetato de 3α -hidroxiclormadinona y/o de acetato de 3β -hidroxiclormadinona y en caso dado las sustancias auxiliares usuales.

De forma especialmente preferente, para el tratamiento y/o la profilaxis del melasma y en caso dado para una anticoncepción hormonal simultánea o en caso dado para una reposición hormonal simultánea se utiliza acetato de clormadinona, preferentemente como único principio activo hormonal.

La cantidad de unidades diarias de medicamento que sólo contiene al menos uno de los gestágenos arriba mencionados como único componente hormonal puede corresponder al menos a un ciclo de menstruación femenina mensual natural. Para ello, el medicamento se prepara preferiblemente en forma de al menos 28 unidades diarias que contienen al menos uno de los gestágenos arriba mencionados como principio activo hormonal para la administración oral diaria ininterrumpida. No obstante, también es posible que la cantidad total de unidades diarias que contienen este principio activo hormonal sea mayor que la correspondiente a un ciclo mensual femenino natural, lo que posibilita una ingesta preferiblemente ininterrumpida del medicamento de hasta dos años, preferentemente de hasta 1 año, para el tratamiento del melasma y en caso dado para la anticoncepción hormonal simultánea o en caso dado para la reposición hormonal simultánea.

En una forma de realización preferente de la presente invención, el medicamento que contiene al menos uno de los gestágenos arriba mencionados, preferentemente como único componente hormonal, se presenta en forma de 28, 56, 84, 112, 140, 168, 196, 224, 252, 280, 308, 336 o 364 unidades diarias para la administración oral diaria ininterrumpida.

El medicamento según la invención que contiene al menos uno de los gestágenos arriba mencionados, preferentemente como único componente hormonal, también puede formar parte de un kit, incluyendo este kit preferiblemente al menos 28 unidades diarias correspondientes al ciclo de menstruación femenina de 28 días, que preferentemente están envasadas juntas en un blíster y preferiblemente con una identificación de la unidad diaria a tomar en cada caso. No obstante, un kit también puede contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 blísteres con 28 unidades diarias cada uno, que contienen como componente hormonal en cada caso al menos uno de los gestágenos arriba mencionados, preferentemente como único componente hormonal. El kit también incluye en caso dado un calendario o una agenda calendario.

Preferentemente, las unidades diarias que contienen gestágenos incluyen en cada caso la misma cantidad de al menos uno de los gestágenos arriba mencionados.

En otra forma de realización preferente, el medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del melasma y en caso dado para la anticoncepción hormonal simultánea o en caso dado para la reposición hormonal simultánea contiene una combinación de principios activos hormonales formada por al menos un gestágeno seleccionado de entre acetato de clormadinona, acetato de 3α -hidroxiclormadinona y/o acetato de 3β -hidroxiclormadinona, preferentemente como único componente gestagénico, y al menos un estrógeno seleccionado entre etinilestradiol, estrona, estriol y estradiol, preferentemente como único componente estrogénico.

Preferiblemente, como combinación de principios activos para la producción de una unidad diaria se utiliza en cada caso una combinación hormonal formada preferentemente por 0,001 a 50 μ g, de forma especialmente preferente 5 a 50 μ g, de forma totalmente preferente 5 a 30 μ g de etinilestradiol, o preferentemente por 0,01 a 60 mg, de forma especialmente preferente 0,5 a 50 mg, de forma totalmente preferente 1 a 50 mg de estrona, o preferentemente por 0,01 a 60 mg, de forma especialmente preferente 0,5 a 50 mg, de forma totalmente preferente 1 a 50 mg de estriol, o preferentemente por 0,1 a 5 mg, de forma especialmente preferente 0,5 a 3 mg, de forma totalmente preferente 1 a 2 mg de estradiol, preferiblemente como único componente estrogénico, y por 1 a 10 mg, de forma especialmente preferente 2 a 5 mg, de forma totalmente preferente 1 a 5 mg de acetato de clormadinona, de acetato de 3α -hidroxiclormadinona y/o de acetato de 3β -hidroxiclormadinona, preferiblemente como único componente gestagénico, y en caso dado las sustancias auxiliares usuales.

