



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 242**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07722763 .5**  
96 Fecha de presentación : **23.01.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1978970**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Anticonceptivo.**

30 Prioridad: **24.01.2006 DE 10 2006 003 509**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.06.2011**

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

72 Inventor/es: **Schramm, Georg;**  
**Kneip, Christa y**  
**Schneider, Johannes**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

**ES 2 362 242 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

Anticonceptivo.

5 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica para la contracepción hormonal que consiste en una cantidad determinada de unidades diarias que contienen hormonas, presentando una combinación de hormonas consistente en al menos un estrógeno seleccionado de entre el grupo formado por etinilestradiol (I) y estradiol (II), como componentes estrógenos, y al menos un metabolito de acetato de clormadinona seleccionado de entre el grupo que incluye 3 $\alpha$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona), 3 $\beta$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona), en caso dado mezclado con acetato de clormadinona y/o 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, como componentes gestágenos, para la administración oral diaria ininterrumpida de las unidades diarias que contienen hormonas, dado el caso en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.

15 Es conocido que el acetato de clormadinona es un componente gestágeno eficaz en los anticonceptivos hormonales que contienen una combinación de hormonas. También es sabido que el metabolismo del acetato de clormadinona tiene lugar a través de los metabolitos 3 $\alpha$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona), 3 $\beta$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona), 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, entre otros.

Los documentos DE 43 39 934, DE 43 21 957 y Bundesverband der pharmazeutischen Industrie E.V. et al.: "Rote Liste 2002" 2002, Rote Liste Service GMBH, Frankfurt/Main, Alemania, describen preparados que contienen etinilestradiol y acetato de clormadinona. Belara® es un anticonceptivo comercial que contiene etinilestradiol y acetato de clormadinona.

20 Sorprendentemente se ha descubierto que los metabolitos acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona y/o acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona, en caso dado mezclados con acetato de clormadinona y/o 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, son sumamente adecuados como componentes gestágenos en combinación con un componente estrógeno para la anticoncepción.

25 También se ha descubierto que dichos componentes gestágenos influyen positivamente en las fluctuaciones del estado de ánimo en las mujeres.

30 Dado que muchas mujeres sufren fluctuaciones en su estado de ánimo durante el ciclo menstrual sin influencias o perturbaciones externas perceptibles o sin molestias o trastornos relacionados con el ciclo menstrual, existe la necesidad de al menos mitigar estas fluctuaciones del estado de ánimo, que las mujeres perciben como un perjuicio psíquico que merma su calidad de vida, y, por consiguiente, mejorar el estado de ánimo durante todo el desarrollo de un ciclo menstrual de tal modo que, en conjunto, incluso se despeje el estado de ánimo.

Por motivos comprensibles, las mujeres que buscan una anticoncepción eficaz y que sufren estas fluctuaciones del estado de ánimo no desean tener que tomar más preparados, sino que prefieren tener que realizar una única toma, preferentemente una toma diaria. Este objetivo se resuelve también mediante el anticonceptivo según la invención.

35 El anticonceptivo según la invención consiste en una cantidad determinada de unidades diarias que contienen hormonas, que presentan una combinación de hormonas consistente en al menos un estrógeno seleccionado de entre el grupo formado por etinilestradiol (I) y estradiol (II), como componentes estrógenos, y al menos un metabolito de acetato de clormadinona seleccionado de entre el grupo que incluye 3 $\alpha$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona), 3 $\beta$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona), en caso dado mezclado con acetato de clormadinona y/o 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, como componentes gestágenos, para la administración oral diaria ininterrumpida de las unidades diarias que contienen hormonas, dado el caso en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.

