



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 302**

51 Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806225 .6**
96 Fecha de presentación : **12.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1933843**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Uso de valerato de estradiol en combinación con dienogest para la terapia oral de la hemorragia uterina disfuncional en unión con una anticoncepción oral.**

30 Prioridad: **13.10.2005 EP 05022324**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.06.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 170-178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Zeun, Susan;
Boudes, Pol;
Endrikat, Jan;
Secci, Angelo y
Zimmermann, Holger**

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

ES 2 360 302 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

Uso de valerato de estradiol en combinación con Dienogest para la terapia oral de la hemorragia uterina disfuncional en unión con una anticoncepción oral.

Área técnica

5 La invención se refiere al uso de valerato de estradiol en combinación con 17 α -cianometil-17 β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest), que contiene, en este caso, una primera fase de 2 unidades de dosis diarias del valerato de estradiol de 3 mg, una segunda fase de 2 grupos de unidades de dosis diarias, en donde el primer grupo contiene 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 2 mg de dienogest y el segundo grupo contiene 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 3 mg de dienogest, una tercera fase de 2 unidades de dosis diarias con 1 mg de valerato de estradiol y otra fase de 2 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente inocuo para producir un preparado combinado polifásico con una cantidad total de 28 unidades de dosis diarias para la terapia oral de la hemorragia uterina disfuncional en unión con una anticoncepción oral.

15 Todas las unidades de dosis diarias de la combinación polifásica y del placebo farmacéuticamente inocuo corresponden a 28 días.

Estado de la técnica

20 La hemorragia uterina disfuncional (DUB) es un problema clínico frecuente en la ginecología y atañe hasta un 33% de las consultas médicas ginecológicas ambulatorias (Awwad JT, Toth TL, Schiff I. Abnormal uterine bleeding in the perimenopause. *Int J Fertil* 1993; 38:261-9).

Los síntomas de la DUB son:

- una hemorragia de menstruación prolongada (> 7 días)
- una hemorragia frecuente (intervalo entre hemorragias menor o igual que 21 días)
- una hemorragia aumentada (mayor o igual que 80 ml)

25 En el caso de la DUB se trata de un diagnóstico por exclusión, es decir, que se excluyen causas orgánicas tales como miomas, pólipos o cáncer antes de establecer este diagnóstico.

30 La DUB aparece en asociación tanto con una anovulación, como también con una ovulación. Es fundamental para tal trastorno de la hemorragia un desequilibrio entre la fase de estructuración estimulada por estrógenos (proliferación) del endometrio y la transformación gestagénica del endometrio. Si los síntomas de la DUB resultan de una anovulación crónica, el endometrio está expuesto con frecuencia a una proliferación aumentada de estrógenos. Ésta puede conducir, además de a los mencionados trastornos de la hemorragia, a la hiperplasia del endometrio (Speroff et al., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

35 La hiperplasia del endometrio es un factor de riesgo para la generación de un cáncer de endometrio.

40 Fraser, I. S., *Aust. NZ J Obstet Gynaecol* (1990) 30(4), 353-356, divulga el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional con una administración de 5 mg de noretisterona, 3 veces por día, o bien de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, 3 veces por día, como único gestágeno en altas dosis durante 14 días desde el día 12º hasta el día 25º del ciclo en 6 mujeres anovulatorias y durante 20 días desde el día 5º hasta el día 25º del ciclo en 10 mujeres ovulatorias. En ambos grupos, se pudo lograr una reducción de la duración de la hemorragia. No hubo ninguna anticoncepción confiable.

45 Hickey M, Higham J y Fraser IS, *The Cochrane Library*, Issue 3 2004 (Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) describen en un artículo de reseña la baja tolerancia de las mujeres frente a las hemorragias irregulares y fuertes. Describen la razón de la aplicación de gestágenos para lograr una transformación del endometrio y así proporcionar ciclos menstruales más estables. La conclusión del artículo consiste en que faltan actualmente datos clínicos acerca de estudios aleatorizados para comprobar la eficacia de las posibilidades de tratamiento descritas.

50 Steiner, R, y Fink, D *Praxis* (2002) 91(46), 1967-1974 muestran también que el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional debería realizarse, entre otros, con gestágenos y estrógenos en altas dosis o con una combinación de ambos.

Steiner ve un régimen de aplicación en la administración por vía oral de 0,01 mg de etinilestradiol con 2

mg de acetato de noretisterona durante 8 días en una dosificación decreciente, es decir 6,5,4,3,3,3,3,3/día. Además de la influencia hormonal, Steiner postula la posibilidad de un tratamiento en una situación de hemorragia aguda con ácido tranexámico hasta 4x2 comprimidos por día.