En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención, como combinación de principios activos para la producción de una unidad diaria se utiliza una combinación hormonal formada preferentemente por 0,001 a 50 μ g, de forma especialmente preferente 5 a 50 μ g, de forma totalmente preferente 5 a 30 μ g de etinilestradiol, o preferentemente por 0,1 a 5 mg, de forma especialmente preferente 0,5 a 3 mg, de forma totalmente preferente 1 a 2 mg de estradiol y por 1 a 10 mg, de forma especialmente preferente 2 a 5 mg, de forma totalmente preferente 1 a 5 mg de acetato de clormadinona, acetato de 3α -hidroxiclormadinona y/o acetato de 3β -hidroxiclormadinona, y en caso dado las sustancias auxiliares usuales.

Cuando además del tratamiento y/o la profilaxis del melasma también se ha de lograr simultáneamente una protección anticonceptiva suficiente o una reposición hormonal en mujeres, para la producción de una unidad diaria se utiliza preferentemente una combinación hormonal consistente en cada caso en 15 μ g, 20 μ g o 30 μ g de etinilestradiol o 1 o 2 mg de estradiol, y en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 mg de acetato de clormadinona, acetato de 3α -hidroxiclormadinona y/o acetato de 3β -hidroxiclormadinona, y en caso dado las sustancias auxiliares usuales.

En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención para el tratamiento y/o la profilaxis del melasma y para lograr simultáneamente una anticoncepción, por cada unidad diaria se utiliza una combinación de principios activos hormonales consistente en cada caso en 20 µg de etinilestradiol y ≥ 2 mg de acetato de clormadinona, acetato de 3 α -hidroxiclormadinona y/o acetato de 3 β -hidroxiclormadinona.

5 Cuando además del tratamiento del melasma según la invención también se ha de llevar a cabo simultáneamente una terapia de reposición hormonal, la unidad diaria contiene preferentemente una combinación de principios activos hormonales consistente en estradiol y acetato de clormadinona, acetato de 3 α -hidroxiclormadinona y/o acetato de 3 β -hidroxiclormadinona. Preferentemente, un medicamento de este tipo contiene de 0,5 a 3 mg, de forma especialmente preferente de 1 a 2 mg de estradiol, y de 1 a 10 mg, de forma especialmente preferente de 1 a 10 mg de acetato de clormadinona, acetato de 3 α -hidroxiclormadinona y/o acetato de 3 β -hidroxiclormadinona, y en caso dado sustancias las auxiliares usuales.

Preferentemente, las unidades diarias que contienen hormonas incluyen la misma combinación hormonal en la misma cantidad y con la misma proporción del componente gestagénico o estrogénico.

15 Cuando el medicamento utilizado según la invención contiene una combinación de principios activos hormonales tal como se describe más arriba, se presenta en forma de al menos 21 de las unidades diarias que contienen una de las combinaciones de principios activos tal como se describe más arriba como combinación hormonal para la administración ininterrumpida, en caso dado seguida de una interrupción de la ingesta durante 3 a 7 días o de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para la administración ininterrumpida.

20 Para el tratamiento y/o la profilaxis del melasma y en caso dado para la anticoncepción hormonal simultánea o en caso dado para la reposición hormonal simultánea, el medicamento también se puede presentar en forma de unidades diarias que contienen en cada caso una de las combinaciones hormonales arriba descritas como combinación de principios activos para la administración ininterrumpida prolongada varios años, preferentemente hasta 2 años, de forma especialmente preferente hasta 1 año, en caso dado en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para una administración ininterrumpida subsiguiente o seguida de una interrupción de la ingesta durante 3 a 7 días.