El componente gestágeno utilizado según la invención es uno de los siguientes componentes a) a f)

- 45 a) acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona, o
- b) acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona, o
- c) una mezcla de a) y b) en cualquier proporción de mezcla, o
- d) una mezcla de a) y/o b) con hasta un 20% en peso, con respecto a la mezcla total, de 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, pudiendo estar presentes estos últimos metabolitos en cualquier proporción de mezcla, o
- 50 e) una mezcla de acetato de clormadinona con a), b) o c) en una proporción de mezcla del 10 al 90% en peso de acetato de clormadinona y del 90 al 10% en peso de a) y/o b), con respecto a la mezcla total, o

- f) una mezcla de acetato de clormadinona con c) en una proporción de mezcla del 10 al 90% en peso de acetato de clormadinona y del 90 al 10% en peso de c), con respecto a la mezcla total, y hasta un 20% en peso, con respecto a la mezcla total, de 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, debiendo corresponder la mezcla total siempre al 100% en peso.
- 5 Una unidad diaria según la invención contiene preferentemente una combinación de hormonas consistente en 5 a 50  $\mu$ g de etinilestradiol y/o 0,5 a 4 mg de estradiol y 1 a 10 mg de uno de los componentes gestágenos a) a f) arriba mencionados, y en caso dado las sustancias auxiliares usuales.
- De forma especialmente preferente, una unidad diaria contiene una combinación de hormonas consistente en al menos 15  $\mu$ g de etinilestradiol y/o al menos 0,5 mg de estradiol y al menos 1 mg de los componentes gestágenos a) a f) arriba mencionados.
- 10 Son totalmente preferentes las unidades diarias que consisten en cada caso en una combinación de hormonas que incluye en cada caso al menos 15  $\mu$ g, preferentemente 20  $\mu$ g o 30  $\mu$ g, de etinilestradiol y/o al menos 0,5 mg, preferentemente 1 mg o 2 mg, de estradiol, y en cada caso al menos 1 mg, preferentemente 2, 3, 4 o 5 mg, de uno de los componentes gestágenos a) a f), y en caso dado las sustancias auxiliares usuales.
- 15 Debido a su excelente efecto anticonceptivo, la combinación de hormonas formada en cada caso por 20  $\mu$ g de etinilestradiol y/o 1 mg de estradiol y  $\geq$  2 mg de los componentes gestágenos a) a f) también es totalmente preferente para la producción de una unidad diaria de la forma farmacéutica según la invención.
- El anticonceptivo según la invención se formula preferiblemente en forma de pastillas que, en caso dado, además de la combinación de hormonas arriba indicada también contienen las sustancias auxiliares usuales.
- 20 Estas pastillas se presentan en particular en forma de al menos 21, preferentemente 21 a 25, de las unidades diarias que contienen la combinación de hormonas y que están concebidas para una toma oral ininterrumpida seguida de una interrupción de la toma durante 3 a 7 días o en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para una toma oral ininterrumpida por mujeres.
- 25 Para evitar las hemorragias en la mayor medida posible, como hemorragias intermedias o hemorragias de privación, el anticonceptivo según la invención también se puede presentar en forma de unidades diarias que contienen la combinación de hormonas para la administración ininterrumpida a lo largo de 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 o seguida directamente de una interrupción de la toma durante 7 a 3 días.
- 30 No obstante, el anticonceptivo según la invención también se puede presentar en una forma farmacéutica con menos de 365 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas, por ejemplo con 77 a 193 o con 42 a 52 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas para una administración oral ininterrumpida, seguida de una interrupción de la toma durante 7 a 3 días o en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para la administración ininterrumpida.
- 35 Como ya se ha indicado más arriba, en lugar de las 7 a 3 unidades diarias sin hormonas también se puede hacer una pausa correspondientemente larga de las tomas. Por consiguiente, la forma farmacéutica oral según la invención con la cantidad arriba indicada de unidades diarias que contienen la combinación de hormonas también se puede presentar en forma de un kit que incluye varias de estas formas farmacéuticas para una toma continuada, interrumpida por una pausa correspondiente de la toma. Evidentemente, el kit también puede incluir varias formas farmacéuticas que presentan una
- 40 toma ininterrumpida de las unidades diarias que contienen la combinación de hormonas en combinación con la cantidad indicada de unidades diarias sin hormonas para una toma ininterrumpida.
- Preferentemente, cada una de las unidades diarias que contienen la combinación de hormonas presenta la misma cantidad del componente estrógeno o del componente gestágeno, es decir, tanto la cantidad de etinilestradiol y/o estradiol como la cantidad de uno de los componentes gestágenos a) a f) se mantiene constante a lo largo de un ciclo
- 45 de toma, que como se ha indicado más arriba puede llegar a durar varios años.
- En otra forma de realización, el contenido de etinilestradiol o estradiol o de los componentes gestágenos a) a f) de las unidades diarias que contienen la combinación de hormonas puede variar de forma conocida de acuerdo con un ciclo de toma de dos o tres fases a lo largo de 21 a 25 días, para lograr un efecto anticonceptivo.
- 50 Para ello, las unidades diarias que contienen la combinación de hormonas presentan preferentemente una cantidad igual o menor de 20  $\mu$ g de etinilestradiol, preferiblemente 20  $\mu$ g o 30  $\mu$ g de etinilestradiol, o 1 mg de estradiol a lo largo de todas las fases, y una cantidad variable en función de las fases de 2 a 5 mg de uno de los componentes gestágenos a) a f).
- 55 En caso de un anticonceptivo de dos fases, el ciclo de toma comienza preferentemente con una toma diaria de una unidad diaria que contiene de 2 a 3 mg de uno de los componentes gestágenos a) a f) junto con etinilestradiol o estradiol como componente gestágeno a lo largo de un período de 7 a 12 días, seguida de una toma diaria de una unidad diaria