5 Davis A, Obstet gynecol. (2000) 96(6), 913–920 muestra el tratamiento de hemorragias uterinas disfuncionales por medio de una administración en tres etapas de etinilestradiol (EE)/norgestimato (NGM), seguida por la administración de un placebo sin hormonas durante tres ciclos de 28 días. El régimen de tratamiento se estructura en este caso de forma que la dosis de EE permanece constante durante 21 días (0,035 mg de EE), la dosis de NGM aumenta durante 21 días (7 unidades de dosis diarias de 0,180 mg de NMG, y 7 unidades de dosis diarias de 0,215 mg de NMG y 7 unidades de dosis diarias de 0,250 mg de NMG), seguido por una administración de un placebo durante 7 días sin hormonas. En el estudio controlado con placebo realizado por Davis, se incluyeron 45% de mujeres con hemorragia de menstruación aumentada (metrorragia, menometrorragia y polimenorrea) y aproximadamente 55% de mujeres con hemorragia de menstruación reducida (oligomenorrea). La máxima cuota de éxito en comparación con el placebo se pudo lograr en mujeres con hemorragia de menstruación reducida, aquí se indujeron hemorragias regulares por privación. La oligomenorrea no es necesariamente una parte componente del grupo de síntomas de DUB y se reconoce como una enfermedad que requiere tratamiento.

20 El documento US 6.797.282 explica en la memoria descriptiva, en general, que se pueden emplear aplicaciones a largo plazo (durante 3 meses) de anticonceptivos orales para el tratamiento de menorragias – que es una forma de hemorragia uterina disfuncional.

Exposición de la invención

25 La invención tiene por objeto desarrollar agentes para el tratamiento de hemorragias uterinas disfuncionales, que en general reducen la cantidad de la hemorragia, y evitar la reaparición de una hemorragia disfuncional y al mismo tiempo asegurar una anticoncepción oral confiable, segura y de buena tolerancia.

Por el concepto de “hemorragia uterina disfuncional” se entiende aquí la hemorragia aumentada, mayor o igual que 80 ml, sin causa orgánica.

30 El problema se soluciona según la invención por medio del uso de valerato de estradiol en combinación con 17 α -cianometil-17 β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest) para producir un preparado combinado polifásico para la terapia oral de la hemorragia uterina disfuncional en unión con una anticoncepción oral. La combinación de valerato de estradiol con dienogest comprende, en este caso, una primera fase de 2 unidades de dosis diarias del valerato de estradiol de 3 mg, una segunda fase de 2 grupos de unidades de dosis diarias, en donde el primer grupo contiene 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol, y de 2 mg de dienogest, y el segundo grupo contiene 35 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol, y de 3 mg de dienogest, una tercera fase de 2 unidades de dosis diarias con 1 mg de valerato de estradiol, y otra fase de 2 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente inocuo.

Todas las unidades de dosis diarias de la combinación polifásica y del placebo farmacéuticamente inocuo corresponden a 28 días.

40 La duración de la aplicación comprende al menos un ciclo de ingesta y depende del deseo individual de la mujer después de una anticoncepción.

Investigaciones acerca de la eficacia de la formulación reivindicada

45 En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con un placebo, se tratan 180 mujeres con síntomas de DUB y después de la exclusión de una causa orgánica de los síntomas con métodos diagnósticos apropiados (ultrasonido transvaginal, determinación de las hormonas en la sangre) con una edad entre 18 y 50 años, que habían brindado su consentimiento por escrito para participar en el estudio. 120 mujeres reciben valerato de estradiol y dienogest de manera correspondiente a la combinación reivindicada y 60 mujeres reciben un placebo.

50 El ensayo comprende una fase “run in” (de entrada) de 90 días, en los que se registra la gravedad de los trastornos hemorrágicos, 6 ciclos de tratamiento y un ciclo después del tratamiento (fase “follow up” (de seguimiento)).

55 La intensidad de una hemorragia se calcula cuantitativamente por medio del método de hematina alcalina. Para ello, las mujeres reúnen durante todo el estudio la higiene mensual usada y la entregan al centro de ensayos. La duración de la hemorragia y la duración de los intervalos sin hemorragia se registran en un libro diario electrónico por medio de documentación diaria.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un preparado combinado polifásico con una cantidad total de 28 unidades de dosis diarias de valerato de estradiol en combinación con 17 α -cianometil-17 β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest), que contiene, en este caso, una primera fase de 2 unidades de dosis diarias del valerato de estradiol de 3 mg,
- una segunda fase de 2 grupos de unidades de dosis diarias, en donde el primer grupo contiene 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 2 mg de dienogest,
- y el segundo grupo contiene 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 3 mg de dienogest,
- 10 una tercera fase de 2 unidades de dosis diarias con 1 mg de valerato de estradiol y otra fase de 2 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente inocuo,
- para el uso en la terapia oral de la hemorragia uterina disfuncional, por cuyo concepto se ha de entender una hemorragia de menstruación aumentada, en la que la pérdida de sangre es mayor o igual que 80 ml, sin causa orgánica, en unión con una anticoncepción oral.