25 No obstante, el medicamento preparado según la invención también se puede presentar para una terapia según la invención en una forma de administración con menos de 365 unidades diarias que contienen una de las combinaciones de principios activos hormonales arriba descritas, por ejemplo con 77 a 193 o con 42 a 52 unidades diarias que contienen una de las combinaciones de principios activos hormonales arriba descritas para una administración oral ininterrumpida, seguida de una interrupción de la ingesta durante 3 a 7 días o de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para la administración ininterrumpida.

En caso de una ingesta prevista de hasta 2 años, la forma de administración arriba mencionada, que presenta las unidades diarias que contienen una de las combinaciones de principios activos arriba descritas y en caso dado las unidades diarias sin hormonas arriba descritas, se puede presentar en un envase correspondiente.

35 En otra forma de realización preferente de la presente invención, el medicamento utilizado según la invención se puede presentar en forma de 21 a 25 unidades diarias que contienen una de las combinaciones de principios activos arriba descritas como combinación hormonal para una administración ininterrumpida seguida de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para una administración ininterrumpida subsiguiente o seguida de una interrupción de la ingesta durante 3 a 7 días.

40 Por consiguiente, el medicamento utilizado según la invención también se puede presentar en un envase con la cantidad arriba indicada de unidades diarias que contienen hormonas y unidades diarias sin hormonas. Las unidades diarias que contienen una de las combinaciones de principios activos arriba descritas como combinación hormonal y las unidades diarias sin hormonas están envasadas preferentemente en blísteres. Cuando la cantidad de unidades diarias presentes en un blíster, preferentemente con una identificación de la unidad diaria a tomar en cada caso, corresponde preferiblemente a un ciclo femenino de 28 días, también se pueden reunir varios blísteres en un kit, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 blísteres, conteniendo cada blíster una combinación tal como se describe más arriba de unidades diarias que contienen hormonas y unidades diarias sin hormonas para una administración ininterrumpida.

45 En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención, el medicamento presenta en cada unidad diaria que contiene una de las combinaciones de principios activos arriba mencionadas, como combinación hormonal, cuantitativamente la misma combinación hormonal consistente en al menos un estrógeno seleccionado preferentemente de entre etinilestradiol y estradiol y al menos un gestágeno seleccionado de entre acetato de clormadinona, acetato de 3 α -hidroxiclormadinona y acetato de 3 β -hidroxiclormadinona, y la composición de las combinaciones hormonales correspondientes tampoco varía cuantitativamente.

55 Las unidades diarias del medicamento según la invención, presentes preferentemente en forma de pastillas, se pueden producir mediante los procedimientos de formulación usuales conocidos por los especialistas.

Ejemplos**a) Preparación del medicamento**Ejemplo 1:

Composición

	Por pastilla	Por carga
Etinilestradiol	0,020 mg	0,0020 kg
Acetato de clormadinona	2,000 mg	0,2000 kg
Povidona K30	3,000 mg	0,3000 kg
Lactosa	32,980 mg	3,2980 kg
Almidón de maíz	12,000 mg	1,2000 kg
Estearato de magnesio	0,500 mg	0,0500 kg
Dióxido de silicio altamente disperso	0,500 mg	0,0500 kg

5

El etinilestradiol (EE) y la povidona K 30 (PVP) se disolvieron en 600 ml de etanol. El acetato de clormadinona (tamaño de partícula 90% < 50 µm), la lactosa y el almidón de maíz se mezclaron durante 5 minutos en una mezcladora/granuladora (Diosna P25) y a continuación se humedecieron y mezclaron con la solución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz de 3 mm y se secó en un armario secador al vacío. El granulado seco se desaglomeró a través de un tamiz de 0,6 mm, se mezcló con el estearato de magnesio y el dióxido de silicio altamente disperso y se comprimió en pastillas con un peso de 50 mg en una prensa para comprimidos mediante un troquel de 5 mm.