de 3 a 4 mg del mismo componente gestágeno a lo largo de un período de 9 a 18 días. La cantidad de componente gestágeno es siempre más baja en la primera fase que en la segunda fase, pero permanece constante en cada una de las fases, y la cantidad de etinilestradiol o estradiol por unidad diaria se mantiene invariablemente constante en 20 µg o 30 µg o en 1 mg, respectivamente, a lo largo de las dos fases.

- 5 Cuando el anticonceptivo según la invención se toma como un anticonceptivo de tres fases, el ciclo de toma comienza preferentemente con una toma diaria ininterrumpida de una unidad diaria que contiene de 2 a 3 mg de uno de los componentes gestágenos a) a f) además de etinilestradiol o estradiol como componente estrógeno a lo largo de un período de 6 a 7 días, seguida de una toma diaria de una unidad diaria que contiene 3 mg de uno de los componentes gestágenos arriba mencionados además de etinilestradiol o estradiol a lo largo de un período ininterrumpido de 5 a 9 días, y finaliza con una toma diaria ininterrumpida de una unidad diaria que contiene de 3 a 5 mg de uno de los componentes gestágenos arriba mencionados a lo largo de un período de 5 a 14 días. En el caso del anticonceptivo de tres fases, las unidades diarias también contienen componentes gestágenos idénticos en cantidades que varían de una fase a otra, aumentando la cantidad de componentes gestágenos por unidad diaria desde la primera hasta la tercera fase, pero manteniéndose constante dicha cantidad dentro de cada fase, y la cantidad de etinilestradiol o estradiol también permanece constante a lo largo de todas las fases.

Tanto en el caso de los medicamentos que desarrollan el llamado "efecto anticonceptivo de dos fases" como en el caso de los medicamentos que desarrollan un efecto anticonceptivo de tres fases, las unidades diarias que contienen hormonas incluyen preferentemente en cada caso de 20 a 50 µg, de forma especialmente preferente en cada caso 30 µg, de forma totalmente preferente en cada caso 20 µg de etinilestradiol y/o preferentemente en cada caso de 1 a 4 mg, preferentemente 2 mg, de forma especialmente preferente 1 mg de estradiol como componente estrógeno. Además, para lograr una seguridad máxima del efecto anticonceptivo es especialmente importante mantener una toma sucesiva ininterrumpida de 21 a 25 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas por cada ciclo de toma. Después de la toma de las unidades diarias que contienen la combinación de hormonas se puede llevar a cabo directamente una toma ininterrumpida de unidades diarias sin hormonas durante 7 a 3 días o una pausa de la toma con la duración correspondiente.

Mediante la toma del anticonceptivo según la invención no sólo se logra un excelente efecto anticonceptivo, sino que además, en el caso de mujeres que sufren fluctuaciones del estado de ánimo dependientes del ciclo menstrual, también se logra mitigar e incluso evitar dichas fluctuaciones del estado de ánimo. No sólo se evita desde un empeoramiento del estado de ánimo hasta una depresión anímica de dichas mujeres, sino que el estado de ánimo de la mujer durante todo su ciclo menstrual mejora de tal modo que en conjunto se despeja el estado de ánimo. Este efecto se logra principalmente en caso de una toma de una sola fase.

El anticonceptivo según la invención se presenta preferentemente como forma farmacéutica oral, de forma especialmente preferente en forma de pastillas. Cada unidad diaria corresponde a una pastilla. Las pastillas se envasan correspondientemente a un ciclo de toma, preferentemente en blísteres, preferiblemente con una identificación de la unidad diaria a tomar en cada caso, y se comercializan en envases que contienen al menos uno de dichos blísteres, preferentemente al menos 3 blísteres para la cantidad correspondiente de ciclos de toma o para una administración ininterrumpida si así se desea.

#### Datos *in vitro*

1. Determinación de la afinidad del 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA por el receptor de progesterona humano
- 40 La siguiente determinación de la afinidad del 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA por el receptor de progesterona humano se basa en la publicación de las instrucciones experimentales de Eckert y col. (Cancer Research, 1982, V42, pp. 139-144). La publicación correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera parte de la exposición de la presente solicitud.
- 45 Se utilizan las fracciones citosólicas de células MCF-7, que contienen el receptor de progesterona humano. Como sustancia de referencia se utiliza [<sup>3</sup>H]-R-5020 2 nM, y para determinar la unión no específica se utiliza R-5020 1 µM. La incubación de las sustancias ([<sup>3</sup>H]-R-5020, 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA) en el receptor dura en cada caso 20 horas a una temperatura de aproximadamente 4°C. Las soluciones madre (5x10<sup>-2</sup>M) de 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA se someten en cada caso a dilución previa 1:10 en DMSO al 75% y a continuación se diluyen de nuevo 1:5 en DMSO al 25%. Las concentraciones finales de 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA en el ensayo son 3x10<sup>-10</sup>M, 3x10<sup>-9</sup>M, 1x10<sup>-8</sup>M, 3x10<sup>-8</sup>M, 1x10<sup>-7</sup>M, 3x10<sup>-7</sup>M, 1x10<sup>-6</sup>M y 1x10<sup>-5</sup>M. Después de incubar las sustancias durante el tiempo arriba mencionado, las cargas de incubación se filtran de acuerdo con las instrucciones estándar, se lavan y se determina la radiactividad de los filtros con un medidor de escintilación. Los especialistas conocen dichas instrucciones estándar. Los experimentos se llevan a cabo con cargas dobles en cada caso.
- 55 Los valores IC<sub>50</sub> correspondientes se calculan mediante un análisis de regresión no lineal de las curvas de desplazamiento mediante la fórmula de adaptación de curvas de Hill. Los especialistas conocen este tipo de procedimiento de cálculo.

Los valores  $K_i$  (constante de inhibición) correspondientes se determinan mediante la ecuación de Cheng-Prusoff ( $K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$ ), siendo L la concentración del radioligando en el ensayo y  $K_D$  la afinidad del radioligando por el receptor.

Los valores de medida se resumen en la tabla posterior.