10

Las pastillas se revistieron con una laca basada en metilhidroxipropilcelulosa con la siguiente composición (masa de revestimiento: 2 mg por pastilla):

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

15

Las pastillas se envasaron en blísteres. En cada blíster se envasaron 24 pastillas como unidades diarias que contienen la combinación de principios activos hormonales y 4 pastillas sin hormonas con una composición correspondiente en cada caso.

Ejemplo 2:

20 Análogamente al Ejemplo 1 se prepararon pastillas con la siguiente composición:

	Por pastilla	Por carga
Etinilestradiol	0,030 mg	0,0030 kg
Acetato de clormadinona	2,000 mg	0,2000 kg
Povidona K30	3,000 mg	0,3000 kg
Lactosa	32,970 mg	3,2970 kg
Almidón de maíz	12,000 mg	1,2000 kg
Estearato de magnesio	0,500 mg	0,0500 kg
Dióxido de silicio altamente disperso	0,500 mg	0,0500 kg

Las pastillas se envasaron en blísteres. En cada blíster se envasaron 21 pastillas como unidades diarias que contienen la combinación de principios activos hormonales.

b) Datos *in vitro*

5 En una serie de experimentos se comprobó la influencia del acetato de clormadinona (ACM) en la proliferación o la formación de pigmento de melanocito humano.

Para ello se cultivaron melanocitos humanos en cada caso en el medio de cultivo correspondiente, que contenía en cada caso diferentes cantidades de etinilestradiol (EE), acetato de clormadinona (ACM) o combinaciones de éstos. Las composiciones individuales se resumen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Carga nº	ACM	EE
1	-	+
2	+	-
3	+	+

10

Nueve días después, los melanocitos humanos se analizaron *in vitro*. El crecimiento celular y la muerte celular se determinaron mediante recuento de células con ayuda de una tinción con azul tripán y con ensayos de proliferación celular y apoptosis comerciales. La formación de pigmentos se determinó tanto a través de la medida de la concentración de melanina en las células como a través de la medida de la tirosinasa, la enzima clave de la formación de pigmento.

15

Se demostró que la presencia de etinilestradiol 1 nM (véase la Tabla 1, carga nº 1) como única hormona en el medio de cultivo incrementaba la actividad de tirosinasa o la proliferación de melanocitos humanos.

También se demostró que la presencia de acetato de clormadinona (véase la Tabla 1, carga nº 2) (100 nM) en el medio de cultivo reduce la tasa de proliferación de melanocitos humanos en un 50 - 70%.

20

En los cultivos de melanocitos humanos cultivados en presencia de una combinación hormonal (véase la Tabla 1, carga nº 3) de etinilestradiol y acetato de clormadinona se pudo observar una clara reducción de la tasa de proliferación de los melanocitos en comparación con cultivos de melanocitos cultivados exclusivamente en presencia de etinilestradiol.

c) Estudio *in vivo*

25

En un estudio realizado con 20.897 mujeres que tomaron una combinación de principios activos hormonales formada por 30 µg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de clormadinona por unidad diaria durante 4 ciclos de menstruación se comprobó el efecto según la invención del medicamento conforme al Ejemplo 2.

Únicamente 4 de las 20.897 mujeres que participaron en el estudio desarrollaron melasma. Esto corresponde a un 0,019% de las mujeres participantes.