2. Determinación de la afinidad del 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA por el receptor de andrógenos humano

5 La siguiente determinación de la afinidad del 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA por el receptor de andrógenos humano se basa en la publicación de las instrucciones experimentales de Zava y col. (Endocrinology, 1979, V104, pp. 1007-1012). La publicación correspondiente se incorpora aquí como referencia y forma parte de la exposición de la presente solicitud.

10 Se utilizan las fracciones citosólicas de células LNCaP que contienen el receptor de andrógenos humano. Como sustancia de referencia se utiliza [ $^3$ H]-metiltrienolona 0,5 nM, y para determinar la unión no específica se utiliza mibolerona 1  $\mu$ M. La incubación de las sustancias ([ $^3$ H]-metiltrienolona, 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA) en el receptor dura en cada caso 24 horas a una temperatura de aproximadamente 4°C. Las soluciones madre, las series de diluciones de 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA, los pasos de lavado, la determinación de la radiactividad y los métodos para los cálculos de los valores  $IC_{50}$  y  $K_i$  respectivos corresponden al protocolo experimental descrito bajo el punto 1).

15 Los valores de medida se resumen en la siguiente tabla.

Receptor de progesterona (humano)		
Sustancia	$IC_{50}$ [nM]	$K_i$ [nM]
3- $\alpha$ -OH-CMA	39	13
3- $\beta$ -OH-CMA	18	6

Receptor de andrógenos (humano)		
Sustancia	$IC_{50}$ [nM]	$K_i$ [nM]
3- $\alpha$ -OH-CMA	100	83
3- $\beta$ -OH-CMA	25	20

20 De estos datos se desprende que tanto el 3- $\alpha$ -OH-CMA como el 3- $\beta$ -OH-CMA tienen una alta afinidad por el receptor de progesterona humano y por el receptor de andrógenos humano. De ello se deriva su efecto anticonceptivo y antiandrogénico correspondiente.

25 Es sabido que la alopregnanolona, un neuroesteroide endógeno, tiene un efecto positivo en el estado de ánimo. Las concentraciones de alopregnanolona en plasma se reducen en pacientes con estado de ánimo depresivo. El efecto positivo de la alopregnanolona en el estado de ánimo se atribuye a la interacción de ésta con los receptores de GABA<sub>A</sub>. La alopregnanolona actúa en este receptor del sistema nervioso central como un modulador alostérico positivo, lo que conduce a efectos ansiolíticos que despejan el estado de ánimo.

Se ha comprobado que el 3- $\alpha$ -OH-CMA y el 3- $\beta$ -OH-CMA presentan propiedades de unión a los receptores de GABA<sub>A</sub> que son muy similares a las de la alopregnanolona. La alopregnanolona influye en la unión de muscimol marcado de forma radiactiva (agonista) a estos receptores.

30 3. Influencia de la alopregnanolona y el 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA en la unión de muscimol a receptores de GABA<sub>A</sub> (cerebro de rata)

Las siguientes determinaciones de la influencia de la alopregnanolona y el 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA en la unión de muscimol a los receptores de GABA<sub>A</sub> (rata) se basan en la publicación de las instrucciones experimentales de Snodgrass, S.R. (Nature, 1979, V273, pp. 392-394). La publicación correspondiente se incorpora aquí como referencia y forma parte de la exposición de la presente solicitud.

35 **A) Alopregnanolona**

40 Se elaboran unos preparados de membrana de material de corteza cerebral de rata. Como sustancia de referencia se utiliza [ $^3$ H]-muscimol 5 nM, y para determinar la unión no específica se utiliza muscimol 10  $\mu$ M. La incubación de las sustancias ([ $^3$ H]-muscimol, alopregnanolona) en el receptor dura en cada caso 10 minutos a una temperatura de aproximadamente 4°C. La solución madre ( $5 \times 10^{-2}$ M) de alopregnanolona se somete en cada caso a dilución previa 1:10 en DMSO al 75% y a continuación se diluye de nuevo 1:5 en DMSO al 25%. La concentración final de alopregnanolona en el ensayo es de  $1 \times 10^{-10}$ M,  $1 \times 10^{-9}$ M,  $1 \times 10^{-8}$ M,  $1 \times 10^{-7}$ M,  $1 \times 10^{-6}$ M y  $1 \times 10^{-5}$ M. Los pasos de lavado y las determinaciones de la radiactividad de llevan a cabo tal como se describe más arriba bajo el punto 1.

Se puede comprobar que con una concentración de alopregnanolona 1  $\mu$ M se incrementa un 38% la unión del muscimol marcado de forma radiactiva (5 nM).

**B) 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA**

La determinación de la influencia de 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA en la unión de muscimol a los receptores de GABA<sub>A</sub> (rata) se lleva a cabo análogamente al método arriba descrito. En lugar de alopregnanolona se utiliza 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA.

- 5 Se puede comprobar que con una concentración de 3- $\alpha$ -OH-CMA 0,1  $\mu$ M se incrementa un 31% la unión del muscimol marcado de forma radiactiva (5 nM) y con una concentración de 3- $\alpha$ -OH-CMA 0,001  $\mu$ M dicha unión aumenta en un 12%.

De ello se puede deducir que el 3- $\alpha$ -OH-CMA o 3- $\beta$ -OH-CMA tiene un efecto que despeja el estado de ánimo.

**Ejemplos****10 Ejemplo 1**

<b>Composición</b>	<b>Por pastilla</b>
Estradiol	1,00 mg
Acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona	2,00 mg
Acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona	2,00 mg
Povidona K30	3,000 mg
Lactosa	32,000 mg
Almidón de maíz	0,500 mg
Dióxido de silicio altamente disperso	0,500 mg

- 15 El estradiol y la povidona K30 (PVP) se disolvieron en 600 ml de etanol. Los componentes gestágenos (tamaño de partícula 90% < 50  $\mu$ m), la lactosa y el almidón de maíz se mezclaron durante 5 minutos en una mezcladora/granuladora (Diosna P25) y a continuación se empaparon y mezclaron con la solución etanólica que contenía el estradiol. 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 dióxido de silicio altamente disperso y se comprimió en una prensa para pastillas con troqueles de 5 mm para obtener pastillas con un peso de 50 mg.

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 depurada	1,6200 kg

20

Estas pastillas revestidas se envasaron en un blíster formando un anticonceptivo con 24 unidades diarias que contenían hormonas y 4 pastillas revestidas con la composición correspondiente pero sin hormonas.

**Ejemplo 2**

<b>Composición</b>	<b>Por pastilla</b>
Étylestradiol	0,020 mg
Acetato de clormadinona	1,00 mg
Acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona	2,00 mg
3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona	1,00 mg
Povidona K30	3,000 mg
Lactosa	31,980 mg
Almidón de maíz	0,500 mg
Dióxido de silicio altamente disperso	0,500 mg

- 25 Las pastillas se produjeron tal como se indica en el Ejemplo 1 y se revistieron con la composición según el Ejemplo 1 (masa de revestimiento 2 mg por pastilla).