30

También se demostró que las mujeres que ya tenían melasma debido a una ingesta previa de un preparado de principios activos hormonales que contenía una combinación hormonal diferente de las combinaciones hormonales según la invención se podían curar o podían experimentar una clara mejoría de la hiperpigmentación del cutis mediante la ingesta del medicamento según el Ejemplo 2.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de al menos un gestágeno seleccionado de entre acetato de clormadinona, 3 α -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 α -hidroxiclormadinona) y 3 β -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 β -hidroxiclormadinona), como componente gestagénico, y en caso
5 dado al menos un estrógeno seleccionado de entre etinilestradiol, estrona, estriol y estradiol, como componente estrogénico, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del melasma en la mujer.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el medicamento se presenta en forma de unidades diarias.
3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque, para la producción de una unidad diaria,
10 como único principio activo hormonal se emplea un componente gestagénico seleccionado de entre acetato de clormadinona, acetato de 3 α -hidroxiclormadinona y acetato de 3 β -hidroxi-clormadinona en una cantidad de 1 a 10 mg, preferentemente de 2 a 5 mg, de forma especialmente preferente de 1, 2, 3, 4 o 5 mg, y en caso dado sustancias auxiliares habituales.
4. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada porque el medicamento se presenta en forma de 28, 56,
15 84, 112, 140, 168, 196, 224, 252, 280, 308, 336 o 364 unidades diarias para una administración oral diaria ininterrumpida.
5. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque como combinación de principios activos se
20 emplea una combinación hormonal consistente en al menos un gestágeno seleccionado de entre acetato de clormadinona, 3 α -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 α -hidroxiclormadinona) y 3 β -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 β -hidroxiclormadinona), como componente gestagénico, y al menos un estrógeno seleccionado de entre etinilestradiol, estrona, estriol y estradiol, como componente estrogénico.
6. Utilización según la reivindicación 5, caracterizada porque para la producción de una unidad diaria se
25 emplea una combinación hormonal consistente en 5 a 50 μ g de etinilestradiol, 0,5 a 3 mg de estradiol, 0,5 a 50 mg de estrona o 0,5 a 50 mg de estriol y en 1 a 5 mg del componente gestagénico, y en caso dado sustancias auxiliares habituales.
7. Utilización según la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque para la producción de una unidad diaria se
emplea una combinación hormonal consistente en 5 a 30 μ g de etinilestradiol o 1 a 2 mg de estradiol y en 1 a 5 mg del componente gestagénico, y en caso dado sustancias auxiliares habituales.
8. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada porque para la producción de una unidad
30 diaria se emplea una combinación hormonal consistente en cada caso en 15 μ g, 20 μ g o 30 μ g de etinilestradiol o en cada caso 1 o 2 mg de estradiol y en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 mg del componente gestagénico, y en caso dado sustancias auxiliares habituales.
9. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada porque para la producción de una unidad
35 diaria se emplea una combinación hormonal consistente en cada caso en 20 μ g de etinilestradiol y 2, 3, 4 o 5 mg del componente gestagénico.
10. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizada porque el medicamento se presenta en
40 forma de al menos 21 unidades diarias que contienen una de las combinaciones hormonales, como combinación de principios activos, para una administración ininterrumpida, seguida de una interrupción de la ingesta durante 3 a 7 días o de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para la administración ininterrumpida.
11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque el medicamento se presenta en forma de
45 unidades diarias que contienen una de las combinaciones hormonales, como combinación de principios activos, para una administración ininterrumpida prolongada varios años, preferentemente hasta 2 años, de forma especialmente preferente hasta 1 año, seguida de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para una administración ininterrumpida o seguida de una interrupción de la ingesta durante 3 a 7 días.
12. Utilización según la reivindicación 11, caracterizada porque el medicamento se presenta en forma de 77 a
50 193 o de 42 a 52 o de 21 a 25 unidades diarias que contienen una de las combinaciones hormonales como combinación de principios activos para una administración ininterrumpida, seguida de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para la administración ininterrumpida o seguida de una interrupción de la ingesta durante 3 a 7 días.
13. Utilización según una de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada porque el medicamento presenta
cuantitativamente la misma combinación de componente estrogénico y componente gestagénico en cada
unidad diaria que contiene una de las combinaciones hormonales como combinación de principios activos.

14. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 13 para inhibir la proliferación de melanocitos humanos.
15. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 13 para reducir el contenido de melanina en melanocitos humanos.