Las pastillas revestidas se envasaron en un blíster formando un anticonceptivo con 24 unidades diarias que contenían hormonas y 4 pastillas revestidas con la composición correspondiente pero sin hormonas.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma farmacéutica para la anticoncepción hormonal que consiste en una cantidad determinada de unidades diarias que contienen hormonas, que presenta una combinación de hormonas consistente en al menos un estrógeno seleccionado de entre el grupo formado por etinilestradiol (I) y estradiol (II), como componentes estrógenos, y al menos un metabolito de acetato de clormadinona seleccionado de entre el grupo que incluye 3 $\alpha$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona), 3 $\beta$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona), en caso dado mezclado con acetato de clormadinona y/o 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, como componentes gestágenos, para la administración oral diaria ininterrumpida de las unidades diarias que contienen hormonas, dado el caso en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.
- 10 2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la combinación de hormonas consiste en 5 a 50  $\mu$ g de etinilestradiol y/o 0,5 a 4 mg de estradiol y 1 a 10 mg del componente gestágeno, y en caso dado sustancias auxiliares usuales.
- 15 3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la combinación de hormonas consiste en 5 a 30  $\mu$ g de etinilestradiol y/o 0,5 a 2 mg de estradiol y 1 a 10 mg del componente gestágeno, y en caso dado sustancias auxiliares usuales.
4. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el componente gestágeno es uno de los siguientes componentes a) a f)
- a) acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona, o
- 20 b) acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona, o
- c) una mezcla de a) y b) en cualquier proporción de mezcla, o
- d) una mezcla de a) y/o b) con hasta un 20% en peso, con respecto a la mezcla total, de 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, o
- 25 e) una mezcla de acetato de clormadinona con a) y/o b) en una proporción de mezcla del 10 al 90% en peso de acetato de clormadinona y del 90 al 10% en peso de a) y/o b), con respecto a la mezcla total, o
- f) una mezcla de acetato de clormadinona con c) en una proporción de mezcla del 10 al 90% en peso de acetato de clormadinona y del 90 al 10% en peso de c), con respecto a la mezcla total, y hasta un 20% en peso, con respecto a la mezcla total, de 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, debiendo corresponder la mezcla total siempre al 100% en peso.
- 30 5. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque una unidad diaria consiste en una combinación de hormonas que incluye en cada caso 15  $\mu$ g, 20  $\mu$ g o 30  $\mu$ g de etinilestradiol y/o 1 mg o 2 mg de estradiol, y en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 mg de uno de los componentes gestágenos a) a f), y en caso dado sustancias auxiliares usuales.
- 35 6. Forma farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque la combinación de hormonas consiste en cada caso en 20  $\mu$ g o 30  $\mu$ g de etinilestradiol y/o 1 mg de estradiol y  $\geq$  2 mg de los componentes gestágenos a) a f).
7. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque incluye al menos 21 unidades diarias que contienen hormonas y en caso dado de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.
- 40 8. Forma farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque su cantidad máxima de unidades diarias que contienen hormonas corresponde a una administración ininterrumpida durante varios años, preferentemente durante 2 años, de forma especialmente preferente durante 1 año, en caso dado en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas para una administración ininterrumpida durante 7 a 3 días.
9. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque incluye hasta 730, preferentemente hasta 365 unidades diarias que contienen hormonas y en caso dado de 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.
- 45 10. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque incluye de 77 a 193 unidades diarias que contienen hormonas, en caso dado en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.
11. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque incluye de 42 a 52 unidades diarias que contienen hormonas, en caso dado en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.

12. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque incluye de 21 a 25 unidades diarias que contienen hormonas, en caso dado en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.
13. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque las unidades diarias que contienen hormonas presentan en cada caso la misma cantidad del componente estrógeno y en cada caso la misma cantidad del componente gestágeno.
14. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque las unidades diarias se presentan en forma de pastillas.
15. Kit que contiene al menos una forma farmacéutica para la anticoncepción hormonal según una de las reivindicaciones 1 a 14.
- 10 16. Kit según la reivindicación 14, caracterizado porque contiene varias formas farmacéuticas según una de las reivindicaciones 1 a 13.
- 15 17. Utilización de una combinación de hormonas de etinilestradiol y/o estradiol, como componentes estrógenos, y al menos un metabolito de acetato de clormadinona seleccionado de entre el grupo que incluye 3 $\alpha$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\alpha$ -hidroxiclormadinona), 3 $\beta$ -hidroxi-6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (acetato de 3 $\beta$ -hidroxiclormadinona), en caso dado mezclado con acetato de clormadinona y/o 3 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona y/o 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona, como componentes gestágenos, para la producción de un anticonceptivo oral para la administración oral en una sola fase durante al menos 21 días, en caso dado en combinación con 7 a 3 unidades diarias sin hormonas.